

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cannabidiol (Epidyolex[®])

Jazz Pharmaceuticals

Modul 4 C

*Zusatztherapie von Krampfanfällen in Zusammenhang mit
Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	15
4.2 Methodik	26
4.2.1 Fragestellung	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	30
4.2.3 Informationsbeschaffung	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	40
4.2.5.3 Meta-Analysen	55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	63
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	69
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	70
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	72
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	91
4.3.1.3.1 Darstellung der Endpunkte – RCT	91
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – RCT	95
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – RCT	97

4.3.1.3.1.3	Endpunkt Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierung	119
4.3.1.3.1.4	Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung	121
4.3.1.3.1.5	Endpunkt Morbidität: Achenbach-Verhaltens-Checkliste.....	126
4.3.1.3.1.6	Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse.....	136
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	151
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	159
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	160
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	160
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	160
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	160
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	161
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	161
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	164
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	164
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	164
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	164
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	164
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	165
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	166
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	167
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	167
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	167
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	167
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	168
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	168
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	168
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	169
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	169
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	170
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	170
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	171
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	178
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	178
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	178
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	178
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	178
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	179
4.6	Referenzliste.....	180
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		189

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	194
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	196
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	200
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	203
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	230
Anhang 4-G : Ergänzende Daten.....	247
4.7 Zusätzliche Analysen	247
4.7.1 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Veränderung der Krampfanfallshäufigkeiten	247
4.7.2 Endpunkt Morbidität: Achenbach-Verhaltens-Checkliste	251
4.7.3 Endpunkt Verträglichkeit	263
4.8 Subgruppenanalysen	266
4.8.1 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Veränderung der Häufigkeit	266
4.8.2 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle - Responder.....	271
4.8.3 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne jegliche Krampfanfälle.....	274
4.8.4 Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung	277
4.8.5 Endpunkt Verträglichkeit	280

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung für die Studienbewertung	16
Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Dosis 25 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studie GWEP1521	20
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung für die Studienbewertung	32
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-11: Exposition mit der Studienmedikation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).....	77
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1521 (ITT-Population).	78
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunktes Mortalität: Gesamtüberleben – RCT.....	95
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – RCT.....	97
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Anfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – negativ-binomial Modell der Krampfanfallshäufigkeit – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population, Behandlungsphase).....	104
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Deskriptive Analyse der absoluten 28-Tage-Krampfanfallshäufigkeit und	

Sensitivitätsanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	107
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Responder-Analysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	111
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	115
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Anzahl der Patienten mit Status epilepticus – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	117
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierung – RCT.	119
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierungen– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).	120
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung – RCT.	121
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline (ordinale logistische Regression) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	124
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Responderanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	125
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Achenbach-Verhaltens-Checkliste – RCT.	126
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Achenbach-Verhaltens-Checkliste in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Achenbach-Verhaltens-Checkliste – Problemskalen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	132
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunktes Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT.	136
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).	141
Tabelle 4-37: 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 GWEP1521 (Sicherheits-Population).	142
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOK und PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).	144
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOK und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).	145
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: AESI und zusätzliche Formulare zum Verbleib der Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).	146
Tabelle 4-41: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	153
Tabelle 4-42: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GWEP1521.....	155
Tabelle 4-43: Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle pro 28 Tagen, Responder (≥ 50 % Reduktion), Subgruppenanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	158
Tabelle 4-44: Liste der eingeschlossenen Studien	159
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	161
Tabelle 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	161
Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	162
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	162
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	163
Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	165
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	165
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	166
Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	166
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	168
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	169

Tabelle 4-56: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Dosis 25 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studie GWEP1521	172
Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	178
Tabelle 4-58: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MEDLINE	190
Tabelle 4-59: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMBASE	191
Tabelle 4-60: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Cochrane-Datenbank	192
Tabelle 4-61: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ClinicalTrials.gov	194
Tabelle 4-62: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EU-CTR	195
Tabelle 4-63: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ICTRP	195
Tabelle 4-64: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliographische Literaturrecherche)	196
Tabelle 4-65: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken)	200
Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GWEP1521	204
Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	231
Tabelle 4-68 (Anhang): Sensitivitätsanalyse der Häufigkeit TSC-assozierten Anfälle – Rang ANCOVA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	247
Tabelle 4-69 (Anhang): Sensitivitätsanalyse der Häufigkeit TSC-assozierten Anfälle – log-transformierte ANCOVA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	248
Tabelle 4-70 (Anhang): Sensitivitätsanalyse der Häufigkeit TSC-assozierten Anfälle – negativ-binomial Modell nach Imputation fehlender Daten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	249
Tabelle 4-71 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Achenbach-Verhaltens-Checkliste – Syndromskalen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	251
Tabelle 4-72 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Achenbach-Verhaltens-Checkliste – Weitere Skalen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	259
Tabelle 4-73 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Umfrage zum Verbrauch der Studienmedikation und dem Verhalten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).	263
Tabelle 4-74 (Anhang): Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle pro 28 Tagen mittels negativ-binomial Modell – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	266

Tabelle 4-75 (Anhang): Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle pro 28 Tagen mittels negativ-binomial Modell – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	269
Tabelle 4-76 (Anhang): Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle pro 28 Tagen, Responder (≥ 50 % Reduktion) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	271
Tabelle 4-77 (Anhang): Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	274
Tabelle 4-78 (Anhang): Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Responder (jegliche Verbesserung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).	277
Tabelle 4-79 (Anhang): Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit: Gesamtrate der TEAEs – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).	280
Tabelle 4-80 (Anhang): Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit: Gesamtrate der schwerwiegenden TEAEs (SUEs) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).	283

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Abbildung 4-3: Design der Studie GWEP1521	86
Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie GWEP1521.	229

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABCL	Achenbach Adult Behavior Checklist
Abs.	Absatz
ACTH	Adrenocorticotropin
AESI	Adverse event 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
AUC	Area under the curve
BL	Baseline
CBCL	Achenbach Child Behavior Checklist
CBD	Cannabidiol
CGIC	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (caregiver global impression of change)
CGICSD	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Krampfanfälle (caregiver global impression of change in seizure duration)
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
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
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DS	Dravet Syndrom
EG	Europäische Gemeinschaft

EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EOT	End of Treatment
ESC	Epilepsie-Studienkonsortium
EUCTR	EU Clinical Trials Register
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GIC	Global Impression of Change
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
ILAE	International league against epilepsy
IQR	Interquartilsspanne (inter-quartile range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IRB/EC	International Review Board / Ethikkommission
iVm	In Verbindung mit
IVRS	interactive voice response system
J	Jahre
KI	Konfidenzintervall
LEV	Levetiracetam
LGS	Lennox-Gastaut-Syndrom
LOCF	Last observation carried forward
LSM	Least square mean
MAR	Missing at random
Max	Maximum
MCMC	Markov-Chain-Monte-Carlo-Methode
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MI	Much improved
MImp	Multiple Imputation

Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MNAR	missing not at random
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTOR	Mechanistic target of rapamycin
NA	Nicht auswertbar
n.b.	Nicht berechnet
n.d.	Nicht durchgeführt
neg. bin.	Negativ-binomial Modell
NOCB	Next observation carried forward
OLE	Open label extension
OR	Odds Ratio
PIAT	Patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie
PGIC	Physician Global Impression of Change
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)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
rRR	Reverses relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SCQ	Social Communication Questionnaire
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Status epilepticus
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SGIC	Globaler Patienten-Eindruck der Veränderung (subject global impression of change)
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)
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
SUE	Schwerwiegendes UE
SW	Leicht verschlechtert (slightly worse)
TAND	TSC-assoziierte neuropsychiatrische Störungen (TSC associated neuropsychiatric disorders)
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	Obergrenze der Normalwerte (upper limit of normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VGB	Vigabatrin
VMI	Sehr stark verbessert (very much improved)
VMW	Sehr stark verschlechtert (very much worse)
VNS	Vagusnervstimulation
VPA	Valproate
vs.	versus
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie ist der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Cannabidiol (Epidyolex®) als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten?

Im letzten Nutzenbewertungsverfahren zu Epidyolex® im Jahr 2021 in der Indikation „als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren“ hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen 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 in der Indikation TSC wurde mit der Zulassung vom 26. April 2021 bestätigt [3].

Seit dem 01. Dezember 2022 sind pharmazeutische Unternehmen nach § 35a (1) Satz 13 Fünftes Sozialgesetzbuch (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 zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) darzulegen [4]. 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 der Zulassungsstudie GWEP1521 (GWPCARE6) beantwortet. Diese Studie ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studien der Phase III, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex® im Vergleich zu Placebo, jeweils als Zusatztherapie zu einer patientenindividuellen anfallssuppressiven Therapie (PIAT), über einen Behandlungszeitraum von 16 Wochen mit 28-tägiger Nachbeobachtung untersucht.

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 TSC ab 2 Jahren.	A1	Andere Studienpopulation
Intervention	E2	Epidyolex®, verabreicht als Zusatztherapie; angewendet gemäß der Beschreibung des Anwendungsgebietes TSC 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
CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; PIAT = patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; TSC = Tuberöse Sklerose, zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie				

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

Die aus der systematischen Literaturrecherche identifizierten randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) 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 Studienprotokollen 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 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) systematisch beurteilt. Als Datenbasis dienten die zur Verfügung stehenden Informationen aus den vollständigen CSR.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Bei TSC handelt es sich um eine seltene, teilweise autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die durch die Ausbildung gutartiger Tumore in mehreren Organsystemen gekennzeichnet ist. Besonders häufig werden die Tumore im zentralen Nervensystem, in der Haut, in den Nieren, in der Lunge und im Herzen gefunden [5]. TSC führt zu schweren neurologischen Störungen, einschließlich Epilepsie, der häufigsten neurologischen Ausprägung von TSC, welches bei der Mehrheit (~80 %) der Patienten auftritt. In den meisten Fällen (80 %) beginnen die Krampfanfälle bereits in den ersten drei Lebensjahren [6, 7]. Epileptische Anfälle, ein früher Beginn der Krampfanfälle und refraktäre Epilepsien stehen mit geistiger Behinderung und anderen TSC-assoziierten neuropsychiatrischen Störungen (TAND, TSC-associated neuropsychiatric disorders) in Zusammenhang [8, 9]. Die meisten Patienten durchlaufen eine Vielzahl an Behandlungen mit anfallssuppressiven Medikamenten und Kombinationen von anfallssuppressiven Medikamenten, wobei ca. 86 % der TSC-Patienten mit Krampfanfällen trotz einer anfallssuppressiven Therapie weiterhin an einer hohen Anfallshäufigkeit leiden [10] – die Patienten sind pharmakoresistent. Die Behandlung von TSC-assoziiierter Epilepsie stellt daher eine große klinische Herausforderung dar.

Mit Epidyolex® steht den Ärzten zur Behandlung von Krampfanfällen in Zusammenhang mit TSC ab einem Alter von zwei Jahren eine Zusatztherapie mit spezifischer Zulassung für diese sehr seltene Erkrankung zur Verfügung, die auf einem einzigartigen multimodalen Wirkmechanismus beruht (siehe Modul 2).

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

„Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vorthherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen unter Auswahl von

Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon), Tetracosactid (ACTH).“ [11]

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

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epidyolex® bei Patienten mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC im Alter von ≥ 2 Jahren wird die Zulassungsstudie GWEP1521 verwendet. Es handelt sich um eine Placebo-kontrollierte, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosierungen Epidyolex® (25 mg/kg/Tag und 50 mg/kg/Tag) vs. Placebo jeweils als Zusatztherapie zu einer PIAT bei TSC-Patienten mit pharmakoresistenten Krampfanfällen untersucht. Bei den in Studie GWEP1521 eingeschlossenen TSC-Patienten handelt es sich zum überwiegenden Teil um eine therapierefraktäre Population, der zur Studienbeginn keine weitere, vielversprechende Behandlungsoption zur Verfügung stand. Dies wird durch die folgenden Argumente belegt:

- Die Patienten erhielten im Median 4 vorherige und 3 begleitende anfallssuppressive Medikamente, resultierend in einer medianen Gesamtanzahl von 7 anfallssuppressiven Medikamenten. Dabei erhielten 86,7 % (Epidyolex® 25 mg/kg/Tag) bzw. 84,2 % (PIAT + Placebo) ≥ 2 anfallssuppressive Medikamente in der Vorgeschichte, 86,7 % bzw. 89,5 % erhielten ≥ 2 begleitende anfallssuppressive Medikamente und 90,7 % bzw. 85,5 % erhielten ≥ 4 anfallssuppressive Medikamente insgesamt. Dies überschreitet den Wert von ≥ 2 fehlgeschlagenen Therapien, welcher sowohl von der internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE, international league against epilepsy) als Schwellenwert für therapierefraktäre Patienten [12], als auch vom NICE als Schwellenwert zur Behandlung mit Cannabidiol angegeben wird [13]. Weiterhin sinken bei Epilepsiepatienten die Erfolgchancen mit jedem weiteren verabreichten anfallssuppressivem Medikament deutlich [14, 15]. In einer 30-jährigen longitudinalen Beobachtungsstudie wird beispielsweise angegeben, dass die Erfolgchancen des dritten Behandlungsregimes nur noch 4,4 % und für jedes darauffolgende Behandlungsregime nur noch 2,12 % betragen [14]. Daher ist davon auszugehen, dass die eingeschlossenen Patienten nicht weiter von einem Therapiewechsel profitieren konnten.
- Gemäß des Einschlusskriteriums „Mind. vier Wochen stabile anfallssuppressive Therapie vor dem Screening“ wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen mind. vier Wochen vor dem Screening seitens der behandelnden Ärzte keine erfolgversprechende Option für einen Therapiewechsel bestand. Patienten, denen weitere Therapieoptionen zur Verfügung standen, konnten diese erhalten, wurden als Konsequenz allerdings nicht in die Studie eingeschlossen.

Da es sich bei der Population der Studie GWEP1521 somit um therapierefraktäre Patienten handelt, deren Möglichkeiten zur Änderung der Behandlung ausgeschöpft waren, ist der Vergleich der Epidyolex®-Zusatztherapie mit einer PIAT + Placebo-Gruppe angemessen. Aus Sicht von Jazz Pharmaceuticals wird mit diesem Vergleich die zVT abgebildet.

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wird die zugelassene Epidyolex®-Erhaltungsdosis von 25 mg/kg/Tag herangezogen [16]. Da die Dosierung von 50 mg/kg/Tag nicht der Zulassung entspricht [16], wird die Dosierung 50 mg/kg/Tag nicht in diesem Nutzendossier dargestellt.

Für dieses Nutzendossier wurden die Analysen basierend auf der Intention-to-treat (ITT)-Population für die Wirksamkeitsendpunkte und basierend auf der Sicherheits-Population für die Verträglichkeitsendpunkte durchgeführt.

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 25 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo der Studie GWEP1521 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Dosis 25 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studie GWEP1521

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

Dimension Endpunkt	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75) vs. PIAT + Placebo (N = 76)		Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	n.b. ^d	0,3173	
Anteil Patienten mit Anstieg ≥ 0 %	0,76 [0,43; 1,34]	0,3634	
Andere Krampfanfälle			
	Effektschätzer ^a [95 %-KI]	p-Wert	Nicht belegt
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline	1,642 [0,589; 4,574]	0,3352	
	RR [95 %-KI]	p-Wert ^c	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	0,52 [0,21; 1,31]	0,1448	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	0,42 [0,14; 1,27]	0,1005	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	0,27 [0,06; 1,19]	0,0537	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	0,43 [0,09; 2,07]	0,2588	
Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfall gesamt			
	Effektschätzer ^a [95 %-KI]	p-Wert	
	1,8423 [1,2085; 2,8086]	0,0048	Beträchtlich
Status epilepticus (SE)			
	rRR [95 %-KI]	p-Wert ^c	Nicht belegt
Anteil Patienten mit SE	1,319 [0,3979; 4,3379]	0,781	
Epilepsiebedingte Hospitalisierung			
	rRR [95 %-KI]	p-Wert ^c	Nicht belegt
Anteil Patienten mit epilepsiebedingter Hospitalisierung	0,2883 [0,0684; 1,2147]	0,039	
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung ^f (CGIC) - LOCF			
	OR [95 %-KI]	p-Wert ^g	Beträchtlich
Veränderung zu Baseline	2,44 [1,32; 4,50]	0,0116	
	rRR [95 %-KI]	p-Wert ^h	
Anteil Patienten mit Verbesserung [VMI + MI + SI]	0,550 [0,391; 0,773]	<0,001	
Anteil Patienten mit Verschlechterung [VMW + MW + SW]	0,524 [0,161; 1,708]	0,352	

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

Dosis 25 mg/kg/Tag***Epileptische Krampfanfälle***

Im Vergleich von Epidyolex® zu PIAT + Placebo zeigt sich basierend auf der ITT-Population hinsichtlich der Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, TSC-assoziiert) zum Ende der Behandlung ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex®. Dabei wurden die Krampfanfälle (gesamt) in der Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)-Gruppe um 29,1 % reduziert (Effektschätzer: 0,709; 95 %-Konfidenzintervall (KI): [0,576; 0,873]; $p = 0,0013$). Zudem ist in der Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle um 30,1 % (Effektschätzer: 0,699; 95%-KI: [0,567; 0,861]; $p = 0,0009$) festzustellen. Hinsichtlich der anderen Anfallstypen traten zwischen den Behandlungsgruppen keine Unterschiede auf.

Die Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, TSC-assoziiert) zeigen einen Vorteil für Epidyolex® bei den Gesamt-Krampfanfällen und den TSC-assoziierten Krampfanfällen in der Reduktion um ≥ 75 %. Es sind signifikant mehr Responder unter Epidyolex® als unter PIAT + Placebo zu verzeichnen (siehe Tabelle 4-2). Es wurden keine Unterschiede hinsichtlich einer Erhöhung der gesamten und der TSC-assoziierten Krampfanfälle festgestellt (siehe Tabelle 4-2).

Zudem zeigt die Auswertung der längsten Anzahl konsekutiver Tage ohne Krampfanfälle, dass unter Behandlung mit Epidyolex® ein signifikant längerer Zeitraum ohne jeglichen Krampfanfall erreicht werden kann ($p = 0,0048$). Dabei beträgt die prozentuale Verbesserung im Verhältnis zur PIAT + Placebo-Gruppe 1,8423 (95 %-KI: [1,2085; 2,8086]) (siehe Tabelle 4-2).

Analysen der Anzahl der Patienten mit Status epilepticus während der Behandlungsphase zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede (rRR: 1,319; 95 %-KI: [0,3979; 4,3379], $p = 0,781$) (siehe Tabelle 4-2).

In der Gesamtschau wird mit der Zusatztherapie Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Krampfanfälle im Vergleich zu einer PIAT + Placebo erreicht. Damit wird eines der wichtigsten Therapieziele in der Behandlung der TSC – die Reduktion der Häufigkeit der Krampfanfälle – mit der Zusatztherapie Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) erreicht. Die Reduktion der Häufigkeit der Krampfanfälle und die Verlängerung der Zeit ohne jegliche Krampfanfälle bedeutet für die Patienten und ihre Familien eine beträchtliche Entlastung hinsichtlich der Krankheitslast.

Epilepsiebedingte Hospitalisierung

Bei der Analyse der Anzahl an Patienten mit epilepsiebedingter Hospitalisierung während der Behandlungsphase ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsmethoden, der basierend auf der oberen Grenze des 95 %-KIs allerdings nicht klinisch relevant ist (rRR: 0,2883; 95 %-KI: [0,0684; 1,2147], $p = 0,039$) (siehe Tabelle 4-2).

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

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

Die Ergebnisse aus den Responderanalysen zu dem Endpunkt CGIC zeigen, dass in der Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex® bei Betrachtung des Anteils mit jeglicher Verbesserung ($p < 0,001$) besteht. Es sind jeweils signifikant mehr Patienten mit einer Verbesserung im CGIC unter Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) zu beobachten (68,2 % vs. 37,5 %, siehe Tabelle 4-2). Damit zeigt sich auch im Hinblick auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes anhand des CGIC unter Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu einer PIAT + Placebo.

Achenbach-Verhaltens-Checkliste

Es ergeben sich keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) und PIAT + Placebo.

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

Epidyolex (25 mg/kg/Tag) zeigt in der Gesamtschau eine akzeptable Verträglichkeit. In der Studie wurden alle unerwünschten Ereignisse (UE), die bei oder nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments auftraten, ausgewertet (TEAE, treatment-emergent adverse events). In der Gesamtrate jeglicher TEAE sind in der Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zur PIAT + Placebo-Gruppe keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Hinsichtlich der schweren TEAE ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (rRR: 0,141; 95 %-KI: [0,018; 1,118], $p = 0,034$), der basierend auf einem oberen 95 %-KI nicht als klinisch relevant zu bewerten ist. Ebenfalls ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die schwerwiegenden TEAE (SUE) (rRR: 0,123; 95 %-KI: [0,029; 0,518]; $p < 0,001$). Hierbei ist anzumerken, dass nur die Hälfte der SUEs von den Prüfarzten als behandlungsbedingt eingestuft wurden (rRR: 0,110; 95 %-KI: [0,014; 0,845]; $p = 0,009$, siehe Tabelle 4-2). Eine Überschätzung der SUEs und der behandlungsbedingten SUEs kann nicht ausgeschlossen werden, da in der Studie GWEP1521 die zugelassene Höchstdosierung von 25 mg/kg/Tag untersucht wird und Daten zu der niedrigeren zugelassenen Dosierung von 10 mg/kg/Tag für TSC nicht vorliegen. Bereits aus den Indikationsgebieten Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom ist bekannt, dass bei Verabreichung der zugelassenen Höchstdosierung mehr UEs auftreten als bei Verwendung einer geringeren Dosierung (siehe Modul 4A und Modul 4B).

Auf der Ebene nach Systemorganklasse (SOK) und Preferred Term (PT) ist für die SOK „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ein statistisch signifikanter Unterschied aufgetreten [rRR: 0,527; 95 %-KI: [0,268; 0,996], $p = 0,048$). Dieser ist basierend auf dem 95 %-KI und der Tatsache, dass kein dazugehöriger PT gehäuft verzeichnet wurde, nicht als klinisch relevant einzustufen. Zudem trat ein statistisch

signifikanter Unterschied in der SOK „Untersuchungen“ (rRR: 0,362; 95 %-KI: [0,196; 0,668], $p < 0,001$) und den dazugehörigen PT erhöhter Gammaglutamyltransferasewerte (rRR: 0,076; 95 %-KI: [0,010; 0,566], $p < 0,001$), erhöhter Alaninaminotransferasewerte (rRR: 0,099; 95 %-KI: [0,013; 0,752], $p = 0,005$) und erhöhter Aspartataminotransferasewerte (rRR: 0,110; 95 %-KI: [0,014; 0,845], $p = 0,009$) auf. Die gemeldeten TEAE dieser PTs waren alle von mildem oder moderatem Schweregrad, wobei die Mehrheit mild war.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

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

Aus den Studien zum Dravet-Syndrom (DS, Studien GWEP1332B und GWEP1424, siehe Modul 4A) und dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS, Studien GWEP1414 und GWEP1423, siehe Modul 4B) ist bekannt, dass die Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag eine vergleichbare Wirksamkeit zeigt, wie die höhere Dosierung von 20 mg/kg/Tag, wobei die Nebenwirkungen mit der niedrigeren Dosis geringer ausfallen. Dies war der Grund, warum die Zulassungsbehörde die Dosis von 10 mg/kg/Tag als Erhaltungsdosis formuliert hat. Im Zuge eines Evidenztransfers für die symptomatische Behandlung von Krampfanfällen hat die EMA festgelegt, dass auch im Anwendungsgebiet TSC eine niedrigere Dosierung als Erhaltungsdosis empfohlen wird.

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 Zusatznutzen von Cannabidiol (Epidyolex®) als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC bei Patienten ab 2 Jahren untersucht und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

Im letzten Nutzenbewertungsverfahren zu Epidyolex® aus dem Jahr 2021 in der Indikation „als Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren“ hat der G-BA einen nicht-quantifizierbaren 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 in der Indikation TSC wurde mit der Zulassung vom 26. April 2021 bestätigt [3].

Seit dem 01.12.2022 sind pharmazeutische Unternehmen nach § 35a (1) Satz 13 SGB V dazu verpflichtet, nach Aufforderung durch den G-BA, 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie darzulegen [4]. 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 TSC bei Patienten ab 2 Jahren zugelassen [16].

Bei TSC handelt es sich um eine seltene, teilweise autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die durch die Ausbildung gutartiger Tumore in mehreren Organsystemen gekennzeichnet ist. Besonders häufig werden die Tumore im zentralen Nervensystem, in der Haut, in den Nieren, in der Lunge und im Herzen gefunden [5]. Bei ca. 80 % der TSC-Patienten ist stellen epileptische Krampfanfälle eine neurologische Manifestation der TSC dar [6, 7]. Die Behandlung von TSC-assoziiierter Epilepsie stellt eine große klinische Herausforderung dar, da ein Großteil der Patienten trotz Behandlung mit einer Vielzahl an anfallssuppressiven Medikamenten keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht und somit als pharmakoresistent gilt [8].

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 TSC wie folgt angewendet werden:

- Die empfohlene Anfangsdosis von Cannabidiol beträgt 2,5 mg/kg, die zweimal täglich (5 mg/kg/Tag) eine Woche lang eingenommen werden. Nach einer Woche sollte die Dosis auf zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag) erhöht werden und das klinische Ansprechen sowie die Verträglichkeit bewertet werden. Basierend auf dem jeweiligen klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann jede Dosis in wöchentlichen Schritten von zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) bis zu einer empfohlenen Höchstdosis von zweimal täglich 12,5 mg/kg (25 mg/kg/Tag) weiter erhöht werden. Jede Dosissteigerung über 10 mg/kg/Tag hinaus bis zur empfohlenen Höchstdosis von 25 mg/kg/Tag sollte unter Abwägung des individuellen Nutzens und Risikos und unter Einhaltung des vollständigen Überwachungsplans erfolgen (siehe Abschnitt 4.4) [16].

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Epidyolex® wird die Dosis von 25 mg/kg/Tag herangezogen, da es sich um eine zugelassene Dosierung handelt [16].

Vergleichstherapie

Am 30. März 2023 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Zusatzbehandlung TSC-assoziiierter Krampfanfälle mit Epidyolex® gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und nach 5. Kapitel § 7 VerfO statt (2022-B-352) [11]. Die darin bestimmte zVT wurde weiterhin in einem zweiten Beratungsgespräch am 28. September 2023 bestätigt (2023-B-200) [17].

Im G-BA-Beratungsgespräch am 30. März 2023 wurde in der Indikation TSC die zVT wie folgt bestimmt:

„Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der auftretenden Anfallsformen, der Basis- und (den) Vorthherapie(n) sowie den etwaig einhergehenden Nebenwirkungen unter Auswahl von

Brivaracetam, Carbamazepin, Cenobamat, Clonazepam, Eslicarbazepin, Everolimus, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Nitrazepam, Oxcarbazepin, Perampanel, Pregabalin, Topiramat, Valproinsäure, Vigabatrin, Zonisamid, Glukokortikoiden (Prednison oder Prednisolon), Tetracosactid (ACTH).“ [11].

Jazz Pharmaceuticals stimmt der vom G-BA festgelegten zVT zu und zieht für die Nutzenbewertung eine patientenindividuelle anfallssuppressive Zusatztherapie (PIAT) heran. Es wird davon ausgegangen, dass bei Vorliegen einer Pharmakoresistenz und einer patientenindividuellen anfallssuppressiven Therapie die zVT als Zusatztherapie mit PIAT + Placebo (zur Verblindung) abgebildet werden kann, da in diesem Fall keine weitere Anpassung der bestehenden anfallssuppressiven Therapie indiziert ist (austherapierte Patienten). Die Pharmakoresistenz der Patienten der Placebo-kontrollierten, randomisierten Zulassungsstudie GWEP1521 wird aus den folgenden Patientencharakteristika und Einschlusskriterien abgeleitet:

- Die eingeschlossenen Patienten haben in der Vergangenheit bereits eine Vielzahl anderer anfallssuppressiver Medikamente erhalten. Der Median der Anzahl der Vorthapien und der aktuellen anfallssuppressiven Therapien innerhalb der Studie GWEP1521 beträgt 7. Gleichzeitig kann gezeigt werden, dass 90,7 % (Epidyolex®, 25 mg/kg/Tag) bzw. 85,5 % (PIAT + Placebo) der Patienten insgesamt bereits ≥ 4 verschiedene anfallssuppressive Medikamente zum Zeitpunkt der Studie erhielten oder zuvor erhalten hatten. Aus der Literatur ist bekannt, dass die Erfolgchancen ab dem dritten Behandlungsregime nur noch 4,4 % und für jedes darauffolgende Behandlungsregime nur noch 2,12 % betragen [14]. Die Patienten würden somit nicht von einer Umstellung der anfallssuppressiven Medikamente profitieren.
- Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die mindestens vier Wochen vor dem Screening nach Maßgabe des behandelnden Arztes keinen Behandlungswechsel erfahren hatten. Somit kann davon ausgegangen werden, dass für die eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn, trotz der auftretenden Krampfanfälle (laut

Einschlusskriterien ≥ 8 Krampfanfälle / 28 Tage), kein Behandlungswechsel möglich war.

Die anfallssuppressive Therapie wurde gemäß den Vorgaben der EMA für klinische Studien im Anwendungsgebiet Zusatztherapie bei Epilepsie während der Studie stabil gehalten, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex[®] untersuchen zu können [18, 19]. Die Patienten erhielten als Zusatztherapie entweder Epidyolex[®] oder Placebo. Da es sich bei der Studienpopulation um eine pharmakoresistente Patientenpopulation handelt, bei der keine weitere Optimierung der individuellen anfallssuppressiven Therapie möglich ist (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), wird die zVT durch die bestehende PIAT+ Placebo in den Studien adäquat umgesetzt. Eine weitere Anpassung der anfallssuppressiven Therapie ist damit nicht indiziert. Patienten, denen in den vier Wochen vor dem Screening eine erfolgsversprechende Therapieoption zur Verfügung stand, konnten diese erhalten, mit der Konsequenz, dass sie nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten.

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 in der Indikation TSC vom G-BA als patientenrelevant bewertet worden sind [20], werden zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Epidyolex[®] herangezogen:

Mortalität

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

Morbidität

- Epileptische Krampfanfälle
 - Veränderung der Häufigkeit der Krampfanfälle (gesamt)
 - Veränderung der Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle
 - Veränderung der Häufigkeit anderer Krampfanfälle
 - Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall
 - Status epilepticus
- Epilepsiebedingte Hospitalisierungen
- Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung (mittels SGIC / CGIC)
- Achenbach-Verhaltens-Checkliste
- Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (mittels Quality of Life of Childhood Epilepsy [QOLCE])

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse

Studientypen

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

Es wird die randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3 Studie GWEP1521 (auch GWPCARE6 genannt) für die Ableitung des Zusatznutzens von Epidyolex® mit der Dosis von 25 mg/kg/Tag herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Patientenpopulation

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

Intervention

Im vorliegenden Anwendungsgebiet soll Epidyolex® zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC in einer zugelassenen Dosierung verabreicht werden [16].

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 30. März 2023 (2022-B-352) eine „Patientenindividuelle antiepileptische Zusatztherapie“ als zVT bestimmt [11]. Diese zVT wurde in einem weiteren Beratungsgespräch am 28. September 2023 bestätigt (2023-B-200) [17].

Bei TSC-Patienten handelt es sich um Patienten, deren Krampfanfälle durch eine Pharmakoresistenz charakterisiert sind. Dies spiegelt sich auch in den Einschlusskriterien wider (nur Patienten mit ≥ 8 Krampfanfällen / 28 Tagen, für die eine Behandlungsänderung mind. innerhalb der vier Wochen vor Screening nicht möglich war, wurden eingeschlossen).

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 anfallssuppressiven Therapien innerhalb der Studie GWEP1521 beträgt 7. Gleichzeitig kann gezeigt werden, dass 90,7 % (Epidyolex[®], 25 mg/kg/Tag) bzw. 85,5 % (PIAT + Placebo) der Patienten insgesamt bereits ≥ 4 verschiedene anfallssuppressive Medikamente zum Zeitpunkt der Studie erhielten oder zuvor erhalten hatten. Aus der Literatur ist bekannt, dass die Erfolgchancen ab dem dritten Behandlungsregime nur noch 4,4 % und für jedes darauffolgende Behandlungsregime nur noch 2,12 % betragen [14]. Die Patienten würden somit nicht von einer Umstellung der anfallssuppressiven Medikamente profitieren. Eine weitere Anpassung der anfallssuppressiven Therapie ist damit aus Sicht der behandelnden Ärzte nicht indiziert. Patienten, denen in den vier Wochen vor dem Screening eine erfolgsversprechende Therapieoption zur Verfügung stand, konnten diese erhalten, mit der Konsequenz, dass sie nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten.

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 Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) an die Durchführung von Studien zur Untersuchung von Zusatztherapien in der Epilepsie und stellt den Goldstandard in diesem Indikationsgebiet dar [18, 19].

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 [4, 21].

Studientyp

Da RCT, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurde ausschließlich dieser Studientyp für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens berücksichtigt.

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) [19]. 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“ [19].

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 [22-24]. Auch der G-BA bestätigt, dass eine Studiendauer von 12 Wochen zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden kann [11].

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 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
Patienten-population	E1	Patienten mit Krampfanfällen in Verbindung mit TSC ab 2 Jahren.	A1	Andere Studienpopulation
Intervention	E2	Epidyolex®, verabreicht als Zusatztherapie; angewendet gemäß der Beschreibung des Anwendungsgebietes TSC 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	A3	Andere Vergleichstherapien

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium	
		auftretender Anfallsformen, der Basis- und (den) Vortherapie(n) sowie etwaig einhergehenden Nebenwirkungen. Bei Vorliegen einer Pharmakoresistenz kann die zVT mit PIAT + Placebo abgebildet werden.		
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
CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; PIAT = patientenindividuelle anfallssuppressive Therapie; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; TSC = Tuberöse Sklerose, zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer

Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Alle Registersuchen wurden in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EUCTR), 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

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

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.

Die Internetseite des G-BA wurde zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V am 06.09.2023 mit dem Stichwort „Tuberöse Sklerose“ 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 (siehe 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 ITT-Prinzips
 - Ergebnisstesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-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 (GWEP1521) 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

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

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

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

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

Studien

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Epidyolex® wird die Studie GWEP1521 (auch GWPCARE6 genannt) dargestellt. Mit dieser Studie liegt eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex® bei TSC-assoziiierter Epilepsie in zwei Dosierungen (25 mg/kg/Tag und 50 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo untersucht. 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 [18, 19].

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 Studie bestand aus einer 4-wöchigen Baselinephase, gefolgt von einer 16-wöchigen Behandlungsphase, die eine Titrationsphase (Dosisescalation) und eine anschließende Erhaltungsphase (stabile Dosierung) umfasste. Die Patienten wurden in der Titrationsphase in Schritten von 5 mg/kg/Tag im Abstand von 2 Tagen auf die Zieldosis 25 mg/kg/Tag Epidyolex® oder entsprechendes Volumen Placebo titriert. Nach Erreichen einer Dosierung von 25 mg/kg/Tag wurde die Dosierung in den betreffenden Hochdosis-Gruppen in Schritten von 2,5 mg/kg/Tag im Abstand von 2 Tagen auf die Zieldosis 50 mg/kg/Tag Epidyolex® oder entsprechendes Volumen Placebo erhöht. Die per Fachinformation mögliche Höchstdosis von 25 mg/kg/Tag ist durch die Ergebnisse der Zulassungsstudie abgebildet. Da die hohe Dosierung von 50 mg/kg/Tag Epidyolex® nicht der Zulassung entspricht, wird auf eine Darstellung der Ergebnisse dieser Behandlungsgruppe verzichtet.

Populationen

Die Studienpopulation der Studie GWEP1521 (GWPCARE6) umfassen therapieresistente Patienten mit Krampfanfällen in Verbindung mit TSC in einem Alter von 1–65 Jahren. Dabei entsprechen 94 % der Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) und 93,4 % der PIAT + Placebo-Gruppe der zulassungskonformen Population von Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren. Somit ist die Verwendung der gesamten Population der Studie GWEP1521 als adäquat zu erachten. Die ITT-Population beinhaltet dabei alle Patienten, die randomisiert wurden, und im Rahmen der Studie ein Prüfpräparat erhalten haben, und für die post-Baseline Wirksamkeitsdaten vorlagen. Die Patientendaten der ITT-Population wurden entsprechend der Behandlungsgruppe, in die sie randomisiert wurden, analysiert. Die Sicherheits-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Prüfpräparat-Dosis erhalten hatten. Die Patientendaten der Sicherheits-Population wurden entsprechend der Behandlung, die sie erhielten, analysiert. In Studie GWEP1521 waren die ITT- und die Sicherheits-Population identisch.

Patientencharakteristika

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in der Studie GWEP521 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, Vereinigtes Königreich, Niederlande, Polen, Spanien, Vereinigten 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/m^2 (Median, Minimum, Maximum)

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

- Krampfanfallstypen während der 28-tägigen Baseline-Phase
 - Prozentualer Anteil Patienten mit Krampfanfällen folgender Typen: Gesamt-Krampfanfälle, TSC-assoziierte Krampfanfälle, andere Krampfanfälle, fokal (Typ 1–3), tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch, myoklonisch, fokalsensorisch, Absence, infantile Spasmen, Status epilepticus)

- Gesamtanzahl: Gesamt-Krampfanfälle, TSC-assoziiierter Krampfanfälle, andere Krampfanfälle
- 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 der am häufigsten verwendeten, begleitenden anfallssuppressiven Medikamenten
- Prozentualer Anteil an Patienten der am häufigsten verwendeten, nicht länger eingenommenen anfallssuppressiven Medikamenten

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“ [21]. 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“ [21].

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie GWEP1521 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 TSC-assoziiierter Krampfanfälle
 - Veränderung der Häufigkeit anderer Krampfanfälle
 - Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall
 - Status epilepticus
- Epilepsiebedingte Hospitalisierungen
- Globaler Patienten / Betreuer-Eindruck der Veränderung (mittels SGIC / CGIC)

- Achenbach-Verhaltens-Checkliste
- Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition [Vineland-II])

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Lebensqualität bei kindlicher Epilepsie (mittels Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie [QOLCE])

Verträglichkeit

- Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse
 - UE, die nach Behandlungsbeginn auftraten (TEAE)
 - TEAE differenziert nach Schweregrad
 - Schwerwiegende TEAE
 - Fatale TEAE
 - AESI
- 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 [21].

Mortalität

Patientenrelevanz

Die Mortalität von TSC-Patienten ist signifikant höher als in der Normalbevölkerung. In einer deutschen Studie starben innerhalb von 10 Jahren 7,53 % der 93 beobachteten TSC-Patienten mit Epilepsie im Vergleich zu 0,98 % in der Kontrollgruppe [26].

Zusammen mit renalen Komplikationen machen epileptische Ereignisse, wie ein Status epilepticus oder ein plötzlicher, unerwarteter Tod (Sudden Unexpected Death in Epilepsy [SUDEP]), die Haupttodesursachen bei TSC-Patienten aus. Mehrere Merkmale von TSC, wie strukturelle Hirnanomalien, geistige Behinderung und refraktäre Krampfanfälle sind Risikofaktoren für einen SUDEP, weshalb das Risiko für einen SUDEP bei TSC-Patienten höher als bei Patienten mit anderen Epilepsie-Erkrankungen ist [26-28].

Bei Patienten mit chronischer Epilepsie ist eine hohe Anfallshäufigkeit ein signifikanter, unabhängiger Prädiktor für einen frühen Tod [29], wobei anhaltende Krampfanfälle stark mit

einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert sind [30]. Die standardisierte Sterblichkeitsrate ist bei Epilepsie-Patienten, deren Krampfanfälle unter der Behandlung nicht vollständig abklingen, besonders hoch [31]. Daher besteht die wirksamste Präventionsstrategie für Todesfälle im Zusammenhang mit Epilepsie und insbesondere SUDEP darin, die Anfallshäufigkeit zu verringern [32, 33]. Eine frühzeitige Behandlung kann die Ergebnisse für die Patienten verbessern, wobei eine bessere Anfallskontrolle zu einer geringeren Sterblichkeit führen kann.

Operationalisierung

Die Mortalität wurde im Rahmen der SUE als unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge erhoben. Die unerwünschten Ereignisse wurden als TEAE erfasst, also als unerwünschte 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

SUE, 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 19.1 und unterliegen keiner subjektiven Interpretation. Damit ist die Erhebung als insgesamt valide einzustufen.

Morbidität: Epileptische Krampfanfälle

Patientenrelevanz

Krampfanfälle stellen eine häufige Komplikation der TSC dar. Circa 80 % der TSC-Patienten leiden unter epileptischen Krampfanfällen [6]. Im Rahmen einer TSC mit Epilepsie können fast alle Anfallsformen auftreten und über die Hälfte der Patienten leidet an mehr als nur einer Form. Die Krampfanfälle sind hauptsächlich motorisch und können dabei fokal oder generalisiert als tonische, atonische, tonisch-klonische und myoklonische Anfälle auftreten. Der Anteil an fokalen Anfällen bei TSC-Patienten liegt bei 68–87 % und stellt damit die häufigste Anfallsform dar [6, 7, 34]. Die Art und Schwere der Krampfanfallstypen kann große Variationen aufweisen. Häufig sind die auftretenden Anfallsarten stark refraktär gegenüber einer konventionellen Therapie mit anfallssuppressiven Medikamenten [35].

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 TSC. Dabei korreliert die Häufigkeit und Schwere der Anfälle direkt mit dem Mortalitätsrisiko (SUDEP) [31, 33]. Der G-BA hat im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 26.06.2017 bestätigt, dass „Anfallshäufigkeit, Anfallstyp und Schweregrad“ ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt in dem Indikationsgebiet der epileptischen Syndrome ist [36]. In der Nutzenbewertung des

G-BA vom 16.08.2021 sind die genannten Operationalisierungen für den Endpunkt „Epileptische Anfälle“ als patientenrelevant bewertet worden [20].

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, TSC-assoziiert, andere)
- Epilepsiebedingte Hospitalisierungen
- Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Krampfanfälle
- Anzahl der Patienten mit „Status epilepticus“-Anfällen im Vergleich zu Baseline (Status epilepticus ist definiert als Krampfanfälle, 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. Zur Studienvisite 1 (Tag -28) der Studie GWEP1521 erfolgte ein Training zu IVRS.

Die Prüfarzte übermittelten die Krampfanfallsbeschreibungen der Patienten (für alle aktuellen Krampfanfälle) und die TSC-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 (fokal-motorische Krampfanfälle ohne Bewusstseinsbeschränkung; fokale Krampfanfälle mit Bewusstseinsbeschränkung; fokale Krampfanfälle, die in bilaterale generalisierte konvulsive Krampfanfälle übergehen; generalisierte Krampfanfälle (tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch); andere Krampfanfälle (Absencen, myoklonisch, fokal-sensorisch, infantile Spasmen, Status epilepticus) benennen, die vorkamen. Ebenso wurde abgefragt, ob Krampfanfälle mit einer Dauer von mehr als 30 Minuten aufgetreten waren. Ein Review des Tagebuchs erfolgte durch den Prüfarzt bei den Studienvisiten 3, 4, 6, 7, 9, 10 und 11.

In der Phase-III-Studie GWEP1521 zu Epidyolex® wurden die folgenden Krampfanfallstypen als TSC-assoziierte Krampfanfälle definiert:

- Kombiniertes Score für fokale Anfälle (aufgeteilt nach Schweregrad):
 - Typ 1 fokale motorisch: zählbare, fokale motorische Krampfanfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins
 - Typ 2 fokale: zählbare, fokale Krampfanfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins

- Typ 3 fokal: zählbare, fokale Krampfanfälle, die in bilateral generalisierte konvulsive Anfälle übergehen
- generalisierte Krampfanfälle:
 - tonisch-klonische Krampfanfälle
 - tonische Krampfanfälle
 - klonische Krampfanfälle
 - atonische Krampfanfälle

Es wird die Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit (jeweils gesamt, TSC-assoziiert und andere) der Behandlungsphase gegenüber Baseline dargestellt und mit PIAT + Placebo verglichen. Die Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit (gesamt, TSC-assoziiert und andere) gegenüber Baseline basiert auf den durchschnittlichen Krampfanfällen pro 28 Tagen. Zur Bewertung der klinischen Relevanz wird eine Responderanalyse mit einer Betrachtung der Reduktion der Anfälle (gesamt, TSC-assoziiert, andere) um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% sowie Anstieg der Krampfanfälle (gesamt, TSC-assoziiert, andere) $> 0\%$ gegenüber Baseline dargestellt und ein Vergleich der Behandlungsgruppen präsentiert. Weiterhin wird eine post-hoc Analyse zur längsten Anzahl an konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle während der Behandlungsphase dargestellt. Zum Endpunkt „Status epilepticus“ wird die Anzahl der Patienten mit Status epilepticus während der Behandlungsphase mit 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 vier Wochen) [18, 19]. Dies ist in der vorliegenden Studie GWEP521 der Fall, da bei der Betrachtung der Veränderung der Krampfanfälle (gesamt, TSC-assoziiert, andere) gegenüber Baseline der Durchschnitt pro 28 Tage herangezogen wurde. Des Weiteren soll die Verteilung des Ansprechens betrachtet werden [18, 19]. Dies wird in der Studie anhand der Responderanalysen abgebildet (d. h. Verschlechterung um $\geq 0\%$, Verbesserung um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100%).

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 [27, 32, 37-39]. Innerhalb von klinischen Studien hingegen 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 [30]. Insgesamt ist ein Status epilepticus ein lebensbedrohlicher Zustand.

Der G-BA hat die Validität des Endpunktes in der ersten Nutzenbewertung vom 16.08.2021 zu Epidyolex® mit den beschriebenen Operationalisierungen in der Indikation TSC bestätigt [20].

Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierungen

Patientenrelevanz

Untersuchungen im deutschen Krankenhauskontext basierend auf 10-Jahresdaten (2007–2016) haben gezeigt, dass Patienten mit TSC 0–7 Hospitalisierungen pro Patientenjahr aufweisen [26]. Eine Verbesserung der Krankheitslast ist eines der Behandlungsziele von Patienten mit TSC, woraus eine Reduktion der epilepsiebedingten Hospitalisierungen resultieren kann. Der G-BA bestätigt die Patientenrelevanz des Endpunktes „Epilepsiebedingte Hospitalisierung“ in der Nutzenbewertung für Epidyolex® in der Indikation TSC [20].

Operationalisierung

In der Studie GWEP1521 wurde die Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte, die nach Ansicht des Prüfarztes auf Epilepsie zurückzuführen sind, im Case Report Form (CRF) des Patienten und im Rahmen des Meldeverfahrens für SUE erfasst. In der Studie GWEP1521 wurden stationäre Krankenhausaufenthalte aufgrund von Epilepsie, die von den Patienten/Betreuern gemeldet wurden und nach Ansicht des Prüfarztes auf Epilepsie zurückzuführen waren, im CRF als „Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte seit dem letzten Besuch“ erfasst. Ebenso war definiert, dass jede Hospitalisierung im Rahmen des Meldeverfahrens (CIOMS, Council for International Organizations of Medical Sciences) für SUE eingetragen werden sollte. Darüber hinaus wurde für jedes im CRF-dokumentierte SUE ein „SAE report form“ vervollständigt. Elektive Hospitalisierungen für bereits vor der Studie bestehende Beschwerden oder elektive Eingriffe galten nicht als UE. Eine Ausnahme konnte sein, wenn der Patient während eines solchen Krankenhausaufenthalts ein SUE hatte, welches den geplanten Krankenhausaufenthalt verlängerte. In diesem Fall wurde es als SUE angesehen. Die Erhebung der epilepsiebedingten stationären Hospitalisierungen erfolgte in der Studie im Rahmen der SUE über den gesamten Studienzeitraum hinweg zu jeder Studienvisite ab Studienvisite 2 (Tag -28), einschließlich des Sicherheits-Follow-Up Zeitraums.

Im Dossier wird die Anzahl der Patienten mit epilepsiebedingter Hospitalisierung während der Behandlungsphase im Vergleich von Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) zu PIAT + Placebo analysiert und dargestellt.

Validierung

Die Erhebung der Krankenhausaufenthalte erfolgte durch die Patienten/Betreuer. Die Einschätzung als epilepsiebedingte Hospitalisierung erfolgte nach Ansicht des Prüfarztes und wurde als SUE dokumentiert. Der Prüfarzt informierte die regionale IRB/EC (International Review Board / Ethikkommission) über SUE oder Verdachtsfall einer Unerwarteten Schwerwiegenden Nebenwirkung (SUSAR, Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) und leitete die Berichte weiter.

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

Bei TSC handelt es sich um eine Erkrankung mit epileptischen Krampfanfällen, welche bereits im Kindesalter auftreten und erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben. In der Studie GWEP1521 wurde der CGIC verwendet, um eine patientenrelevante Einschätzung zur Veränderung des Gesundheitszustandes zu erhalten. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerfO des G-BA (§ 3 Abs. 1) ein bedeutsamer 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 16.08.2021 bestätigt [20]. Für die betrachtete Patientenpopulation von Kindern und Patienten 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-Punkte Skala ein (von 1 = „sehr stark verbessert“ bis 7 = „sehr stark verschlechtert“; 4 = „unverändert“). Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung wurde an den Visiten 3 (Tag 1) und 10 (Tag 113) erhoben. Die 7-stufige Likert-Skala wurde bei Visite 3 (d. h. vor Beginn der Behandlung) als spätere Gedächtnisstütze verwendet. Diese 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 1–3) sowie eine Responderanalyse zur Verschlechterung (Kategorie 5–7) des CGIC im Vergleich zu Baseline für den Vergleich von Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo dargestellt.

Validierung

Bei dem CGIC handelt es sich um eine anerkannte 7-stufigen Likert-Skala, welche bei Kinderindikationen eingesetzt wird, um eine Betreuer-berichtete Einschätzung zur Veränderung des Gesundheitszustandes zu erhalten. Zudem wird dieses Messinstrument regelhaft in Studien zur Behandlung von epileptischen Krampfanfällen herangezogen [40, 41]. In der vorherigen Nutzenbewertung zu Epidyolex® wurde der CGIC vom G-BA in der Indikation TSC als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert [20]. Darüber hinaus hält der G-BA eine Fremdeinschätzung mittels CGIC durch die Betreuungsperson für valide, da TSC-Patienten ab zwei Jahren betroffen sind und diese Erkrankung mit kognitiven Beeinträchtigungen einhergeht, die die Selbsteinschätzung durch die Patienten einschränkt [20]. Als primäre Analyse für diesen Endpunkt wurde der CGIC verwendet. Ferner wurde vom

G-BA eine Zusammenführung der Daten vom CGIC/SGIC kritisch betrachtet, da es zu einer Abweichung der Fremd- und Selbsteinschätzung kommen kann [20].

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

Patientenrelevanz

Die Vineland-II-Skala erfasst Einschränkungen und Störungen im adaptiven Verhalten, die bei TSC relevant sind. Damit bildet das Instrument wesentliche Aspekte des Gesundheitszustandes 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 [42-46]. Der G-BA bestätigt die Patientenrelevanz dieses Endpunktes in der Nutzenbewertung vom 16.08.2021 zu Epidyolex® in der Indikation TSC [20].

Operationalisierung

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

Die Erhebung des Vineland-II-Fragebogens erfolgte an den Visiten 3 (Tag 1), und 10 (Tag 113). 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. Die Ergebnisse dieses Endpunktes können im Modul 4C aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Epidyolex® aus dem Jahr 2021 eingesehen werden [47].

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 [42, 43, 45, 48]. Daher handelt es sich um ein valides Messinstrument. Dieser Fragebogen wird regelhaft bei Patienten, vor allem Kindern, mit Epilepsie eingesetzt [42-45]. In der Nutzenbewertung vom 18.08.2021 zu Epidyolex® in der Indikation TSC 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 TSC 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 [20].

Morbidität: Achenbach-Verhaltens-Checkliste*Patientenrelevanz*

Die Achenbach-Verhaltens-Checklisten stellen altersspezifische Fragebögen (1,5–5 Jahre, 6–18 Jahre, 18–59 Jahre) zur Fremdbewertung von psychischen Störungen, wie Verhaltenssymptomen und emotionalen Symptomen dar. Bewertet wird internalisierendes Verhalten (z. B. Depression, Angstzustände), externalisierendes Verhalten (z. B. Aggression), Stress, obsessiv-zwanghaftes Verhalten oder träges kognitives Tempo der Patientinnen und Patienten [20]. TSC ist mit neuropsychiatrischen Störungen verbunden, die das Verhalten, das psychiatrische, intellektuelle, akademische und psychosoziale Niveau betreffen können [49]. Der G-BA bestätigt in der Nutzenbewertung vom 16.08.2021 in der Indikation TSC, dass diese für die Patientinnen und Patienten selbst und ihr Umfeld von hoher Relevanz sind [20]. Somit wird die Achenbach-Verhaltens-Checkliste vom G-BA als patientenrelevant erachtet [20].

Operationalisierung

Die Erhebung der Achenbach-Verhaltens-Checklisten erfolgte an den Visiten 3 (Tag 1), und 10 (Tag 113).

Beantwortet werden die Fragebögen auf einer Likert-Skala von 0 (= nicht wahr), 1 (= etwas oder manchmal wahr) bis 2 (= sehr wahr oder oft wahr), wobei höhere Werte bedeuten, dass mehr Probleme vorliegen. Ähnliche Items werden auf den Syndromskalen zusammengefasst, die wiederum zu den Problemskalen „Internalisierend“, „Externalisierend“ und „Andere“ sowie dem Gesamtscore zusammengefasst werden. Genauere Angaben zu den erfassten Items und Skalen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 in Tabelle 4-31 dargestellt.

Im Dossier wird eine Analyse der Veränderung der Achenbach-Verhaltens-Checklisten im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline für den Vergleich der Behandlungsgruppen deskriptiv präsentiert. Zudem wird eine Analyse der Kovarianz (ANCOVA) für den Vergleich gegenüber Baseline für die Problemskalen „Internalisierend“ und „Externalisierend“, sowie für den Gesamtscore dargestellt.

Validierung

Die Achenbach-Verhaltens-Checklisten stellen Fragebögen zur altersabhängigen Bewertung von psychischen Störungen dar. Insbesondere in der Indikation TSC wird die regelmäßige Verwendung solcher Fragebögen zur Abschätzung des neuropsychologischen und Verhaltenszustandes der Patienten empfohlen [50]. Der Fragebogen ist gekennzeichnet durch gute Dokumentation der Informationen zu Entwicklung, Auswertung, Reliabilität und Validität [51-54]. Dies wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung vom 16.08.2021 bestätigt [20].

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

TSC ist durch wiederkehrende epileptische Krampfanfälle gekennzeichnet, wobei die Patienten durch eine Pharmakoresistenz charakterisiert werden können. Die bestehende hohe Anfallsfrequenz schränkt die Lebensqualität der Patienten 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 TSC während der Studie GWEP1521 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 16.08.2021 zu Epidyolex® in der Indikation TSC [20].

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 3 (Tag 1) und 10 (Tag 113) 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 erneute Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt verzichtet. Die Ergebnisse dieses Endpunktes können im Modul 4C aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Epidyolex® im Jahr 2021 eingesehen werden [47].

Validierung

Beim QOLCE-Fragebogen handelt es sich um ein etabliertes Instrument zur Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Epilepsie. Der QOLCE zeigt eine gute Reliabilität bei der internen Konsistenz, sowie eine hohe Korrelation bei der Test-Retest-Reliabilität [20]. Bei TSC 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 TSC die Fremdbeurteilung der Lebensqualität als nachvollziehbar und adäquat anerkannt hat [20]. Der QOLCE-Fragebogen wurde zunächst mit 91 Items in Australien validiert [55]. 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 [56]. Da sich die Mehrheit der Studienzentren der Studie GWEP1521 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 16.08.2021 bestätigt [20].

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 [21]. Somit können UE patientenrelevante Endpunkte darstellen.

Operationalisierung

Alle gemeldeten UE wurden nach SOK und PT unter Verwendung der Version 19.1 von MedDRA klassifiziert.

Ein TEAE war definiert als ein UE, das während oder nach der ersten Dosis des Prüfpräparats begann. Alle UE wurden erhoben. Die Erhebung enthielt den Tag des Beginns und des Endes des UE, 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 UE, schwerwiegende UE und AESI wurden gesondert aufgeführt. Die UEs wurden getrennt nach Schweregrad (mild, moderat, schwer) erfasst. Zudem wurden schwerwiegende UEs (SUEs) separat erfasst. SUEs waren definiert als UEs, die den Tod des Patienten zur Folge hatten, lebensbedrohlich waren, eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung benötigten, in einer persistierenden, signifikanten Folgekomplikation resultierten, eine angeborene Anomalie oder medizinisch signifikant waren. Ein UE, das zu einem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation führte, wurde als solches betrachtet, wenn die mit der Studienmedikation ergriffene Maßnahme auf dem CRF als "Absetzen der Studienmedikation" vermerkt wurde. Ein UE galt als tödlich, wenn der Ausgang auf dem CRF als "Patient verstorben" vermerkt war.

Wenn ein UE ein unvollständiges Anfangsdatum hatte und es anhand des unvollständigen Datums (oder des Abbruchdatums) unklar war, ob das UE vor oder nach der ersten Dosis des Prüfpräparats begonnen hat, wurde das UE als TEAE eingestuft. Wenn das Datum des Beginns des UE 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 UE nicht als TEAE angesehen. Ein UE galt als behandlungsbedingt, wenn die Plausibilitätsbeziehung zur Studienmedikation auf dem CRF mit "ja" vermerkt war. Fehlten die Angaben zur Plausibilitätsbeziehung zur Studienmedikation, galt das UE 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® (25 mg/kg/Tag) vs. PIAT + Placebo präsentiert. Für die Zusammenfassung der TEAE nach maximalem Schweregrad wurde für jeden Patienten der schlimmste Schweregrad, der nach PT, SOK und insgesamt erfasst wurde, verwendet. Fehlte der Schweregrad, wurde der schlimmste Fall

(schwer) angenommen. Traten bei einem Patienten mehrere UE auf, wurde das UE nur einmal für den höchsten Schweregrad gezählt. 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 der Studien GWEP521 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 24. April 2019 und erfolgten mit SAS-Version 9.3 oder höher und SPSS-Version 28. Die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse werden grundsätzlich durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-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 ITT-Population. Für die Verträglichkeitsendpunkte wurde dieselbe Methodik verwendet – aufgrund von geringen Ereignisraten wurde auf die Stratifizierung verzichtet. Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte basieren auf dem Sicherheits-Analyse-Set.

Für jeden Endpunkt, einschließlich des primären Endpunkts wurden für die Studie GWEP1521 zwei Vergleiche mit der gepoolten PIAT + Placebo-Gruppe (25 mg/kg/Tag Epidyolex® und 50 mg/kg/Tag Epidyolex® vs. PIAT + Placebo) durchgeführt. Da die höhere Dosierung von 50 mg/kg/Tag nicht der Zulassung entspricht, wird auf eine Darstellung verzichtet.

Analyse metrischer Daten

Für den Endpunkt „Epileptische Krampfanfälle“ wurden Analysen zur Veränderung der Häufigkeit der Gesamtkrampfanfälle, der TSC-assoziierten Krampfanfälle und der anderen Krampfanfälle durchgeführt. Die primäre Analyse der Krampfanfallshäufigkeiten erfolgte mittels negativer binomialer Regression basierend auf der 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, TSC-assoziiert, andere) werden Responderanalysen mit den Kriterien einer Reduktion von

$\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und $= 100\%$ sowie einem Anstieg $\geq 0\%$ dargestellt (siehe Analyse binärer Endpunkte).

Zur Bewertung der klinischen Relevanz erfolgte die Analyse des Endpunkts CGIC ebenfalls mittels post-hoc 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 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 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 statistischer 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.

Nicht zutreffend.

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

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

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

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.

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 TSC-assoziierten Krampfanfälle – Veränderung zu Baseline: Mediane Differenz nach Hodges-Lehman und ANCOVA

Endpunkt Morbidität: CGIC

- Analyse zum Ende der Behandlung (End of Treatment) für
 - Veränderung zu Baseline mittels ordinaler logistischer Regression
 - 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 dargestellt. Die primären Analysen beziehen sich auf die ITT-Population (Wirksamkeit) bzw. auf die Sicherheits-Population (Verträglichkeit). Zur Verträglichkeit wurden Subgruppenanalysen für alle UE, UE nach Schweregrad, SUE sowie Behandlungsabbruch aufgrund eines UE durchgeführt.

Gemäß der Modulvorlage wurden alle Subgruppen gemäß des jeweiligen SAP, als auch gemäß SGB V beschriebenen Kategorien (Geschlecht, Altersgruppe, Land/Region, Krankheits-schwere), wenn nicht bereits per SAP präspezifiziert, berücksichtigt. Als Parameter für die Schwere der Erkrankung wurde der Baseline Wert der durchschnittlichen Häufigkeit TSC-assoziierter Krampfanfälle pro 28 Tage herangezogen.

Es ergeben sich folgende Subgruppen für die Studie GWEP1521:

- Altersgruppen (1–6 Jahre, 7–11 Jahre, 12–17 Jahre und 18–65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Geografische Region (USA, Rest der Welt)
- Aktuelle Anwendung von Clobazam (Ja, Nein)
- Aktuelle Anwendung von Valproat (Ja, Nein)

- Aktuelle Anwendung von Levetiracetam (Ja, Nein)
- Aktuelle Anwendung von Vigabatrin (Ja, Nein)
- Mittlere Baseline Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle pro 28 Tage ($\leq$ beobachtetes Terzil 1, $>$ beobachtetes Terzil 1 bis $\leq$ beobachtetes Terzil 2, $>$ beobachtetes Terzil 2)
- Anzahl der aktuell eingenommenen anfallssuppressiven Medikamente (< 3 , ≥ 3)
- Anzahl der vorherigen anfallssuppressiven Medikamente, die nicht mehr eingenommen werden; (< 4 , ≥ 4)
- Anzahl aller (aktuelle + vorherige) anfallssuppressiven Medikamente (< 8 , ≥ 8)

Altersgruppe

Als Trennpunkte wurden gemäß SAP der Studie GWEP1521 die Altersstufen 1–6 Jahre, 7–11 Jahre, 12–17 Jahre und 18–65 Jahre angegeben [57]. TSC tritt typischerweise zuerst in der Kindheit auf. Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei 1 Jahr [7]. Die TSC-assoziierte-Epilepsie entwickelt sich in den meisten Fällen (ca. 80 %) bereits in den ersten drei Lebensjahren [6, 7]. Es wurde untersucht, ob das Alter einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat.

Geschlecht

Differenziert wurde in der Studie nach den Merkmalen weiblich und männlich. Verschiedene Studien beschreiben, dass die Verteilung auf die Geschlechter beim TSC gleich ist [7, 34, 58]. Es wurde untersucht, ob das Geschlecht einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat.

Region

Als Trennpunkte im SAP wurden USA und Rest der Welt gewählt [57]. Die Studie GWEP1521 wurde 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 dem SAP der Studie GWEP1521 die häufig von TSC-Patienten eingenommenen Wirkstoffe Clobazam, Valproat, Levetiracetam und Vigabatrin [57]. Bei den genannten Wirkstoffen handelt es sich um die am häufigsten verwendeten begleitenden anfallssuppressiven Medikamente (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 Tabelle 4-12). 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 [18, 19] .

Anzahl vorheriger und aktuell eingenommener anfallssuppressiver Medikamente

Es wurden gemäß des SAP der Studie für die aktuell eingenommenen anfallssuppressiven Medikamente die Trennpunkte < 3 , ≥ 3 gewählt [57]. Für die Anzahl vorheriger anfallssuppressiver Medikamente, die nicht mehr eingenommen werden, war im SAP ursprünglich ein Trennpunkt von < 5 , ≥ 5 vorgesehen [57]. Dieser Trennpunkt wurde post-hoc auf den Median von < 4 , ≥ 4 reduziert, um vergleichbare Gruppengrößen zu gewährleisten [57]. Zudem wurde eine Kombination der beiden Merkmale (vorherige und aktuell eingenommene anfallssuppressive Medikamente) als Subgruppenanalyse mit den Trennpunkten < 8 , ≥ 8 prädefiniert [57]. Häufig sind die bei TSC auftretenden Anfallsarten refraktär gegenüber einer Therapie mit verfügbaren anfallssuppressiven Medikamenten [35]. Die Krampfanfälle können oftmals nicht ausreichend durch die zur Verfügung stehenden anfallssuppressiven Medikamente kontrolliert werden [6, 10]. Im Versuch die Krankheitslast zu reduzieren, wird bei Nicht-Ansprechen auf ein anfallssuppressives Medikament ein weiterer Wirkstoff hinzugefügt und/oder der bestehende ersetzt, sodass die Patienten in der Regel eine Kombination verschiedener anfallssuppressiver Medikamente einnehmen bzw. eingenommen haben – jedoch oftmals ohne Erfolg hinsichtlich der Anfallskontrolle werden [6, 10]. 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 [14]. 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

TSC ist durch das häufige und multiple Auftreten epileptischer Krampfanfallstypen, darunter fokale und generalisierte Anfälle, gekennzeichnet, die in den meisten Fällen nur unzureichend auf eine Behandlung mit klassischen anfallssuppressiven Medikamenten ansprechen [6, 10]. Gemäß SAP wurde die durchschnittliche Baseline-Häufigkeit TSC-assoziierter Krampfanfälle pro 28 Tage als Subgruppenanalyse festgelegt [57]. 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 TSC-assoziierter Krampfanfälle pro 28 Tage einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat.

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

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.

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 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)^{10, 11, 12}. 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.*

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

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

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

¹² Schöttker B, Lühmann D, 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.

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GWEP1521 (GWPCARE6)	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) Epidyolex® (50 mg/kg/Tag) PIAT + Placebo

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

Tabelle 4-4 bildet den Stand vom 05.09.2023 ab.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

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.

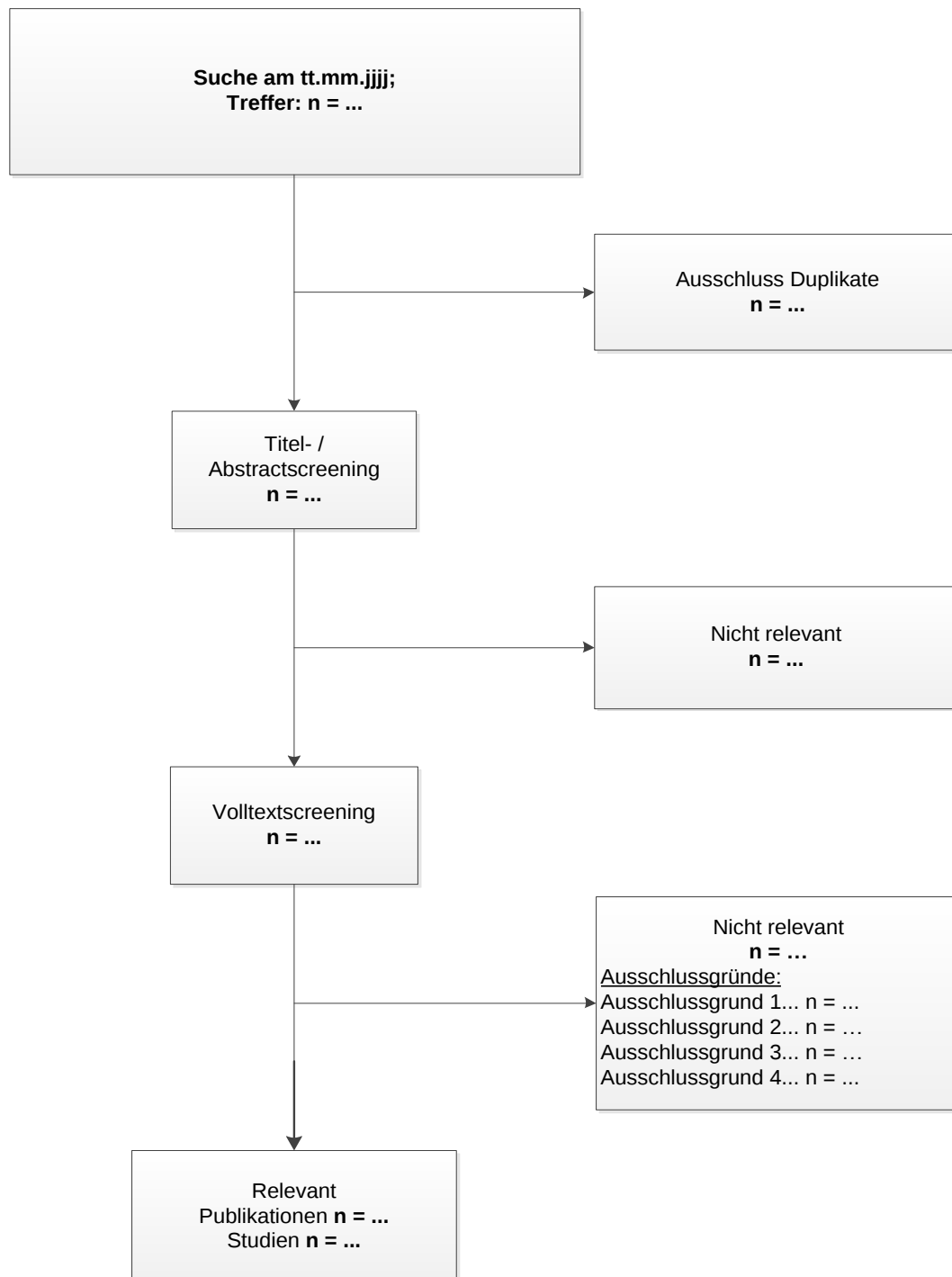


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4A dargestellt. Die bibliografische Literaturrecherche identifizierte insgesamt 100 Zitationen (19 in MEDLINE, 54 in EMBASE und 27 in der Cochrane-Datenbank). Es wurden 40 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 = 19). Die verbliebenen Publikationen, die möglicherweise von Relevanz sein könnten (n = 41), 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. 3 Treffer wurde als relevant eingestuft. Dabei handelt es sich um 2 Publikationen [59, 60] und einen Registereintrag [61]. Alle identifizierten Treffer beziehen sich auf die in Tabelle 4-4 gelistete Studie GWEP1521. Der vollständige Screening-Prozess ist im PRISMA-Fluss-Diagramm in Abbildung 4-2 dargestellt.

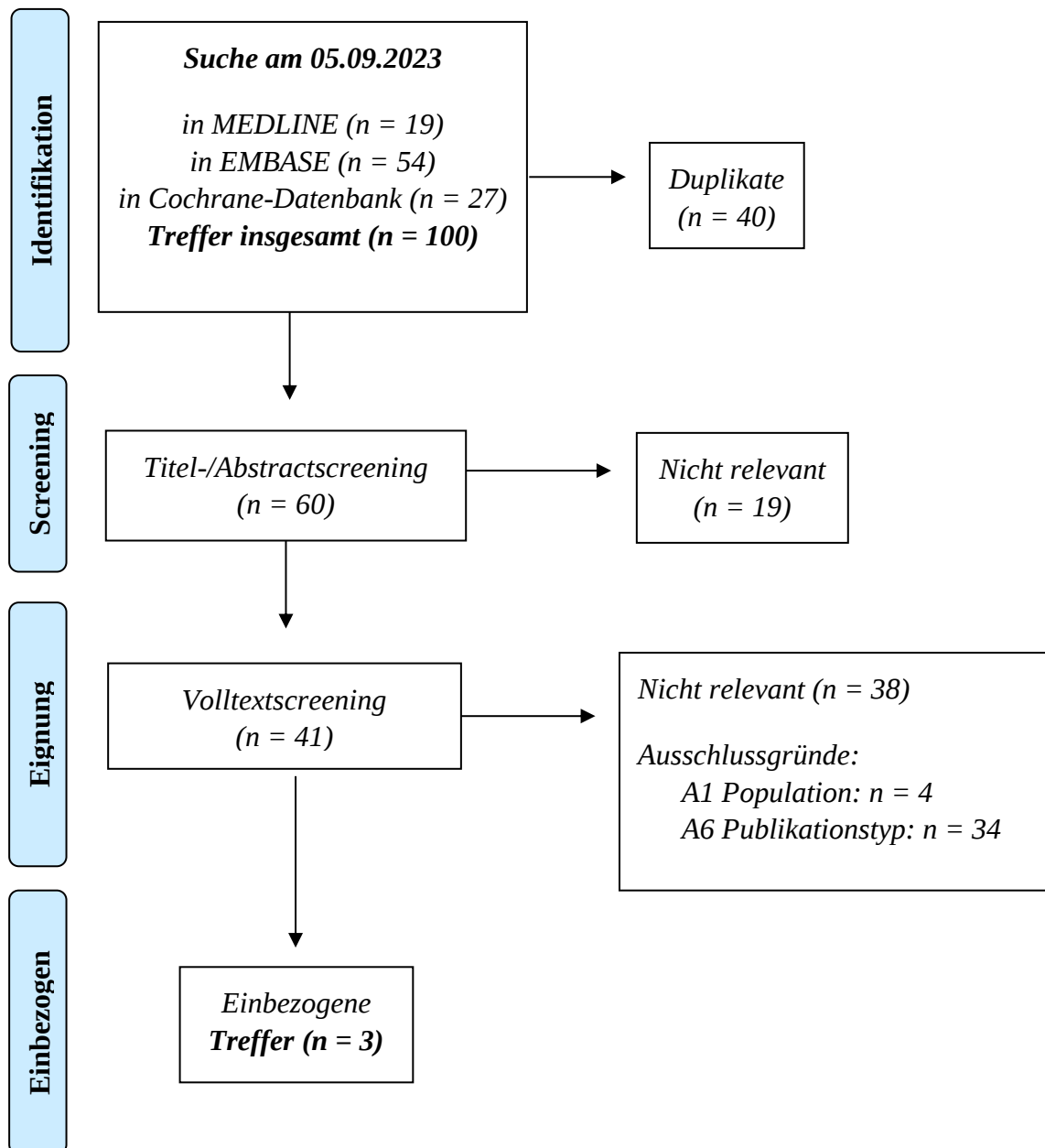


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studien- ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharma- zeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
GWEP1521 (GWPCARE6)	ClinicalTrials.gov: NCT02544763 [62] EU-CTR / ICTRP: EU-CTR 2015-002154-12 [63, 64]	ja	ja [59-61]	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 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in Studienregistern wurde am 05.09.2023 durchgeführt.

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

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

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

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

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
GWEP1521 (GWP-CARE6)	Vorgangsnummer 2021-05-15-D-683: Dossier, Modul 4C [47] G-BA Nutzenbewertung [20] G-BA Amendment zur Nutzenbewertung [65]	Ja	Ja [59-61]	Ja [62-64]
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Suche auf der Webseite des G-BA wurde am 06.09.2023 durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert (Epidyolex® vs. PIAT + Placebo)						
GWEP-1521 (GWP-CARE6)	Ja	Ja	Nein	Ja [66]	Ja [62-64]	Ja [20, 47, 59, 60, 65]
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. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GWEP1521	Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3	Patienten im Alter von 1 bis 65 Jahren mit tuberöser Sklerose (TSC). Keine vollständige Kontrolle der Krampfanfälle mit den derzeit angewandten anfallssuppressiven Medikamenten, Einnahme von mind. 1 anfallssuppressiven Medikament.	• Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75) • Epidyolex® 50 mg/kg/Tag (N = 73), Gruppe für die Nutzen- bewertung nicht relevant • PIAT + Placebo (gepoolt) N = 76; davon N = 34 mit Placebo für 25 mg/kg/Tag und N = 34 mit Placebo für 50 mg/kg/Tag)	Randomisierung nach 4-wöchiger Baseline-Phase Behandlung für 16 Wochen Nachbeobachtung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis	USA (23 Zentren), Polen (6 Zentren), Spanien (5 Zentren), Australien (4 Zentren), UK (4 Zentren), Niederlande (2 Zentren). Zeitraum: 06.04.2016 bis 15.02.2019	Primärer Endpunkt Veränderung der Häufigkeit TSC- assoziierter Krampfanfälle gegenüber Baseline. Wichtige sekundäre Endpunkte - Anzahl der Patienten mit einer mit einer Reduktion der Häufigkeit TSC- assoziierter Anfälle um ≥ 50 % gegen- über Baseline. - Veränderung des globalen Betreuer- Eindrucks (CGIC) oder des globalen Eindrucks des Patienten (SGIC) gegenüber Baseline. - Veränderung der Häufigkeit der Gesamtheit der

Krampfanfälle.

Weitere sekundäre Endpunkte

- Anzahl der Responder (Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100%).
- Veränderung der Häufigkeit „anderer Krampfanfälle“
- Status epilepticus
- Epilepsie-bedingte Hospitalisierungen
- Bewertung des Verhaltens nach der Achenbach-Verhaltens-Checkliste
- Bewertung des adaptiven Verhaltens (mittels Vineland-II)

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

	- Veränderung der Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter (QOLCE) - Verträglichkeit (UE)
CGIC = Caregiver global impression of change; QOLCE = Quality of Life in Childhood Epilepsy; SGIC = Subject global impression of change; TSC = Tuberöse Sklerose; UE = unerwünschte Ereignisse Quelle: GWEP1521 CSR [66]	

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

Studie	Epidyolex (25 mg/kg/Tag)	Epidyolex® (50 mg/kg/Tag)	PIAT + Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
GWEP1521	Dosierungs- volumen 25 mg/kg/Tag; zweimal täglich als orale Lösung (100 mg/ml Epidyolex) für 16 Wochen. Titration über die ersten 9 Tage, danach Erhaltungszeitraum	Dosierungs- volumen 50 mg/kg/Tag; zweimal täglich als orale Lösung (100 mg/mL Epidyolex in Sesamöl mit 79 mg/ml wasserfreiem Ethanol, 0,5 mg/ml Sucralose, Erdbeeraroma 0,2 mg/ml) für 16 Wochen. Titration über die ersten 29 Tage, danach Erhaltungszeitraum	Volumenäquivalente Dosierung zu 25 bzw. 50 mg/kg/Tag; zweimal täglich als orale Lösung (100 mg/mL Epidyolex in Sesamöl mit 79 mg/ml wasserfreiem Ethanol, 0,5 mg/ml Sucralose, Erdbeeraroma 0,2 mg/ml)	Einschlusskriterium: Patienten mussten eine stabil eingestellte anfallssuppressive Therapie mit mind. 1 anfallssuppressiven Medikament für mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation (Baseline-Phase) aufweisen und bereit sein die der Anwendung dieser anfallssuppressiven Medikamente über den Zeitraum der Studienmedikation beizubehalten. Nach Ende der Studienmedikation schrittweise Reduktion der Dosis über 10 Tage (10 % pro Tag).
ASM = anfallssuppressives Medikament Quelle: GWEP1521 CSR [66]				

Die Gruppe, die mit 50 mg/kg/Tag Epidyolex® behandelt wurde, ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da diese Dosierung nicht der Anwendung von Epidyolex® gemäß der Zulassung entspricht [16]. Im Folgenden werden daher nur die Charakteristika der Behandlungsgruppen dargestellt, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden:

- Epidyolex®, 25 mg/kg/Tag
- PIAT + Placebo (gepoolt)

Tabelle 4-11: Exposition mit der Studienmedikation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).

GWEP1521	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Behandlungsdauer in Tagen		
n	75	76
Mittelwert (SD)	102,6 (28,68)	113,4 (2,66)
Median (Min.; Max.)	113,0 (9; 121)	113,0 (106; 123)
Beobachtungsdauer in Tagen		
n	75	76
Mittelwert (SD)	102,6 (28,68)	113,4 (2,66)
Median (Min.; Max.)	113,0 (9; 121)	113,0 (106; 123)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation – n (%)		
Aufgrund von UE	8 (10,7%)	0
Entzug der Einverständniserklärung	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Andere	1 (1,3%)	0
Patienten mit relevanten Protokollverletzungen – n (%)	19 (25,3%)	13 (17,1%)
Patienten mit Übergang in die Extensionsstudie (OLE-Studie) GWEP1415 – n (%)	64 (86,5%)	75 (100,0%)
Max. = Maximum; Min. = Minimum; OLE = open label extension; SD = Standardabweichung; UE = Unerwünschtes Ereignis Quellen: GWEP1521 Table 1.4, Table 10.1 [67] Appendix 2 Listing 2.1.1 [68]		

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1521 (ITT-Population).

GWEP1521	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Demographische Charakteristika		
Alter in Jahren		
n (%)	75 (100%)	76 (100%)
Mittelwert (SD)	14,112 (10,8131)	13,794 (10,6143)
Median (Min.; Max.)	11,573 (1,05; 56,78)	10,901 (1,20; 55,77)
Altersgruppe – n (%)		
1–6 Jahre	21 (28,0%)	22 (28,9%)
<2 Jahre	3 (4,0%)	5 (6,6%)
7–11 Jahre	18 (24,0%)	18 (23,7%)
12–17 Jahre	16 (21,3%)	16 (21,1%)
18–65 Jahre	20 (26,7%)	20 (26,3%)
Geschlecht – n (%)		
Männlich	43 (57,3%)	45 (59,2%)
Weiblich	32 (42,7%)	31 (40,8%)
Ethnische Zugehörigkeit – n (%)		
Weiß / kaukasisch	68 (90,7%)	67 (88,2%)
Schwarz / afroamerikanisch	2 (2,7%)	0
Amerikanischer / alaskischer Ureinwohner	1 (1,3%)	0
Asiatisch	1 (1,3%)	3 (3,9%)
Andere	3 (4,0%)	6 (7,9%)
Land – n (%)		
Australien	5 (6,7%)	10 (13,2%)
Niederlande	3 (4,0%)	3 (3,9%)
Polen	23 (30,7%)	16 (21,1%)
Spanien	6 (8,0%)	2 (2,6%)
USA	36 (48,0%)	42 (55,3%)
UK	2 (2,7%)	3 (3,9%)
Region – n (%)		
Rest der Welt	39 (52,0%)	34 (44,7%)
USA	36 (48,0%)	42 (55,3%)
Körpermaße		
n	75	76
Größe – cm, Median (Min.; Max.)	146,00 (81,0; 196,0)	140,10 (41,5; 182,0)
Gewicht – kg, Median (Min.; Max.)	40,40 (12,1; 143,7)	36,90 (10,4; 115,7)
Body-Mass-Index in – kg/m ² , Median (Min.; Max.)	18,39 (8,4; 44,4)	19,24 (13,2; 110,3)

GWEP1521	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline		
Krampfanfallstypen während der Baseline-Phase ^b – n (%)		
TSC-assoziierte Krampfanfälle ^c	75 (100%)	76 (100%)
Fokale Krampfanfälle Typ 1	29 (38,7%)	33 (43,4%)
Fokale Krampfanfälle Typ 2	46 (61,3%)	50 (65,8%)
Fokale Krampfanfälle Typ 3	17 (22,7%)	24 (31,6%)
Tonisch-klonisch	22 (29,3%)	14 (18,4%)
Tonisch	27 (36,0%)	15 (19,7%)
Klonisch	3 (4,0%)	2 (2,6%)
Atonisch	10 (13,3%)	13 (17,1%)
Andere Krampfanfälle ^d	12 (16,0%)	15 (19,7%)
Absence	5 (6,7%)	7 (9,2%)
Myoklonisch	3 (4,0%)	4 (5,3%)
Fokalsensorisch	2 (2,7%)	3 (3,9%)
Infantile Spasmen	5 (6,7%)	3 (3,9%)
Status epilepticus (> 30 min)	0	3 (3,9%)
Gesamtanzahl Krampfanfälle pro 28 Tage während der Baseline-Phase ^b n (%) Median (IQR)	75 (100%) 56,00 (22,58; 101,00)	76 (100%) 56,48 (27,50; 138,10)
Anzahl TSC-assoziiierter Krampfanfälle ^c pro 28 Tage während der Baseline-Phase ^b n (%) Median (IQR)	75 (100%) 56,00 (21,24; 101,00)	76 (100%) 54,05 (26,42; 102,00)
Anzahl anderer Krampfanfälle ^d während der Baseline-Phase ^b n (%) Median (IQR)	12 (16,0%) 10,83 (1,5; 28,0)	15 (19,7%) 8,00 (3,0; 31,0)
Anzahl vorheriger ASM ^e zu Studienbeginn – n (%)		
0	3 (4,0%)	5 (6,6%)
1	7 (9,3%)	7 (9,2%)
2	10 (13,3%)	14 (18,4%)
3	10 (13,3%)	7 (9,2%)
4	11 (14,7%)	9 (11,8%)
5	8 (10,7%)	9 (11,8%)
6	4 (5,3%)	6 (7,9%)
7	5 (6,7%)	4 (5,3%)
8	4 (5,3%)	7 (9,2%)
9	5 (6,7%)	0
10	5 (6,7%)	2 (2,6%)
11	1 (1,3%)	4 (5,3%)

GWEP1521	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
12	1 (1,3%)	0
13	1 (1,3%)	1 (1,3%)
15	0	1 (1,3%)
Mittelwert (SD)	4,84 (3,162)	4,59 (3,327)
Median (Min.; Max.)	4,00 (0,0; 13,0)	4,00 (0,0; 15,0)
Anzahl aktueller ASM zu Studienbeginn – n (%)		
0	1 (1,3%)	0
1	9 (12,0%)	8 (10,5%)
2	20 (26,7%)	27 (35,5%)
3	30 (40,0%)	32 (42,1%)
4	15 (20,0%)	7 (9,2%)
5	0	2 (2,6%)
Mittelwert (SD)	2,65 (0,979)	2,58 (0,898)
Median (Min.; Max.)	3,00 (0,0; 4,0)	3,00 (1,0; 5,0)
Begleitende nicht-medikamentöse, anfalls- suppressive Therapien zu Studienbeginn – n (%)		
VNS	10 (13,3%)	8 (10,5%)
Ketogene Diät	0	2 (2,6%)
Anzahl vorheriger + aktueller ASM zu Studienbeginn – n (%)		
1	1 (1,3%)	0
2	2 (2,7%)	5 (6,6%)
3	4 (5,3%)	6 (7,9%)
4	8 (10,7%)	8 (10,5%)
5	6 (8,0%)	10 (13,2%)
6	11 (14,7%)	8 (10,5%)
7	11 (14,7%)	7 (9,2%)
8	5 (6,7%)	5 (6,6%)
9	7 (9,3%)	11 (14,5%)
10	4 (5,3%)	4 (5,3%)
11	5 (6,7%)	2 (2,6%)
12	6 (8,0%)	4 (5,3%)
13	1 (1,3%)	1 (1,3%)
14	3 (4,0%)	2 (2,6%)
15	1 (1,3%)	2 (2,6%)
18	0	1 (1,3%)
Mittelwert (SD)	7,49 (3,256)	7,17 (3,538)
Median (Min.; Max.)	7,00 (1,0; 15,0)	7,00 (2,0; 18,0)

GWEP1521	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Häufigste, begleitende ASM zu Studienbeginn – n (%) ^f	N = 74	N = 76
Valproat	29 (38,7%)	35 (46,1%)
Vigabatrin	28 (37,3%)	17 (22,4%)
Levetiracetam	19 (25,3%)	24 (31,6%)
Clobazam	17 (22,7%)	25 (32,9%)
Lamotrigin	17 (22,7%)	18 (23,7%)
Lacosamid	16 (21,3%)	12 (15,8%)
Häufigste vorherige ASM – n (%) ^f	N = 72	N = 74
Topiramat	43 (57,3%)	33 (43,4%)
Levetiracetam	41 (54,7%)	40 (52,6%)
Valproat	35 (46,7%)	33 (43,4%)
Vigabatrin	30 (40,0%)	45 (59,2%)
Clobazam	26 (34,7%)	24 (31,6%)
Oxcarbazepin	22 (29,3%)	15 (19,7%)
Carbamazepin	21 (28,0%)	24 (31,6%)
Lamotrigin	19 (25,3%)	15 (19,7%)
Phenobarbital	15 (20,0%)	20 (26,3%)
a: Mehrfachnennungen möglich; b: 28-tägige Baseline-Phase c: TSC-assoziierte Anfälle beinhalten fokale Anfälle (Typ 1 – 3) und generalisierte Anfälle (tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch). d: Die anderen Anfälle beinhalten Absenzen, myoklonische Anfälle, fokalsensorische Anfälle und infantile/epileptische Spasmen. e: Vorherige ASM sind solche, die der Patient zu Studienbeginn nicht mehr einnimmt. f: Angaben des CSR beziehen sich auf die Sicherheits-Population. Die Sicherheits-Population ist identisch zur ITT-Population. ASM = anfallssuppressives Medikament; IQR = Interquartile Range (Interquartilsabstand); Max. = Maximum; Min. = Minimum; OLE = open label extension; SD = Standardabweichung; VNS = Vagusnervstimulation Quellen: GWEP1521 Table 3.1.2, Table 3.2.2, Table 6.1, Table 6.2, Table 6.3, Table 9.5.1.1, Table 9.12 [67]		

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.

Studienbeschreibung

Im Folgenden wird die Studie GWEP1521 im Hinblick auf Studiendesign, Randomisierung, patientenrelevante Endpunkte und Patientencharakteristika zusammengefasst und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben.

Entsprechend den Empfehlungen der Leitlinie der EMA für die klinische Prüfung von Arzneimitteln zur Behandlung epileptischer Erkrankungen und der Leitlinie der Food and Drug Administration (FDA) für die klinische Bewertung von Antiepileptika (Erwachsene und Kinder) als Zusatztherapie wurden doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex® durchgeführt [18, 19, 69]. Der 16-wöchige Behandlungszeitraum (einschließlich des Titrationszeitraums), und der 28-tägige Nachbeobachtungszeitraum entsprechen den Empfehlungen der Zulassungsbehörden [18, 19, 69].

Design der Studie

Die Studie GWEP1521 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 TSC.

In der Studie GWEP1521 wurden Patienten an insgesamt 44 Studienzentren in 6 Ländern eingeschlossen (USA (23 Zentren), Spanien (5 Zentren), Vereinigtes Königreich (4 Zentren), Polen (6 Zentren), Australien (4 Zentren), Niederlande (2 Zentren)).

In der Studie GWEP1521 wurden zwei Dosierungen von Epidyolex® untersucht. Die Patienten erhielten entweder 25 mg/kg/Tag Epidyolex® oder 50 mg/kg/Tag Epidyolex® oder das entsprechende Volumen Placebo. Die Randomisierung erfolgte unter Verwendung eines IVRS im Verhältnis 2:2:1:1 (25 mg/kg/Tag oder 50 mg/kg/Tag Epidyolex oder dem entsprechenden Placebo) und war nach Altersgruppen (1–6 Jahre; 7–11 Jahre; 12–17 Jahre; 18–65 Jahre) stratifiziert.

In die Studie eingeschlossene Patienten mussten zwischen 1 und 65 Jahren alt sein und eine dokumentierte Vorgeschichte des TSC aufweisen, mindestens ein anfallssuppressives Medikament einnehmen und deren Krampfanfälle mit den derzeit angewandten anfallssuppressiven Medikamenten nicht vollständig kontrolliert werden konnten. Während der 28 Tage dauernden Baseline-Phase mussten die Patienten mindestens 8 TSC-assoziierte Krampfanfälle erleiden, um in die Studie eingeschlossen werden zu können. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, deren medikamentöse und nicht-medikamentöse (VNS, ketogene Diät) Behandlung mind. vier Wochen vor dem Screening nicht verändert worden war. Patienten, die nach Maßgabe des Arztes einen Therapiewechsel in den vier Wochen vor dem Screening vorgenommen hatten, konnten demnach nicht eingeschlossen werden. Der Patient musste zudem 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 das ESC. Nach der Screening-Visite (Visite 1 [Tag -35]) 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 16 Wochen entsprechend der randomisierten Gruppenzuteilung entweder mit Epidyolex® (25 mg/kg/Tag oder 50 mg/kg/Tag) oder Placebo (25 mg/kg/Tag oder 50 mg/kg/Tag) behandelt, jeweils zusätzlich zur eingestellten Therapie mit anfallssuppressiven Medikamenten. Die Studienmedikation wurde zweimal täglich oral verabreicht. Die Patienten wurden in der Titrationsphase in Schritten von 5 mg/kg/Tag im Abstand von 2 Tagen auf die Zieldosis 25 mg/kg/Tag Epidyolex® oder entsprechendes Volumen Placebo titriert. Nach Erreichen einer Dosierung von 25 mg/kg/Tag wurde die Dosierung in den betreffenden Hochdosis-Gruppen in Schritten von 2,5 mg/kg/Tag im Abstand von 2 Tagen auf die Zieldosis 50 mg/kg/Tag Epidyolex® oder entsprechendes Volumen Placebo erhöht. Die Zieldosis wurde somit an Tag 9 (25 mg/kg/Tag) bzw. Tag 29 (50 mg/kg/Tag) erreicht. Es folgte ein Erhaltungszeitraum mit der Zieldosis bis zum Ende der 16-wöchigen Behandlungsphase. 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 Verlängerungsphase (OLE) unter dem gleichen Protokoll (GWEP1521) fort.

Insgesamt wurden 255 Patienten gescreent und davon 224 Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese Patienten wurden in die Studienarme 25 mg/kg/Tag Epidyolex® (n = 75), 50 mg/kg/Tag Epidyolex®: (n = 73) oder PIAT + Placebo (n = 76) randomisiert.

Vorherige und begleitende Therapie

Vor dem Screening mussten die Patienten ein oder mehrere anfallssuppressive Medikamente in einer Dosis eingenommen haben, die seit mindestens vier Wochen nicht verändert worden war. Dieses Kriterium wird, wie in der EMA-Leitlinie angegeben, als Voraussetzung zum Einschluss

in Studien zu Zusatztherapien im Anwendungsgebiet der Epilepsie beschrieben [18, 19]. 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 sein. Während der gesamten Studiendauer sollten die Dosen der gleichzeitig verabreichten anfallssuppressiven Medikamente und aller nicht-pharmakologischen Epilepsiebehandlungen stabil gehalten werden. Somit wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen in den vier Wochen vor dem Screening seitens der Ärzte kein Anlass für einen Therapiewechsel bestand. 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 begleitenden Dosierung der 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 Veränderung der Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle während der Behandlungszeit im Vergleich zur Baseline-Phase.

Im Folgenden werden die als patientenrelevant erachteten Endpunkte der Studie GWEP1521 dargestellt.

- Mortalität: Kein präspezifizierter Endpunkt; Todesfälle wurden im Rahmen der SUE erhoben
- Morbidität:
 - Epileptische Krampfanfälle
 - Veränderung der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit
 - Veränderung der Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle
 - Veränderung der Häufigkeit anderer Krampfanfälle
 - Anteil an Respondern
 - Status epilepticus
 - Epilepsiebedingte Hospitalisierungen
 - Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (GCIC)
 - Bewertung des Verhaltens nach der Achenbach-Verhaltens-Checkliste

- 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 -35). Nach der bestätigten Anfallsklassifikation durch den ESC wurden die Patienten in Visite 2 (Tag -28) erneut untersucht, sowie geschult und begannen anschließend eine 28-tägige Baseline-Phase, in der die Patienten auf Eignung für den Einschluss in die Studie überprüft wurden (u. a. Erhebung der Anfallshäufigkeit). Patienten, die alle Zulassungskriterien erfüllten, wurden bei Visite 3 (Tag 1) randomisiert und die Behandlungsphase begann. Die Behandlungsphase setzte sich aus einer initialen Titrationsphase und einer anschließenden Erhaltungsphase zusammen. Insgesamt entsprach die Behandlungsphase 16 Wochen. Während der Titrationsphase wurde das Prüfpräparat über 9 bzw. 29 Tage auf 25 mg/kg/Tag bzw. 50 mg/kg/Tag (oder eine entsprechende Menge Placebo) titriert und die Patienten blieben während der anschließenden Erhaltungsphase bei dieser Dosis.

Nach Visite 3 fanden weitere Klinikbesuche an den Tagen 15 (Visite 4), 29 (Visite 5), 43 (Visite 6), 57 (Visite 7) und 85 (Visite 9) statt. Zusätzliche Sicherheitstelefonate fanden alle zwei Tage während der Titrationsphase, eine Woche nach Beendigung der Titration, sowie an Tag 71 (Visite 7) statt. Eine Abschlussvisite erfolgte nach der 16-wöchigen Behandlungsphase (Visite 10, Tag 113) oder früher bei einem vorzeitigen Abbruch der Studie. Nach Abschluss der Behandlungsphase wurde den Patienten ermöglicht, im Rahmen der OLE-Phase der Studie entweder weiterhin Epidyolex® zu erhalten oder von Placebo auf Epidyolex® umgestellt zu werden. Bei allen Patienten, die nicht sofort in die OLE-Phase eintraten, wurde die Prüfpräparat-Dosis ausgeschlichen (10 % pro Tag über 10 Tage). Nach Beendigung des Ausschleichens wurden die Patienten untersucht (Visite 11, Tag 123). Bei Patienten, die nicht an der OLE-Phase teilnahmen oder die Studie vorzeitig abbrachen, folgte 28 Tage später eine Nachuntersuchung zur Sicherheit (Visite 12, Tag 151).

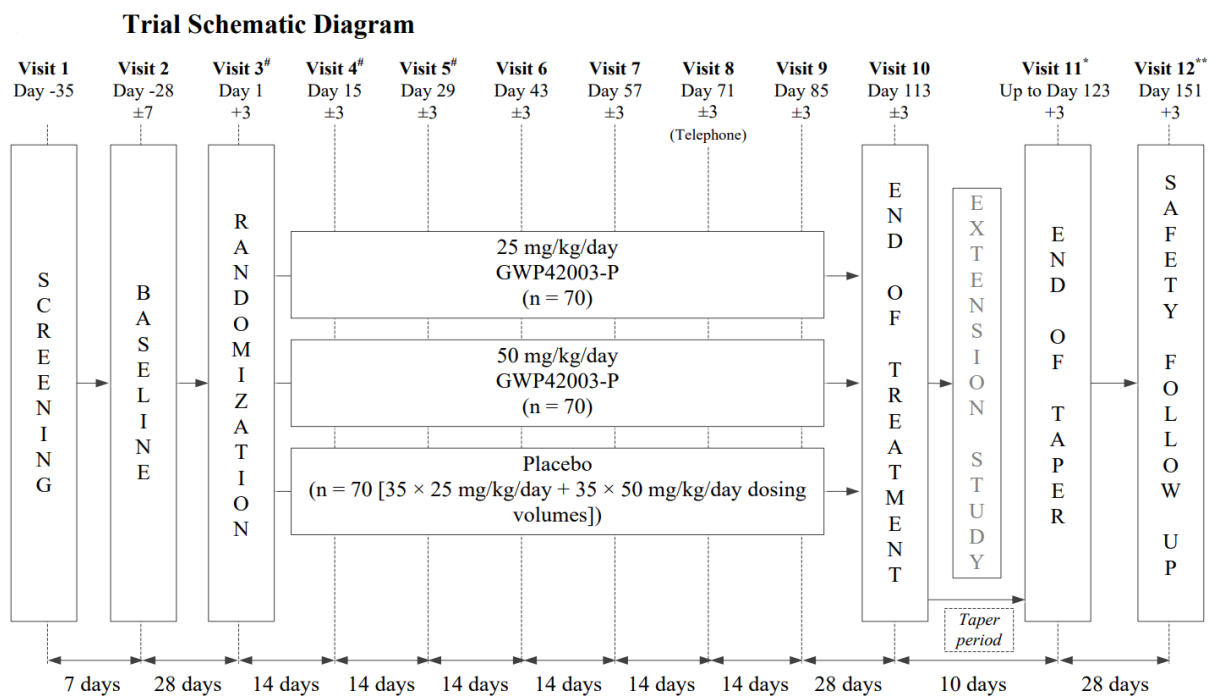


Abbildung 4-3: Design der Studie GWEP1521

* Für Patienten, die bei Visite 11 (Tag 113) nicht an der OLE-Phase teilnehmen; ** Für Patienten, die nicht an der OLE-Phase teilnehmen; konnte telefonisch durchgeführt werden.

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

Quelle: GWEP1521 CSR [66]

Datenanalysen

siehe Abschnitt 4.2.5.2

Charakterisierung der Studienpopulationen

Im Folgenden werden die Charakteristika der Behandlungsgruppen beschrieben, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden (Epidyolex®, 25 mg/kg/Tag; PIAT + Placebo, gepoolt, siehe Tabelle 4-12). Die Gruppe, die mit 50 mg/kg/Tag Epidyolex® behandelt wurde, ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da diese Dosierung nicht der Anwendung von Epidyolex® gemäß der Zulassung entspricht [16].

In der Studie GWEP1521 waren die demographischen Merkmale der ITT-Population über die Studienarme vergleichbar. Das mediane Alter (Min; Max) betrug 11,6 Jahre (1,1; 56,8) im 25 mg/kg/Tag-Studienarm und 11,1 Jahre (1,2; 55,8) im PIAT + Placebo-Studienarm. Der Anteil an Männern (57,3 %; 59,2 %) war in beiden Studienarmen etwas höher als der Anteil an Frauen (42,7 %; 40,8 %). Hinsichtlich der Ethnie waren hauptsächlich Kaukasier vertreten (90,7 %; 88,2 %). Etwa die Hälfte der Patienten wurden in Studienzentren in den USA behandelt (48,0 %; 55,3 %).

Die krankheitsspezifischen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten waren in der Gesamtschau gut vergleichbar und beschreiben eine therapieresistente Patientenpopulation. Während der Baseline-Phase hatten alle Patienten entsprechend der typischen Ausprägung von TSC trotz intensiver Vortherapie (Median 4 anfallssuppressive Medikamente in der Vorgeschichte in beiden Studienarmen) weiterhin verschiedenste TSC-assoziierte Anfallstypen, darunter am häufigsten Typ 2 fokale (61,3 %; 65,8 %), Typ 1 fokale motorische (38,7 %; 43,4 %), tonische (36,0 %; 19,7 %), tonisch-klonische (29,3 %; 18,4 %) und Typ 3 fokale (22,7 %; 31,6 %) Krampfanfälle. Andere Krampfanfälle kamen ebenfalls vor (16,0 %; 19,7 %), wobei Absencen (6,7 %; 9,2 %) und infantile/ epileptische Spasmen (6,7 %; 3,9 %) auftraten. Die 28-Tage-Krampfanfallsrate während der Baseline-Phase war im Durchschnitt, wie für das therapieresistente TSC typisch, sehr hoch mit im Median 56,0 TSC-assoziierten Krampfanfällen (IQR 21,2; 101,0) im 25 mg/kg/Tag-Studienarm und 54,1 TSC-assoziierten Krampfanfällen (IQR 26,4; 102,0) im PIAT + Placebo-Studienarm. Die Anzahl anderer Krampfanfälle während der Baseline-Phase (per 28 Tage) lag im 25 mg/kg/Tag-Studienarm im Median bei 10,8 Krampfanfällen (IQR 1,5; 28,0) und im PIAT + Placebo-Studienarm bei 8,0 Krampfanfällen (IQR 3,0; 31,0).

Die Patienten hatten in der Historie zumeist bereits eine Vielzahl an anfallssuppressiven Medikamenten eingenommen mit im Median (Min; Max) 4 anfallssuppressive Medikamente (0; 13) im 25 mg/kg/Tag-Studienarm und ebenfalls 4 anfallssuppressive Medikamente (0; 15) im PIAT + Placebo-Studienarm. Während der Studie wurden im Median (Min; Max) 3 (0; 4) begleitende anfallssuppressive Medikamente im 25 mg/kg/Tag-Studienarm und 3 (1; 5) begleitende anfallssuppressive Medikamente im PIAT + Placebo-Studienarm eingenommen. Während der Studie wurden 13,3 % der Patienten im 25 mg/kg/Tag-Studienarm und 10,5 % der PIAT + Placebo-Patienten mit VNS therapiert. Ein geringer Anteil der Patienten, 0 % im 25 mg/kg/Tag-Studienarm und 2,6 % im PIAT + Placebo-Studienarm, wurde zum Zeitpunkt der Studie mit ketogener Diät behandelt. Die aktuell zu Studienbeginn am häufigsten eingenommenen anfallssuppressiven Medikamente mit einem Anteil von über 20 % waren Valproat (38,7 %; 46,1 %), Vigabatrin (37,3 %; 22,4 %), Levetiracetam (25,2 %; 31,6 %), Clobazam (22,7 %; 32,9 %), Lamotrigin (22,7 %; 23,7 %) und Lacosamid (21,3 %; 15,8 %). Zusätzlich zu diesen anfallssuppressiven Medikamenten wurden die Patienten in der Vergangenheit häufig mit Topiramat (57,3 %; 43,4 %), Oxcarbazepin (29,3 %; 19,7 %), Carbamazepin (28,0 %; 31,6 %) und Phenobarbital (20,0 %; 26,3 %) behandelt.

Bei den eingeschlossenen TSC-Patienten handelt es sich zum überwiegenden Teil um eine therapierefraktäre Population, der zur Studienbeginn keine weitere, vielversprechende Behandlungsoption zur Verfügung stand. Dies wird durch die folgenden Argumente belegt:

- Die Patienten erhielten im Median 4 vorherige und 3 begleitende anfallssuppressive Medikamente, resultierend in einer medianen Gesamtanzahl von 7 anfallssuppressive Medikamente. Dabei erhielten 86,7 % (Epidyolex®) bzw. 84,2 % (PIAT + Placebo) ≥ 2 anfallssuppressive Medikamente in der Vorgeschichte, 86,7 % bzw. 89,5 % erhielten ≥ 2 begleitende anfallssuppressive Medikamente und 90,7 % bzw. 85,5 % erhielten ≥ 4 anfallssuppressiven Medikamente insgesamt. Dies überschreitet den Wert von ≥ 2

fehlgeschlagenen Therapien, welcher sowohl von der ILAE als Schwellenwert für therapierefraktäre Patienten [12], als auch vom NICE als Schwellenwert zur Behandlung mit Cannabidiol angegeben wird [13]. Weiterhin sinken bei Epilepsiepatienten die Erfolgschancen mit jedem weiteren verabreichten anfallssuppressiven Medikamenten deutlich [14, 15]. In einer 30-jährigen longitudinalen Beobachtungsstudie wird beispielsweise angegeben, dass die Erfolgschancen des dritten Behandlungsregimes nur noch 4,4 % und für jedes darauffolgende Behandlungsregime nur noch 2,12 % betragen [14]. Daher ist davon auszugehen, dass die eingeschlossenen Patienten nicht weiter von einem Therapiewechsel profitieren konnten.

- Gemäß des Einschlusskriteriums „Mind. vier Wochen stabile anfallssuppressive Therapie vor dem Screening“ wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen mind. vier Wochen vor dem Screening seitens der behandelnden Ärzte keine erfolgversprechende Option für einen Therapiewechsel bestand. Patienten, denen weitere Therapieoptionen zur Verfügung standen, konnten diese erhalten, wurden als Konsequenz allerdings nicht in die Studie eingeschlossen.

Da es sich bei der Population der Studie GWEP1521 somit um therapierefraktäre Patienten handelt, deren Möglichkeiten zur Änderung der Behandlung ausgeschöpft waren, ist der Vergleich der Epidyolex®-Zusatztherapie mit einer PIAT + Placebo-Gruppe angemessen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie GWEP1521 sind aufgrund des Studiendesigns und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studie GWEP1521 wurde in den USA, Spanien, Vereinigtes Königreich, Polen, Australien und den Niederlanden durchgeführt. Auch wenn keine Studienzentren aus Deutschland teilnahmen, sind wesentliche demographische Kriterien des deutschen Versorgungskontextes erfüllt. So gehörte die überwiegende Mehrheit der Patienten der ethischen Gruppe der Kaukasier an.

Über die Einschlusskriterien der Studien war gewährleistet, dass die Charakteristika der Studienpopulation den Charakteristika der Patientenpopulation mit TSC entsprechen, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit Epidyolex® behandelt wird.

Die Studienpopulation umfasste Patienten zwischen 1 und 65 Jahren. Entsprechend der frühen Manifestation des TSC-Syndroms in der Kindheit und im Jugendalter waren über 70 % der Population in einem Alter unter 18 Jahren. Zwar wurden entgegen der Fachinformation auch Patienten unter 2 Jahren in die Studie eingeschlossen, diese machen aber mit 4,0 % im Epidyolex® 25 mg/kg/Tag-Studienarm und 6,6 % in PIAT + Placebo-Studienarm nur einen geringen Anteil aus.

Die eingeschlossenen TSC-Patienten erhielten bereits eine Vielzahl an anfallssuppressiven Medikamenten (Median 4) in der Vorgeschichte und wurden begleitend mit im Median 3 anfallssuppressiven Medikamenten behandelt, was einer therapieresistenten Population entspricht. Dies spiegelt das typische Krankheits- und Behandlungsbild bei TSC wider, da es sich um eine der am schwierigsten zu therapierenden Epilepsieform 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 [6, 8]. Die untersuchte Studienpopulation entspricht damit der typischen Charakterisierung von Patienten mit TSC, die durch eine Pharmakoresistenz gekennzeichnet werden können. Dies wird auch aus vorliegenden Daten aus dem deutschen Versorgungskontext bestätigt. Die deutsche Kohorte einer Studie von Strzelczyk et al. aus dem Jahr 2021 zeigt, dass fast 50 % der TSC-Patienten trotz einer Therapie mit im Durchschnitt 2,2 anfallssuppressiven Medikamente (Spanne: 1–4) weiterhin an einer hohen Anfallshäufigkeit (mindestens einmal pro Tag, einmal pro Woche und einmal pro Monat) leiden [10]. Die am häufigsten verwendeten anfallssuppressiven Medikamente in diesem Anwendungsgebiet in Deutschland sind Lamotrigin (34,7 %), Valproat (32,8 %), Oxcarbazepin (28,7 %), Vigabatrin (19,0 %) und Levetiracetam (17,9 %) [10]. Die Patienten in der Studie wurden in der Vergangenheit oder während der Studie mit diesen anfallssuppressiven Medikamenten in ähnlichen Anteilen therapiert. 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 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie GWEP1521 ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:2:1:1 (Epidyolex® 25 mg/kg/Tag; Epidyolex® 50 mg/kg/Tag; Placebo volumenäquivalent 25 mg/kg/Tag; Placebo volumenäquivalent 50 mg/kg/Tag), jeweils stratifiziert nach Altersgruppen (1–6 Jahre; 7–11 Jahre; 12–17 Jahre; 18– 65 Jahre), mittels IVRS. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da die Analysen in einem *a priori* definierten 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 [70]. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Es wurden alle Patienten in die Analysen einbezogen, somit war das ITT-Prinzip erfüllt. Innerhalb der Studie wurden Patienten ab einem Alter von ≥ 1 Jahr eingeschlossen. Laut Zulassung kann Epidyolex® zur Zusatztherapie von Krampfanfällen assoziiert mit dem TSC bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren angewendet werden [16]. In der Studie GWEP1521 entsprachen 96 % der Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)-Gruppe und 93,4 % der PIAT + Placebo-Gruppe der zulassungskonformen Patientenpopulation im Alter von ≥ 2 Jahren. Daher ist die Analyse der Gesamtpopulation der Studie GWEP1521 als adäquat zu erachten. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial der Studie GWEP1521 daher somit als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt- überleben	Epileptische Krampfanfälle	Epilepsie- bedingte Hospi- talisierung	Globaler Betreuer Eindruck	Achenbach- Verhaltens- Checkliste
GWEP1521	ja	ja ^a	ja	ja	ja
	Vineland- Skalen II	QOLCE	Verträglichkeit		
GWEP1521	ja ^b	ja ^b	ja		
a: Es werden die Daten zu den Gesamt-Krampfanfällen, den TSC-assoziierten Krampfanfällen und den anderen Krampfanfällen dargestellt. Auf eine erneute Darstellung einzelner Krampfanfallstypen wird verzichtet. Die Ergebnisse der einzelnen Krampfanfallstypen sind im Nutzendossier von 2021 dargestellt [47]. b: Rücklaufquote (teilweise) unter 70 %; Auf eine erneute Darstellung wird verzichtet. Die Ergebnisse der Endpunkte sind im Nutzendossier von 2021 dargestellt [47].					
QOLCE = Quality of Life in Childhood Epilepsy					

4.3.1.3.1 Darstellung der Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). 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 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunktes Mortalität: Gesamtüberleben – RCT.

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	Erhebung Die Mortalität wurde im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) als UE mit Todesfolge erhoben [66, 71]. Erhebungszeitraum Die UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten [66, 71]. Statistische Analysen Laut SAP war keine gesonderte Auswertung des Gesamtüberlebens vorgesehen [57].
SAP = statistischer Analyseplan; TEAE = Treatment emergent adverse event; UE = Unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Studie GWEP1521 handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig 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 Studienpopulation, da alle randomisierten Patienten wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. 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 insgesamt als niedrig eingestuft.

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

In der Studie GWEP1521 traten keine Todesfälle auf. Die Mortalität wird im Rahmen der Verträglichkeit durch die Gesamtrate der in der Studie aufgetretenen Todesfälle abgebildet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6.1 Tabelle 4-36).

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.

Im Anwendungsgebiet TSC liegt eine Studie zu Cannabidiol vor. Eine Meta-Analyse ist somit nicht möglich. Dies gilt für alle weiteren Endpunkte.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – RCT

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – RCT.

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	Erhebung Das Auftreten von Krampfanfällen (Anzahl, Typ, Schwere der fokalen Krampfanfälle, Anzahl an Status epilepticus Episoden) wurde von den Patienten oder ihren Betreuern über ein interaktives sprachbasiertes System (interactive voice response system, IVRS) aufgezeichnet [66, 71]. Zu den berichteten epileptischen Anfällen gehören [57, 66, 72]: - Gesamt-Krampfanfälle: - o TSC-assoziierte Krampfanfälle (primärer Endpunkt): ▪ Kombiniertes Score für fokale Anfälle (aufgeteilt nach Schweregrad): • Typ 1 fokale motorisch: fokale motorische Krampfanfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins • Typ 2 fokale: fokale Krampfanfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins • Typ 3 fokale: fokale Krampfanfälle, die in bilaterale generalisierte konvulsive Anfälle übergehen ▪ generalisierte Krampfanfälle: • tonisch-klonische Krampfanfälle • tonische Krampfanfälle • klonische Krampfanfälle • atonische Krampfanfälle - o Andere Krampfanfälle: ▪ Absenzen ▪ Myoklonische Krampfanfälle ▪ Fokalsensorische Krampfanfälle ▪ Infantile/epileptische Spasmen - Episoden von Status epilepticus Erhebungszeitpunkte Die Erhebung erfolgte täglich in Form eines IVRS-Tagebuchs beginnend zu Baseline (Visite 2, Tag -28) bis zu Behandlungsende [66]. Das Behandlungsende wurde wie folgt definiert [66]: - Visite 10, Tag 113 für Patienten, die nach Studienabschluss in die OLE-Studie wechselten - Visite 11, Tag 123 für Patienten, die nach Studienabschluss nicht in die OLE-Studie wechselten und die 10-tägige Ausschleichphase durchlaufen mussten - Die letzte Visite bei Studienabbruch Es liegen Auswertungen zur 12-wöchigen Erhaltungsphase und zur gesamten Behandlungsphase (4 Wochen Titrationsphase + 12 Wochen Erhaltungsphase) vor. Statistische Analysen Zur statistischen Analyse wurde primär die ITT-Population herangezogen. Zusätzlich wurden Analysen der PP-Population durchgeführt.

Studie	Operationalisierung
	Alle statistischen Tests waren zweiseitig bei einem Signifikanzniveau von 0,05. <u>Häufigkeit der Krampfanfälle:</u> Die Analyse der Krampfanfallshäufigkeiten war im SAP präspezifiziert [57]. Die Analyse der TSC-assoziierten Krampfanfälle stellt den primären Endpunkt der Studie dar. Alle weiteren Krampfanfallstypen sind sekundäre Endpunkte (Gesamt-Krampfanfälle, andere Krampfanfälle) oder explorative Endpunkte (kombinierter Score für fokale Krampfanfälle, individuelle Krampfanfallstypen, Status epilepticus). Bei den individuellen Krampfanfallstypen waren Auswertungen für die fokalen Krampfanfälle (Type 1 – 3), tonisch-klonische und tonische Krampfanfälle vorgesehen [57]. Es wurde primär der Behandlungszeitraum (Titrationszeitraum + Erhaltungszeitraum) ausgewertet. Für die sekundären und explorativen Endpunkte wurde primär der Erhaltungszeitraum ausgewertet [57, 66]. Zur primären Auswertung der Krampfanfallshäufigkeit wurde ein negativ-binomial Modell mit gemischten Effekten und wiederholten Messungen (mixed effect model with repeated measures, MMRM) durchgeführt, das die beobachtete Anzahl der Krampfanfälle innerhalb der Baseline-Phase und des analysierten Zeitraums im Rahmen allgemeiner linearer Modelle unter Verwendung einer negativ-binomialen Verteilung modelliert [57]. Feste Variablen waren die Altersgruppe (1–6 Jahre, 7–11 Jahre, 12–17 Jahre, 18–65 Jahre), die Zeit, die Behandlungsgruppe und die Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung. Die Patienten wurden als Zufallseffekt in das Modell aufgenommen. Die logarithmierte Anzahl der Tage, an denen Daten zu Krampfanfällen gemeldet wurden, wurde als Offset einbezogen. Die Zeitvariable entspricht einem Indikator für den Baseline-Zeitraum und den analysierten Zeitraum. Die geschätzte Krampfanfallshäufigkeit (Rate) des negativ-binomial Modells gemessen als kleinster quadratischer Mittelwert (least square mean, LSM) und das Verhältnis der Raten des analysierten Zeitraums im Vergleich zu Baseline inklusive 95 %-KIs jedes Behandlungsarms wurden berechnet [57]. Zusätzlich dazu wurde das Verhältnis von Epidyolex® zu PIAT + Placebo inkl. 95 %-KIs und p-Werten angegeben. Für jedes Verhältnis wurde ebenfalls die prozentuale Reduktion der Anfallshäufigkeit mithilfe der Formel berechnet [57]: $[1 - (X \div Y)] \times 100\%$ Wobei X entweder dem analysierten Zeitraum oder der Epidyolex®-Krampfanfallsrate und Y entweder der Baseline-Phase oder der PIAT + Placebo-Anfallsrate entspricht. Ergänzend dazu liegen zusammenfassende Statistiken für die folgenden Parameter vor [57]: - mittlere 28-Tage-Krampfanfallshäufigkeit: (Anzahl Krampfanfälle ÷ Anzahl Tage mit gemeldeten Daten) × 28 - prozentuale Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit: [(Häufigkeit während des analysierten Zeitraums – Häufigkeit während der Baseline-Phase) ÷ Häufigkeit während der Baseline-Phase] × 100%. Falls bei Analyse der TSC-assoziierten Krampfanfälle ein Patient randomisiert wurde, der während der Baseline-Phase keine TSC-assoziierten Krampfanfälle aufweist, so wurde die prozentuale Veränderung folgendermaßen berechnet: (Häufigkeit während des analysierten Zeitraums + 1) × 100% Falls bei der Analyse der anderen Krampfanfälle oder der individuellen Krampfanfallstypen ein Patient randomisiert wurde, der während der Baseline-Phase keine anderen Krampfanfälle oder keinen jeweiligen individuellen Krampfanfall aufweist, so wurde der Patient aus der Analyse ausgeschlossen. <u>Responder-Analysen:</u> Responder-Analysen waren innerhalb der Studie entweder als sekundäre Endpunkte (TSC-assoziierte Krampfanfälle, andere Krampfanfälle, Gesamt-Krampfanfälle) oder als explorative

Studie	Operationalisierung
	Endpunkte (kombinierter Score für fokale Krampfanfälle, individuelle Krampfanfallstypen, Status epilepticus) präspezifiziert. Bei den individuellen Anfallstypen waren Auswertungen für die fokalen Krampfanfälle (Type 1 – 3), tonisch-klonischen und tonischen Krampfanfälle vorgesehen [57]. Patienten wurden als Responder definiert, wenn die prozentuale Reduktion der Krampfanfallshäufigkeit im Vergleich zur Baseline-Phase $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% betrug. Patienten, die während der Behandlungsphase aus der Studie ausgeschieden sind, wurden als Non-Responder gewertet. Für jede Behandlungsgruppe wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Responder für den Behandlungszeitraum und den Erhaltungszeitraum bestimmt. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Altersgruppe (1–6, 7–11, 12–17, 18–65 Jahre). Angegeben wurden die Differenz der prozentualen Anteile und das geschätzte Odds Ratio (OR) mit 95 %-KI [57]. Falls in einer Behandlungsgruppe keine Responder vorhanden waren, sollte laut SAP kein OR berechnet werden [57]. Das relative Risiko (RR) wurden post-hoc berechnet, um eine Quantifizierung des Zusatznutzens gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [70]. Für die Gesamtkrampfanfälle und die TSC-assoziierten Krampfanfälle wurden analog dazu ebenfalls post-hoc ebenfalls Responderanalysen einer Erhöhung der Krampfanfallshäufigkeit um $\geq 0\%$ durchgeführt. Zusätzlich dazu wurde die Anzahl an Patienten deskriptiv ausgewertet, die die folgenden prozentualen Veränderungen der Krampfanfallshäufigkeiten im Vergleich zur Baseline-Phase aufwiesen: - Erhöhung um $> 25\%$ - Erhöhung um ≥ 0 bis $\leq 25\%$ - Reduktion um $> 0\%$ bis $< 25\%$ - Reduktion um $\geq 25\%$ bis $< 50\%$ - Reduktion um $\geq 50\%$ bis $< 75\%$ - Reduktion um $\geq 75\%$ <u>Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle:</u> Es wurde post-hoc 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. <u>Status epilepticus:</u> Die Anzahl an Patienten mit Status epilepticus während der Baseline-Phase und des Behandlungszeitraums wurde deskriptiv dargestellt [57]. Post-hoc wurden OR, rRR, mit 95 %-KI und p-Wert für die Anzahl der Patienten, die während der Behandlungsphase einen Status epilepticus hatten, ausgewertet. OR und rRR wurden nach Altersgruppe (1–6, 7–11, 12–17, 18–65 Jahre) stratifiziert und eine Nullzellenkorrektur (+0,5) wurde vorgenommen, wenn notwendig. Der p-Wert wurde mit dem Mantel-Haenszel Test berechnet und ist ebenfalls nach Altersgruppe (1–6, 7–11, 12–17, 18–65 Jahre) stratifiziert. <u>Sensitivitätsanalysen</u> Es wurden Sensitivitätsanalysen für die Häufigkeit von TSC-assoziierten Krampfanfällen

Studie	Operationalisierung
	(Behandlungsphase vs. Baseline-Phase) durchgeführt: - Wilcoxon-Rangsummentest zur prozentualen Veränderung der TSC-assoziierten Krampfanfallshäufigkeit. Eine Schätzung des mittleren Unterschieds zwischen Epidyolex® und PIAT + Placebo sowie geschätzte 95 %-KIs wurden mit dem Hodges-Lehmann-Ansatz berechnet. Diese Analyse stellte bis einschließlich Amendment 5 die primäre Auswertungsmethode dar. Mit Amendment 6 des Studienprotokolls wurde die primäre Auswertungsmethode zu einer Auswertung in ein negativ-binomial-Modell geändert und die Auswertung mittels Wilcoxon-Rangsummentest wurde als Sensitivitätsanalyse beibehalten [71]. - Analyse der Kovarianz (ANCOVA) zur prozentualen Veränderung der TSC-assoziierten Krampfanfallshäufigkeit während des Behandlungszeitraums gegenüber der Baseline-Phase, einschließlich des Wertes der Baseline-Phase und der stratifizierten Altersgruppe als Kovariaten und der Behandlungsgruppe als fester Faktor. Die geschätzten LSM-Werte und Behandlungsunterschiede wurden zusammen mit den 95 %-KIs und p-Werten dargestellt. - dargestellt in Anhang 4-G: Eine Rang-ANCOVA zur prozentualen Veränderung der TSC-assoziierten Krampfanfallshäufigkeit. Es wurden die Ränge der prozentualen Veränderung gegenüber der Baseline-Phase und der TSC-assoziierten Krampfanfallshäufigkeit während der Baseline-Phase berechnet. Der Rang der prozentualen Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline wurde anschließend mithilfe eines ANCOVA-Modells analysiert, wobei der Rang der TSC-assoziierten Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline und die stratifizierten Altersgruppen (1–6 Jahre, 7–11 Jahre, 12–17 Jahre und 18–65 Jahre) als Kovariaten und die Behandlungsgruppe als fester Faktor berücksichtigt wurden. Die geschätzten LSM und Behandlungsunterschiede wurden zusammen mit den 95 %-KIs und p-Werten dargestellt. - dargestellt in Anhang 4-G: ANCOVA der log-transformierten TSC-assoziierten Krampfanfallshäufigkeit während des Behandlungszeitraums. Die Krampfanfallshäufigkeit während des Behandlungszeitraums und die Krampfanfallshäufigkeit während der Baseline-Phase wurden vor der Analyse log-transformiert. Die log-transformierte Anfallshäufigkeit während des Behandlungszeitraums wurde dann mithilfe eines ANCOVA-Modells mit der log-transformierten TSC-assoziierten Krampfanfallshäufigkeit während der Baseline-Phase und der stratifizierten Altersgruppe als Kovariaten und der Behandlungsgruppe als festem Faktor analysiert. Die rücktransformierten geschätzten Behandlungsquotienten wurden zusammen mit dem 95 %-KI und den p-Werten angegeben. Wenn es Patienten gab, die nach der Baseline-Phase keine Krampfanfälle hatten, wurde für alle Patienten vor der Log-Transformation 1 zu der TSC-assoziierten Krampfanfallshäufigkeit addiert. - dargestellt in Anhang 4-G: Es wurden Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Imputationsmethoden für fehlende Messungen durchgeführt: - o Die Analyse wurde unter Verwendung des ungünstigsten Falls der letzten vorwärts übertragenen Beobachtung (LOCF), der nächsten rückwärts übertragenen Beobachtung (NOCB) und des Tagesmittelwerts aus den nicht fehlenden Daten für jeden Patienten (aufgerundet auf die nächste ganze Zahl) wiederholt, um fehlende Daten, die sich aus nicht gemeldeten Tagen im IVRS ergeben, nur während des Behandlungszeitraums (nicht des Baseline-Zeitraums) zu berücksichtigen. Alle intermittierenden fehlenden Daten für die Anzahl der TSC-assoziierten Krampfanfälle, die sich aus nicht gemeldeten Tagen im IVRS ergaben, wurden unter Verwendung der schlechtesten (höchste Anzahl von Anfällen) der folgenden Methoden für jeden Patienten imputiert: LOCF, NOCB und die mittlere tägliche Anzahl der Krampfanfälle während des Behandlungszeitraums (aufgerundet auf die nächste ganze Zahl) unter Verwendung der nicht fehlenden Daten, wie folgt: $(\text{Anzahl Krampfanfälle} \div \text{Anzahl Tage mit gemeldeten Daten})$ - o Die Analyse wurde unter Verwendung der multiplen Imputation (MImp) wiederholt, um die Daten unter der Annahme des fehlenden Zufalls (MNAR) zu

Studie	Operationalisierung
	imputieren. <u>Imputation fehlender Daten</u> Es wurde nur innerhalb der Sensitivitätsanalysen eine Imputation fehlender Daten vorgenommen. Dazu wurde entweder die letzte Beobachtung vorwärts übertragen (LOCF), die nächste Beobachtung rückwärts übertragen (NOCB), oder der Mittelwert der Patienten verwendet. Zudem wurde eine multiple Imputation (MImp) unter Annahme des fehlenden Zufalls (MNAR) durchgeführt. Zur Erleichterung der MImp-Techniken für fehlende Daten aufgrund von Patienten, die aus der Behandlungsphase ausschieden, war es notwendig, die Behandlungsphase in kleinere Zeiträume zu unterteilen für die fehlenden Anfallsdaten unterstellt werden konnten. Daher wurde die Sensitivitätsanalyse der Häufigkeit TSC-assoziierter Krampfanfälle auf der Grundlage von Zeiträumen durchgeführt, die jeweils 14 Tagen innerhalb des Behandlungszeitraums entsprachen. Der letzte Zeitraum umfasste 15 Tage, einschließlich Tag 113, falls zutreffend. Für alle 14 Kalendertage des Behandlungszeitraums (15 Tage für den letzten Zeitraum) wurde die TSC-assozierte Krampfanfallshäufigkeit wie folgt berechnet: <i>(Anzahl Krampfanfälle ÷ Anzahl Tage mit gemeldeten Daten)</i> Bei Patienten mit weniger als 6 Tagen in einem Zeitraum wurde die Häufigkeit als fehlend eingestuft und im Rahmen dieser Analyse imputiert. Bei intermittierend fehlenden Daten, bei denen die Patienten für Zwischenzeiträume fehlende Werte aufwiesen, aber für nachfolgende Zeiträume verfügbare Daten hatten, erfolgte die Imputation auf der Grundlage der Markov-Chain-Monte-Carlo-Methode (MCMC). Diesem Schritt der partiellen Imputation lag die Annahme zugrunde, dass die Patienten einem ähnlichen Krankheitsverlauf folgen wie die Patienten in ihrer jeweiligen Behandlungsgruppe, für die vollständige Daten vorlagen. Intermittierende fehlende Werte wurden unter Verwendung der MCMC-Methode in PROC MImp mit einer IMPUTE=MONOTONE-Anweisung 200-mal für jede Behandlungsgruppe separat imputiert. Um negative Ergebnisse zu vermeiden, wurde in der PROC MImp-Anweisung ein Minimum von 0 angegeben. Infolgedessen wurden fehlende Zwischenbesuche imputiert, und die resultierenden 200 teilweise imputierten Datensätze wiesen ein monotonen Muster fehlender Daten auf. Die verbleibenden monotonen fehlenden Daten wurden dann mit Hilfe eines prädiktiven Mittelwertabgleichs imputiert, bei dem fehlende Beobachtungen mit einem beobachteten Wert eines anderen Patienten imputiert wurden, dessen prädizierter Wert nahe am prädizierten Wert des Patienten mit der fehlenden Beobachtung lag. Das prädiktive Mittelwert-Matching wurde in den folgenden Schritten durchgeführt, wobei die Imputation für jeden der 200 imputierten Datensätze mit Hilfe der SAS MImp-Prozedur durchgeführt wurde (wobei die 200 imputierten Datensätze in der "BY"-Anweisung der MImp-Prozedur enthalten sind): Schritt 1) Missing at random (MAR) basierte MImp für den PIAT + Placebo-Arm: - Monoton fehlende Daten unter der MAR-Annahme für den Zeitraum 't' wurden mit der Methode des Predicted Mean Matching aus der beobachteten täglichen TSC-assozierten Anfallshäufigkeit zu Studienbeginn und in jedem Zeitraum bis zum Zeitraum 't' (in chronologischer Reihenfolge) imputiert. - Die Imputation wurde mit Hilfe des MImp-Verfahrens mit der Option "MONOTONE REGPMM" durchgeführt. - Das Imputationsmodell umfasste die TSC-assozierte Anfallshäufigkeit in der Baseline-Phase und jeden Zeitraum bis zum Zeitraum "t" (in chronologischer Reihenfolge). Schritt 2) MNAR-basierte MImp für den Epidyolex®-Arm (MNAR wurde für fehlende Werte angenommen, die aus einem Abbruch aus irgendeinem Grund oder aus anderen monotonen fehlenden Daten resultierten): - Mit den in Schritt 1 unterstellten Daten wurden monoton fehlende Daten unter der MNAR in dem Zeitraum t unter Verwendung der Methode des prädiktiven Mittelwertabgleichs unterstellt.

Studie	Operationalisierung
	- Zu jedem Zeitraum 't' umfasste der Eingabedatensatz für das MImp-Verfahren alle PIAT + Placebo-Patienten und die Patienten aus jeder Epidyolex®-Gruppe (getrennt nach Arm), die in diesem Zeitraum Werte hatten. - Die Imputation wurde mit dem MImp-Verfahren mit der Option 'MONOTONE REGPMM' durchgeführt. - Das Imputationsmodell umfasste die tägliche TSC-assoziierte Anfallshäufigkeit zu Studienbeginn und in jedem Zeitraum bis zum Zeitraum 't' (in chronologischer Reihenfolge). Nachdem fehlende Werte für alle Perioden imputiert wurden, wurde die Anzahl der TSC-assoziierten Anfälle für jede Periode wie folgt berechnet: <i>(tägliche Anfallshäufigkeit des Zeitraumes × Anzahl an Tagen während des Zeitraumes für nicht-imputierte Zeiträume bzw. 14 für imputierte Zeiträume)</i> Der Wert wurde auf die nächste ganze Zahl gerundet. Das Ergebnis waren 200 vollständig imputierte Datensätze, die mit der gleichen Analysemethode wie der primäre Endpunkt analysiert werden konnten, was 200 Analyseergebnisse ergab. Das geschätzte Verhältnis, das 95 %-KI und der p-Wert aus den Analysen der 200 imputierten Datensätze wurden mit PROC MIANALYZE kombiniert. Um die Robustheit der Analyse gegenüber den MNAR-Imputationen zu testen, wurde eine Tipping-Point-Analyse durchgeführt. Dazu wurde ein Sensitivitätsparameter, $k \times$ Standardfehler der beobachteten durchschnittlichen täglichen TSC-assoziierten Anfallshäufigkeit in der PIAT + Placebo-Gruppe in jeder Periode, zu den MNAR-Imputationen nur in der entsprechenden Periode addiert oder subtrahiert (wobei $k = 0, \pm 0,5, \pm 1,0, \pm 1,5$ usw.). Die Tipping-Point-Analyse wurde verwendet, um die Robustheit des geschätzten Behandlungsunterschieds in Bezug auf den Grad der Abnahme oder Zunahme (positive Werte von k stehen für eine Abnahme und negative Werte für eine Zunahme) der MNAR-Wirksamkeit bei den Patienten zu untersuchen. Die Zunahme des positiven Wertes von k hörte auf, sobald der gesamte p-Wert größer als 0,05 war. Die Abnahme der negativen Werte von k setzte sich fort, bis der Gesamt-p-Wert kleiner wurde als der p-Wert aus der primären Wirksamkeitsanalyse für die entsprechende Dosisstufe.
	ANCOVA = Analyse der Kovarianz; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last observation carried forward; LSM = Least Square Mean; MImp = multiple Imputation; MCMC = Markov-Chain-Monte-Carlo-Methode; MNAR = missing not at random; NOCB = Next observation carried backwards; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Risk Ratio; rRR = reverse Risk Ratio; TSC: tuberöse Sklerose; 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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Anfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich 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 Analyse der „längsten konsekutiven Tage ohne Krampfanfall“ erfolgte in Anlehnung an die vorherige Nutzenbewertung von Epidyolex® sowie den entsprechenden Auswertungen in den Indikationen Lennox-Gastaut Syndrom und Dravet Syndrom [73, 74] 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 [70]. 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 Morbidität: 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: Epileptische Krampfanfälle – Veränderung der Krampfanfallshäufigkeiten – RCT

Für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Veränderung der Krampfanfallshäufigkeiten werden für die Studie GWEP1521 in Übereinstimmung mit der ersten Nutzenbewertung vom 16.08.2021 [20] die folgenden Analysen für die ITT-Population und den Behandlungszeitraum dargestellt:

1. Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit – negativ-binomial Modell

- Gesamt-Krampfanfälle
- TSC-assoziierte Krampfanfälle (primärer Endpunkt)

- Weitere Krampfanfälle
2. Deskriptive Statistik zur Krampfanfallshäufigkeit
- Gesamt-Krampfanfälle
 - TSC-assoziierte Krampfanfälle (primärer Endpunkt)
 - Weitere Krampfanfälle
3. Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit – Sensitivitätsanalyse I + II: Wilcoxon Rangsummentest und ANCOVA
- TSC-assoziierte Krampfanfälle

Des Weiteren sind in Anhang 4-G in Tabelle 4-68 bis Tabelle 4-70 weitere Sensitivitätsanalysen der TSC-assoziierten Krampfanfälle dargestellt.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – negativ-binomial Modell der Krampfanfallshäufigkeit – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population, Behandlungsphase).

GWEP1521	Behandlung		Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Verhältnis Epidyolex®/PIAT + Placebo [95 %-KI]	Prozentualer Unterschied [95 %-KI]	p-Wert
Negativ-binomial Modell^a – Gesamt-Krampfanfälle^b					
Anzahl Patienten n	75	76			
Geschätzte 28-Tage- Rate LSM [95 %-KI] während der Baseline- Phase	53,9 [42,4; 68,6]	60,7 [47,8; 77,1]			
Geschätzte 28-Tage- Rate LSM [95 %-KI] während der Behandlungsphase ^c	28,0 [22,0; 35,6]	44,4 [35,0; 56,3]			
Verhältnis [95 %-KI] Behandlungsphase / Baseline-Phase	0,519 [0,447; 0,602]	0,731 [0,632; 0,846]	0,709 [0,576; 0,873]	-29,1 [-42,4; -12,7]	0,0013
Prozentuale Veränderung [95 %- KI] Behandlungsphase ^c vs. Baseline-Phase	-48,1 [-55,3; -39,8]	-26,9 [-36,8; -15,4]			

GWEP1521	Behandlung		Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Verhältnis Epidyolex®/PIAT + Placebo [95 %-KI]	Prozentualer Unterschied [95 %-KI]	p-Wert
Negativ-binomial Modell ^a –TSC-assoziierte Krampfanfälle ^d [primärer Endpunkt]					
Anzahl Patienten n	75	76			
Geschätzte 28-Tage- Rate LSM [95 %-KI] während der Baseline- Phase	51,6 [40,8; 65,3]	54,8 [43,4; 69,3]			
Geschätzte 28-Tage- Rate LSM [95 %-KI] während der Behandlungsphase ^c	26,5 [21,0; 33,5]	40,3 [31,9; 50,8]			
Verhältnis [95 %-KI] Behandlungsphase / Baseline-Phase	0,514 [0,442; 0,596]	0,735 [0,635; 0,851]	0,699 [0,567; 0,861]	-30,1 [-43,3; -13,9]	0,0009
Prozentuale Veränderung [95 %- KI] Behandlungsphase ^c vs. Baseline-Phase	-48,6 [-55,8; -40,4]	-26,5 [-36,5; -14,9]			
Negativ-binomial Modell ^a –Weitere Krampfanfälle ^e					
Anzahl Patienten n	75	76			
Geschätzte 28-Tage- Rate LSM [95 %-KI] während der Baseline- Phase	11,3 [3,4; 37,0]	18,5 [6,4; 53,3]			
Geschätzte 28-Tage- Rate LSM [95 %-KI] während der Behandlungsphase ^c	5,4 [1,7; 17,7]	5,4 [1,9; 15,6]			
Verhältnis [95 %-KI] Behandlungsphase / Baseline-Phase	0,482 [0,224; 1,038]	0,294 [0,149; 0,578]	1,642 [0,589; 4,574]	64,2 [-41,1; 357,4]	0,3352
Prozentuale Veränderung [95 %- KI] Behandlungsphase ^c vs. Baseline-Phase	-51,8 [-77,6; 3,8]	-70,6 [-85,1; -42,2]			
a: Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines negativ-binomial Modells mit der Anzahl der Krampfanfälle als abhängiger Variablen, Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Krampfanfallsberichten als Offset.					
b: Die Gesamt-Krampfanfälle beinhalten die TSC-assoziierten Krampfanfälle und die anderen Krampfanfälle.					
c: Die Behandlungsphase wird definiert als Tag 1 bis Tag 113 der Behandlung und schließt die Titrationsphase und die Erhaltungsphase ein.					
d: TSC-assoziierte Krampfanfälle beinhalten fokale Krampfanfälle (Typ 1 – 3) und generalisierte Krampfanfälle (tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch)					
e: Die anderen Krampfanfälle beinhalten Absencen, myoklonische Krampfanfälle, fokalsensorische Krampfanfälle und infantile/epileptische Spasmen					

GWEP1521	Behandlung		Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Verhältnis Epidyolex®/PIAT + Placebo [95 %-KI]	Prozentualer Unterschied [95 %-KI]	p-Wert
KI = Konfidenzintervall; SD = Standardabweichung; TSC = tuberöse Sklerose; vs. = versus. Quelle: GWEP1521 Table 8.1.2, Table 9.3.1.2, Table 9.5.1.2 [67]					

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Deskriptive Analyse der absoluten 28-Tage-Krampfanfallshäufigkeit und Sensitivitätsanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

Anfallstyp	Gesamt-Krampfanfälle ^a		TSC-assozierte Krampfanfälle ^b		Andere Krampfanfälle ^c	
Behandlung	Epidyolex [®] (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex [®] (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex [®] (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Baseline-Phase – 28-Tage-Anfallshäufigkeit^d						
Anzahl Patienten mit Anfällen – n	75	76	75	76	12	15
Mittelwert (SD)	80,87 (84,676)	118,32 (211,868)	77,95 (83,390)	89,22 (101,778)	18,23 (21,043)	147,43 (383,851)
Median	56,00	56,48	56,00	54,05	10,83	8,00
Interquartilsspanne	22,6; 101,0	27,5; 138,1	21,2; 101,0	26,4; 102,0	1,5; 28,0	3,0; 31,0
Minimum; Maximum	7,7; 427,7	8,0; 1660,1	7,7; 427,7	8,0; 558,0	1,0; 65,0	1,0; 1472,3
Behandlungsphase^e – 28-Tage-Anfallshäufigkeit^d						
Anzahl Patienten mit Anfällen – n	75	76	75	76	12	15
Mittelwert (SD)	48,44 (58,546)	85,97 (116,005)	46,07 (58,151)	74,45 (105,212)	13,76 (17,470)	56,15 (110,944)
Median	32,96	44,03	32,25	41,06	5,98	2,11
Interquartilsspanne	9,0; 63,3	18,3; 84,9	9,0; 56,0	17,4; 76,1	0,0; 25,4	0,0; 19,8
Minimum; Maximum	0,0; 286,9	3,8; 583,5	0,0; 286,9	3,8; 583,5	0,0; 45,1	0,0; 327,9
Behandlungsphase vs. Baseline-Phase – Prozentuale Veränderung der 28-Tage-Anfallshäufigkeit						
Anzahl Patienten mit Anfällen – n	75	76	75	76	12	15
Mittelwert (SD)	-34,71 (46,150)	-19,63 (35,137)	-35,22 (46,021)	-20,20 (33,827)	-31,38 (67,859)	-48,87 (71,445)
Median	-43,36	-20,36	-43,36	-20,08	-39,67	-77,73
Interquartilsspanne	-66,4; -11,1	-48,6; 4,8	-67,8; -13,6	-47,1; 3,1	-100,0; 14,6	-100,0; -32,9
Minimum; Maximum	-100,0; 120,8	-75,7; 84,4	-100,0; 120,8	-73,3; 86,1	-100,0; 105,1	-100,0; 145,2
Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo – Prozentuale Veränderung der 28-Tage-Anfallshäufigkeit – Sensitivitätsanalyse I: Wilcoxon Rangsummentest						
Mediane Differenz ^f [95 %-KI]	n.b.		-18,77 [-31,32; -6,28]		n.b.	
p-Wert, Wilcoxon Rangsummentest	n.b.		p=0,0038		n.b.	

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

Anfallstyp	Gesamt-Krampfanfälle ^a		TSC-assoziierte Krampfanfälle ^b		Andere Krampfanfälle ^c	
Behandlung	Epidyolex [®] (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex [®] (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex [®] (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Behandlungsphase vs. Baseline-Phase – Prozentuale Veränderung der 28-Tage-Anfallshäufigkeit – Sensitivitätsanalyse II: ANCOVA						
Anzahl Patienten mit Anfällen – n	n.b.		75	76	n.b.	
LSM [95 %-KI]	n.b.		-35,55 [-44,98; -26,13]	-20.42 [-29.77; -11.07]	n.b.	
LSM Differenz	n.b.		-15,13 [-28,38, -1,88]		n.b.	
p-Wert, ANCOVA	n.b.		p=0,0254		n.b.	
a: Die Gesamt-Krampfanfälle beinhalten die TSC-assoziierten Anfälle und die anderen Anfälle.						
b: TSC-assoziierte Anfälle beinhalten fokale Anfälle (Typ 1 – 3) und generalisierte Anfälle (tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch).						
c: Die anderen Anfälle beinhalten Absenzen, myoklonische Anfälle, fokalsensorische Anfälle und infantile/epileptische Spasmen						
d: Die 28-Tage-Anfallshäufigkeit wurde folgendermaßen berechnet: (Anzahl Anfälle ÷ Anzahl Tage mit gemeldeten Daten) × 28						
e: Die Behandlungsphase wird definiert als Tag 1 bis Tag 113 der Behandlung und schließt die Titrationsphase und die Erhaltungsphase ein.						
f: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann						
KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechnet; SD = Standardabweichung; TSC = tuberöse Sklerose, vs. = versus						
Quellen: GWEP1521 Table 8.1.1, Table 8.2.2, Table 8.2.5, Table 9.3.1.1, Table 9.5.1.1 [67]						

Studie GWEP1521

In der Studie GWEP1521 (ITT-Population) zeigte sich zum Ende der Behandlung in der Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit der Krampfanfälle (gesamt) um 29,1 % (Effektschätzer: 0,709; 95%-KI: [0,576; 0,873], $p = 0,0013$, siehe Tabelle 4-19). Zum Ende der Behandlungsphase betrug die Reduktion der geschätzten 28-Tage-Rate der Gesamtkrampfanfälle gemessen anhand des LSMs im Vergleich zu Baseline 48,1 % in der Epidyolex® Gruppe und 26,9 % in der PIAT + Placebo-Gruppe. Deskriptive Analysen der absoluten Krampfanfallsreduktion bestätigen diese Ergebnisse (Mediane Reduktion der Krampfanfallshäufigkeit: 43,36 % für Epidyolex® vs. 20,36 % für PIAT + Placebo, Tabelle 4-20).

Die Analyse der TSC-assozierten Krampfanfälle, bestehend aus fokalen Krampfanfällen (Typ 1 – 3) und generalisierten Krampfanfällen (tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch), zeigen ähnliche Ergebnisse. Zum Ende der Behandlung zeigte sich in der Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit der TSC-assozierten Krampfanfälle um 30,1 % (Effektschätzer: 0,699, 95 %-KI: [0,567; 0,861], $p = 0,0009$, siehe Tabelle 4-19). Zum Ende der Behandlungsphase betrug die Reduktion der geschätzten 28-Tage-Rate der Gesamtkrampfanfälle gemessen anhand des LSMs im Vergleich zu Baseline 48,6 % in der Epidyolex® Gruppe und 26,5 % in der PIAT + Placebo-Gruppe. Deskriptive Analysen sowie Sensitivitätsanalysen der absoluten Reduktion TSC-assoziierter Krampfanfälle bestätigen diese statistisch signifikanten Ergebnisse (mediane Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Krampfanfälle: 43,36 % für Epidyolex® vs. 20,20 % für PIAT + Placebo, mediane Differenz der prozentualen Reduktion nach Hodges-Lehmann: -18,77 %, Wilcoxon-Rangsummentest: $p = 0,0038$; LSM-Differenz: -15,13 %; ANCOVA: $p = 0,0254$; Tabelle 4-20). Weitere Sensitivitätsanalysen bestätigen den statistisch signifikanten Vorteil einer Behandlung mit Epidyolex® 25 mg/kg/Tag gegenüber der PIAT + Placebo-Gruppe (siehe Anhang 4-G Tabelle 4-68 bis Tabelle 4-70).

Verglichen mit den TSC-assozierten Krampfanfällen (100 % der Studienpopulation), wiesen mit 12 (16 %) Patienten in der Epidyolex®-Gruppe und 15 (19,7 %) Patienten in der PIAT + Placebo-Gruppe nur wenige Patienten der Studie GWEP1521 andere Krampfanfälle auf (Tabelle 4-20). Bezogen auf die geschätzte 28-Tage-Rate der anderen Krampfanfälle ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Effektschätzer: 1,642, 95 %-KI: [0,589; 4,574], $p = 0,3352$, siehe Tabelle 4-19).

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Responder – RCT

Für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Responder werden für die Studie GWEP1521 in Übereinstimmung mit der ersten Nutzenbewertung vom 16.08.2021 [20] die folgenden Analysen für die ITT-Population und den Behandlungszeitraum dargestellt:

1. Responder-Analysen:

- Reduktion um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100%
 - Gesamt-Krampfanfälle
 - TSC-assoziierte Krampfanfälle
 - Andere Krampfanfälle
- Anstieg um $\geq 0\%$
 - Gesamt-Krampfanfälle
 - TSC-assoziierte Krampfanfälle

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Responder-Analysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

Anfallstyp	Gesamt-Krampfanfälle ^a		TSC-assoziierte Krampfanfälle ^b		Andere Krampfanfälle ^c	
Behandlung	Epidyolex [®] (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex [®] (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex [®] (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Anzahl an Patienten n (%) mit Erhöhung oder Erniedrigung der Anfallshäufigkeit während der Behandlungsphase^d im Vergleich zur Baseline-Phase						
Anzahl Patienten ohne Anfälle während der Baseline-Phase	0	0	0	0	63 (84,0%)	61 (78,9%)
Erhöhung um > 25 %	7 (9,3%)	7 (9,2%)	6 (8,0%)	6 (7,9%)	3 (25,0%)	2 (13,3%)
Erhöhung um ≥ 0 bis ≤ 25 %	11 (14,7%)	16 (21,1%)	11 (14,7%)	15 (19,7%)	0	0
Reduktion um > 0 % bis < 25 %	7 (9,3%)	19 (25,0%)	7 (9,3%)	22 (28,9%)	1 (8,3%)	1 (6,7%)
Reduktion um ≥ 25 % bis < 50 %	17 (22,7%)	18 (23,7%)	18 (24,0%)	16 (21,1%)	2 (16,7%)	2 (13,3%)
Reduktion um ≥ 50 % bis < 75 %	18 (24,0%)	15 (19,7%)	19 (25,3%)	17 (22,4%)	2 (16,7%)	2 (13,3%)
Reduktion um ≥ 75 %	15 (20,0%)	1 (1,3%)	14 (18,7%)	0	4 (33,3%)	8 (53,3%)
Responder-Analysen – Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um ≥ 25 %^h						
Responder – n (%)	42 (56,0%)	34 (44,7%)	43 (57,3%)	33 (43,4%)	6 (8,0%)	12 (15,8%)
Non-Responder – n (%)	33 (44,0%)	42 (55,3%)	32 (42,7%)	43 (56,6%)	69 (92,0%)	64 (84,2%)
Differenz der Responderanteile [95 %-KI] (Epidyolex [®] - PIAT + Placebo)	0,113 [-0,046; 0,271]		0,139 [-0,019; 0,297]		-0,08 [-0,18; 0,02] ⁱ	
OR [95 %-KI] (Epidyolex [®] vs. PIAT + Placebo)	1,57 [0,83; 2,99]		1,75 [0,92; 3,33]		0,46 [0,16; 1,31]	
RR [95 %-KI] (Epidyolex [®] vs. PIAT + Placebo)	1,22 [0,89; 1,68]		1,29 [0,93; 1,77]		0,52 [0,21; 1,31]	
p-Wert ^e	0,1733		0,0910		0,1448	

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

Anfallstyp	Gesamt-Krampfanfälle ^a		TSC-assoziierte Krampfanfälle ^b		Andere Krampfanfälle ^c	
Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Responder-Analysen – Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um ≥50 % ^h						
Responder – n (%)	26 (34,7%)	16 (21,1%)	27 (36,0%)	17 (22,4%)	4 (5,4%)	10 (13,2%)
Non-Responder – n (%)	49 (65,3%)	60 (78,9%)	48 (64,0%)	59 (77,6%)	71 (94,6%)	66 (86,8%)
Differenz der Responderanteile [95 %-KI] (Epidyolex® - PIAT + Placebo)	0,136 [-0,005; 0,278]		0,136 [-0,007; 0,280]		-0,08 [-0,17; 0,01] ⁱ	
OR [95 %-KI] (Epidyolex® vs. PIAT + Placebo)	1,99 [0,96; 4,12]		1,95 [0,95; 4,00]		0,36 [0,11; 1,24]	
RR [95 %-KI] (Epidyolex® vs. PIAT + Placebo)	1,64 [0,96; 2,79]		1,61 [0,96; 2,69]		0,42 [0,14; 1,27]	
p-Wert ^e	0,0655		0,0692		0,1005	
Responder-Analysen – Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um ≥75 % ^h						
Responder – n (%)	12 (16,0%)	1 (1,3%)	12 (16,0%)	0	2 (2,7%)	8 (10,5%)
Non-Responder – n (%)	63 (84,0%)	75 (98,7%)	63 (84,0%)	76 (100,0%)	73 (97,3%)	68 (89,5%)
Differenz der Responderanteile [95 %-KI] (Epidyolex® - PIAT + Placebo)	0,147 [0,060; 0,234]		0,160 [0,077; 0,243]		-0,08 [-0,16; -0,00] ⁱ	
OR [95 %-KI] (Epidyolex® vs. PIAT + Placebo)	14,29 [1,81; 112,91]		NA ^f		0,23 [0,05; 1,12]	
RR [95 %-KI] (Epidyolex® vs. PIAT + Placebo)	12,07 [1,61; 90,44]		25,33 [1,53; 420,24] ⁱ		0,27 [0,06; 1,19]	
p-Wert ^e	0,0015		0,0003		0,0537	
Responder-Analysen – Patienten mit einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um 100 % ^h						
Responder – n (%)	1 (1,3%)	0	1 (1,3%)	0	2 (2,7%)	5 (6,6%)
Non-Responder – n (%)	74 (98,7%)	76 (100,0%)	74 (98,7%)	76 (100,0%)	73 (97,3%)	71 (93,4%)
Differenz der Responderanteile [95 %-KI] (Epidyolex® - PIAT + Placebo)	0,013 [-0,013; 0,039]		0,013 [-0,013; 0,039]		-0,04 [-0,11; 0,03] ⁱ	

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

Anfallstyp	Gesamt-Krampfanfälle ^a		TSC-assoziierte Krampfanfälle ^b		Andere Krampfanfälle ^c	
Behandlung	Epidyolex [®] (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex [®] (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex [®] (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
OR [95 %-KI] (Epidyolex [®] vs. PIAT + Placebo)	NA ^f		NA ^f		0,38 [0,07; 2,10]	
RR [95 %-KI] (Epidyolex [®] vs. PIAT + Placebo)	NA ^f		NA ^f		0,43 [0,09; 2,07]	
p-Wert ^e	0,3173		0,3173		0,2588	
Responder-Analysen – Patienten mit einer Erhöhung der Anfallshäufigkeit um ≥0 % ^h						
Responder – n (%)	16 (21,3%)	22 (29,0%)	15 (20,0%)	20 (26,3%)	n. b.	
Non-Responder – n (%)	59 (78,7%)	54 (71,0%)	60 (80,0%)	56 (73,7%)		
RR [95 %-KI] (Epidyolex [®] vs. PIAT + Placebo)	0,73 [0,42; 1,26]		0,76 [0,43; 1,34]			
p-Wert ^e	0,2881		0,3634			

a: Die Gesamt-Krampfanfälle beinhalten die TSC-assoziierten Anfälle und die anderen Anfälle.

b: TSC-assoziierte Anfälle beinhalten fokale Anfälle (Typ 1 – 3) und generalisierte Anfälle (tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch).

c: Die anderen Anfälle beinhalten Absenzen, myoklonische Anfälle, fokalsensorische Anfälle und infantile/epileptische Spasmen

d: Die Behandlungsphase wird definiert als Tag 1 bis Tag 113 der Behandlung und schließt die Titrationsphase und die Erhaltungsphase ein.

e: Berechnung des p-Wertes mittels Cochran-Mantel-Haenzel Test stratifiziert nach Altersgruppe (1–6, 7–11, 12–17, 18–65 Jahre).

f: Berechnung des Odds Ratio nicht möglich, da 0 Responder in der PIAT + Placebo-Gruppe vorhanden waren.

g: Keine Stratifikationsfaktoren im Modell verwendet.

h: Patienten, die die Studie während der Behandlungsphase abbrachen, wurden als Non-Responder gewertet.

i: Modell ohne Stratifizierung.

KI = Konfidenzintervall; NA = nicht auswertbar; n. b. = nicht berechnet; OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; TSC = tuberöse Sklerose, vs. = versus

Quellen: GWEP1521 Table 9.1.1, Table 9.5.2, Table 9.6.1 [67], Dossieranalysen Tabelle 3 [75], Stellungnahme 2021-05-15-D-683 [76]

Studie GWEP1521

Die Responder-Analysen zu der Studie GWEP1521 (ITT-Population) zeigen, dass der Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit um ≥ 75 %* zum Behandlungsende gegenüber Baseline in der Epidyolex[®]-Gruppe (25 mg/kg/Tag) mit 16,0 % signifikant höher ist als in der PIAT + Placebo-Gruppe mit 1,3 % (RR: 12,07, 95 %-KI: [1,61; 90,44], $p = 0,0015$, siehe Tabelle 4-21). Auch bei der *Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit um ≥ 25 %, ≥ 50 % und 100 %* werden in der Epidyolex[®]-Gruppe (25 mg/kg/Tag) mit 56,0 %, 34,7 % bzw. 1,3 % numerisch höhere Responder-Anteile verzeichnet als in der PIAT + Placebo-Gruppe mit 44,7 %, 21,1 % bzw. 0 % (siehe Tabelle 4-21).

Bei der Analyse der TSC-assoziierten Krampfanfälle ergeben sich ähnliche Ergebnisse. Der Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit um ≥ 75 %* zum Behandlungsende gegenüber Baseline ist in der Epidyolex[®]-Gruppe (25 mg/kg/Tag) mit 16,0 % statistisch signifikant höher als in der PIAT + Placebo-Gruppe mit 0 % (RR: 25,33, 95 %-KI: [1,53; 420,24], $p = 0,0003$, siehe Tabelle 4-21). Bei der *Reduktion der Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit um ≥ 25 %, ≥ 50 % und 100 %* werden numerische Vorteile für Epidyolex[®] (25 mg/kg/Tag) gegenüber PIAT + Placebo festgestellt (57,3 % vs. 43,4 %; 36,0 % vs. 22,4 %, 1,3 % vs. 0 %, siehe Tabelle 4-21).

Nur wenige Patienten der Studie GWEP1521 waren von anderen Krampfanfällen betroffen (16 % in der Epidyolex[®]-Gruppe vs. 21,1 % in der PIAT + Placebo-Gruppe, siehe Tabelle 4-21). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Anteile der Patienten mit einer *Reduktion der anderen Krampfanfälle um ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % und 100 %* zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-21).

4.3.1.3.1.2.3 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 Studie GWEP1521 folgende Analysen dargestellt:

1. Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne jegliche Krampfanfälle

- Primäre Analyse: negativ-binomial Modell
- Sekundäre Analyse: Mediane Differenz nach Hodges-Lehmann

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

GWEP1521	Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex [®] (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Baseline-Phase		
n	75	76
Mittelwert (SD)	2,27 (2,859)	2,17 (2,036)
Median (Min.; Max.)	2,0 (0; 15)	2,0 (0; 8)
Behandlungsphase ^b		
n	75	76
Mittelwert (SD)	13,96 (23,611)	7,08 (9,080)
Median (Min.; Max.)	6,00 (0; 111)	4,00 (0; 63)
Primäre Analyse: Negativ-Binomial-Modell		
Behandlungsphase ^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline		
Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	1,4412 [1,0706; 1,9401]	0,7823 [0,5801; 1,0550]
Prozentuale Verbesserung [95 %-KI]	44,12% [7,06%; 94,01%]	-21,77% [-41,99%; 5,50%]
Behandlungsphase ^b vs. Baseline-Phase – Veränderung zur Baseline – Epidyolex [®] vs. PIAT + Placebo		
Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI]	1,8423 [1,2085; 2,8086]	
Verhältnis prozentuale Verbesserung [95 %-KI]	84,23% [20,85%; 180,86%]	
p-Wert	0,0048	
Sekundäre Analyse: Differenz der Mediane nach Hodges-Lehmann		
Baseline-Phase – Epidyolex [®] vs. PIAT + Placebo		
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	-0,50 [-1,00, 0,00]	
p-Wert ^d	0,5160	
Behandlungsphase ^b – Epidyolex [®] vs. PIAT + Placebo		
Median-Differenz ^c [95 %-KI]	2,00 [0,00; 4,00]	
p-Wert ^d	0,1222	

GWEP1521	Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle ^a	
	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
a: Die Gesamt-Krampfanfälle beinhalten die TSC-assoziierten Anfälle und die anderen Anfälle. b: Die Behandlungsphase wird definiert als Tag 1 bis Tag 113 der Behandlung und schließt die Titrationsphase und die Erhaltungsphase ein. c: Median der Differenz nach Hodges-Lehmann. d: Berechnung p-Wert basierend auf einem Wilcoxon Rangsummentest. KI = Konfidenzintervall; SD = Standardabweichung; vs. = versus Quellen: Zusätzliche Analysen 2023 Tabelle 1, 2, 3, 4 [77]		

GWEP1521

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 6 Tagen (Epidyolex® 25 mg/kg/Tag) vs. 4 Tagen unter PIAT + Placebo. Die primäre Analyse mittels negativ-binomial Modell zeigt, dass im Vergleich zu PIAT + Placebo das Verhältnis der Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfall statistisch signifikant zugunsten von Epidyolex® verschoben ist mit einem Effektschätzer von 1,8423 (95 %-KI: [1,2085; 2,8086], $p = 0,0048$, siehe Tabelle 4-22). Dies entspricht einer Verlängerung der Anzahl konsekutiver Tage ohne Krampfanfälle um 84,23 % unter Behandlung mit Epidyolex® im Vergleich zu PIAT + Placebo.

Die sekundäre Analyse bildet die Median-Differenzen zwischen den Behandlungsarmen mit Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) im Vergleich zu PIAT + Placebo zur Baseline-Phase und während des Behandlungszeitraums ab. Zur Baseline-Phase liegt kein signifikanter Unterschied im Vergleich von Epidyolex® vs. PIAT + Placebo vor (Mediane Differenz: -0,50; 95 %-KI: [-1,00, 0,00], $p = 0,5160$, siehe Tabelle 4-22). Während der Behandlungsphase zeigen die Analysen einen numerischen Unterschied zugunsten von Epidyolex® (Mediane Differenz: 2,00; 95 %-KI: [0,00; 4,00], $p = 0,1222$, Tabelle 4-22).

4.3.1.3.1.2.4 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Status epilepticus – RCT

Für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Status epilepticus werden für die Studie GWEP1524 folgende Analysen dargestellt:

Jeweils Anzahl der Patienten mit Status epilepticus:

- Patienten mit Ereignis zur Baseline-Phase
- Patienten mit Ereignis während der Behandlungsphase; Vergleich zur PIAT + Placebo-Gruppe

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Anzahl der Patienten mit Status epilepticus – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
			OR [95 %-KI] ^b	rRR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Baseline-Phase – Anzahl Patienten n (%)					
Mit Status epilepticus	0	3 (3,9%)	n.b.		
Ohne Status epilepticus	75 (100,0%)	73 (96,1%)			
Behandlungsphase ^a – Anzahl Patienten n (%)					
Mit Status epilepticus	5 (6,7%)	7 (9,2%)	0,7427 [0,2058; 2,6802]	1,3139 [0,3979; 4,3379]	0,781
Ohne Status epilepticus während Baseline	5 (6,7%)	6 (9,2%)	n.b.		
Ohne Status epilepticus	70 (93,3%)	69 (90,8%)	n.b.		
a: Die Behandlungsphase wird definiert als Tag 1 bis Tag 113 der Behandlung und schließt die Titrationsphase und die Erhaltungsphase ein.					
b: Stratifiziert nach Altersgruppe (1–6, 7–11, 12–17, 18–65 Jahre). Eine Nullzellenkorrektur (+0,5) wurde vorgenommen, wenn notwendig.					
c: Berechnung des p-Wertes mittels Cochran-Mantel-Haenzel Test stratifiziert nach Altersgruppe (1–6, 7–11, 12–17, 18–65 Jahre).					
KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechnet; OR = Odds Ratio; rRR = reverse Risk Ratio; vs. = versus.					
Quellen: GWEP1521 Abschnitt 8.4.1.2.3.4 [66], Table 9.12 [67], Zusätzliche Analysen 2023 Tabelle 5 [77]					

Studie GWEP1521

In Studie GWEP1521 erlitten nur wenige Patienten einen Status epilepticus. Der Anteil an betroffenen Patienten während der Behandlungsphase war nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen (rRR: 1,3139, 95 %-KI: [0,3979; 4,3379], p = 0,781, siehe Tabelle 4-23).

4.3.1.3.1.2.5 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Zusammenfassung – RCT

In der Gesamtschau zeigen sich zum Ende der Behandlung im Vergleich zu Baseline signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Epidyolex[®], die sich in der Reduktion der Häufigkeit der Gesamtkrampfanfälle und der TSC-assozierten Krampfanfälle widerspiegeln. So kann durch eine Behandlung mit Epidyolex[®] eine Reduktion der Gesamtkrampfanfälle und der TSC-assozierten Krampfanfälle um 48 % erreicht werden, wohingegen in der PIAT + Placebo-Gruppe nur eine Reduktion um ca. 26 % beobachtet werden kann. Ebenfalls können in den Responder-Analysen der Reduktion der Krampfanfallshäufigkeit um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% statistisch signifikante und numerische Vorteile für die Behandlung mit Epidyolex[®] verzeichnet werden. Zudem kann die Anzahl an konsekutiven Tagen ohne Krampfanfälle unter Behandlung mit Epidyolex[®] im Vergleich zu PIAT + Placebo um 84 % erhöht werden.

Die häufigen Krampfanfälle stellen ein schwerwiegendes Symptom dar. Durch das Auftreten teilweise mehrerer Krampfanfälle pro Tag (Median 56 Krampfanfällen pro 28 Tagen, entsprechend 2 Anfällen pro Tag, siehe Tabelle 4-20) stellt dies eine große Belastung der Patienten und ihrer Familien dar. Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit durch Epidyolex[®] um knapp 50 % entspricht somit einer bedeutenden Erleichterung der Patienten.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierung

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierung – RCT.

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	Erhebung und Erhebungszeitpunkte Die Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte, die nach Einschätzung des Prüfarztes auf Epilepsie zurückzuführen waren, wurden bei jeder Visite ab Tag –28 im Prüfbogen des Patienten und durch den Prozess der Berichterstattung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) erfasst. Statistische Analysen Zur statistischen Analyse wurde die Sicherheits-Population herangezogen. Diese ist identisch zur ITT-Population. Laut SAP war eine deskriptive Auswertung der Anzahl an Patienten mit epilepsiebedingten Hospitalisierungen vorgesehen [57]. Post-hoc wurden OR, rRR, mit 95 %-KI und p-Wert für die Anzahl der Patienten, die während der Behandlungsphase-Phase hospitalisiert wurden, ausgewertet. OR und rRR wurden nach Altersgruppe (1–6, 7–11, 12–17, 18–65 Jahre) stratifiziert und eine Nullzellenkorrektur (+0,5) wurde vorgenommen, wenn notwendig. Der p-Wert wurde mit dem Mantel-Haenszel Test berechnet und ist ebenfalls nach Altersgruppe (1–6, 7–11, 12–17, 18–65 Jahre) stratifiziert.
ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = relatives Risiko; SAP = statistischer Analyseplan; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich basierend aus den folgenden Gründen ein niedriges Verzerrungspotential. Der Endpunkterheber war verblindet. Da die Sicherheits-Population der ITT-Population entspricht, wurden alle Patienten 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 den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierungen–RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).

Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
			OR [95 %-KI] ^b	rRR [95 %- KI] ^b	p-Wert ^c
Hospitalisierungen – Anzahl Patienten n (%)					
Baseline-Phase	0	1 (1,3%)	n.b.		
Behandlungsphase ^a	8 (10,7%)	1 (1,3%)	3,8411 [0,8492; 17,3742]	0,2883 [0,0684; 1,2147]	0,039
a: Die Behandlungsphase wird definiert als Tag 1 bis Tag 113 der Behandlung und schließt die Titrationsphase und die Erhaltungsphase ein.					
b: Stratifiziert nach Altersgruppe (1–6, 7–11, 12–17, 18–65 Jahre). Eine Nullzellenkorrektur (+0,5) wurde vorgenommen, wenn notwendig.					
c: Berechnung des p-Wertes mittels Cochran-Mantel-Haenzel Test stratifiziert nach Altersgruppe (1–6, 7–11, 12–17, 18–65 Jahre).					
KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechnet; OR = Odds Ratio; rRR = reverse Risk Ratio; vs. = versus.					
Quellen: GWEP1521 Table 14.7 [67], Zusätzliche Analysen 2023 Tabelle 6 [77]					

Studie GWEP1521

In der Studie GWEP1521 wurden nur wenige Patienten epilepsiebedingt hospitalisiert. Der Unterschied an betroffenen Patienten während der Behandlungsphase war zwar statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant (rRR: 0,2883, 95 %-KI: [0,0684; 1,2147], p = 0,039, siehe Tabelle 4-26).

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung – RCT.

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	Erhebung Es liegt eine 7-stufige Likert-Skala zur Bewertung des Eindrucks der Veränderung durch die Betreuungsperson (Caregiver global impression of change, CGIC) vor [66]. 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“) [57]. 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. Erhebungszeitpunkte Die Fragebögen wurden zu jeder Studienvisite, sowie zum Ende des Behandlungszeitraums und zur letzten Visite (falls nicht identisch mit Ende des Behandlungszeitraums) erhoben [66]. Statistische Analysen Zur statistischen Analyse wurde primär die ITT-Population herangezogen. Laut SAP war eine kombinierte Auswertung des CGIC und der vom Patienten selbst auszufüllenden 7-stufigen Likert-Skala (subject global impression of change, SGIC) vorgesehen [57]. Da sich die TSC-Erkrankung auf den geistigen Zustand der Patienten auswirken kann, wurde angenommen, dass nur wenige Patienten selbst in der Lage sind, die SGIC-Likert-Skala auszufüllen. Daher war keine separate Analyse der SGIC-Likert-Skala vorgesehen [57]. Gemäß den Angaben des G-BA aus der ersten Nutzenbewertung zu Epidyolex® in der Indikation TSC [20], wird im Dossier eine post-hoc Analyse dargestellt, die den CGIC analysiert. Diese post-hoc Analyse orientiert sich an den Vorgaben des SAP für die Hauptanalyse [57]. <u>Veränderung zu Baseline</u> Es wurde eine Analyse der Veränderung des CGIC im Vergleich zu Baseline über eine logistische Regression, wie im SAP beschrieben [57], durchgeführt. In der primären Analyse wurden die Werte zum Ende des Studienzeitraums mittels ordinaler logistischer Regression ausgewertet. Fehlende Werte am Ende des Studienzeitraums wurden durch den letzten verfügbaren Wert ersetzt (last observation carried forward/LOCF). Als Sensitivitätsanalyse wurden die Analysen mit den Werten zu Behandlungsende (End of Treatment) wiederholt. 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. Wenn die Proportionalitätsannahme nicht zutrif, d. h. wenn der p-Wert für den Score-Test für die Proportionalitätsannahme < 0,05 war, wurden die Scores als Sensitivitätsanalyse auch mit einem Cochran-Armitage-Trendtest analysiert, um zusammen mit den Ergebnissen der ordinalen logistischen Regression präsentiert zu werden [57].

Studie	Operationalisierung
	<u>Responder-Analysen:</u> 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 a) Leicht (slightly improved [SI]), stark (much improved [MI]) oder sehr stark verbessert (very much improved [VMI]) (Kategorie 1-3) b) leicht, stark oder sehr stark verschlechtert (Kategorie 5-7) 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.
ANCOVA = Analyse der Kovarianz; CGIC = Caregiver global impression of change; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last observation carried forward; LSM = Least Square Mean; MI = much improved; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = relatives Risiko; SAP = statistischer Analyseplan; SGIC = Subject global impression of change; SI = slightly improved; SMD = standardisierte Mittelwertsdifferenz; TSC = tuberöse Sklerose; VMI = very much improved	

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 4-28: 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
GWEP1521	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ergibt sich basierend aus den folgenden Gründen ein niedriges Verzerrungspotential. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um den Vorgaben des G-BA aus der vorherigen Bewertung [20] zu entsprechen und um eine Bewertung des

Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [70]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

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

Für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung werden für die Studie GWEP1521 folgende Analysen dargestellt:

1. Veränderung zur Baseline – ordinale logistische Regression

- Primäre Analyse (LOCF)
- Sensitivitätsanalyse: Wiederholung der primären Analysen zu Behandlungsende (EOT)

2. Responder-Analysen

- Primäre Analyse (LOCF)
 - Verbesserung: leicht, stark oder sehr stark verbessert (Kategorie 1–3)
 - Verschlechterung: leicht, stark oder sehr stark verschlechtert (Kategorie 5–7)
- Sensitivitätsanalyse: Wiederholung der primären Analysen zu Behandlungsende (EOT)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline (ordinale logistische Regression) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
			p-Wert ^a	OR [95% KI]	p-Wert ^b	p-Wert ^c
Ende des Studienzeitraums (LOCF) vs. Baseline						
Anzahl Patienten n	66	72	0,0164	2,44 [1,32; 4,50]	0,0043	0,0116
Mittelwert (SD)	3,0 (1,34)	3,5 (0,93)				
Median	3,0	4,0				
Minimum; Maximum	1; 7	1; 6				
Ende des Behandlungszeitraums (EOT) ^d vs. Baseline						
Anzahl Patienten n	66	72	0,0164	2,44 [1,32; 4,50]	0,0043	0,0116
Mittelwert (SD)	3,0 (1,34)	3,5 (0,93)				
Median	3,0	4,0				
Minimum, Maximum	1; 7	1; 6				
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).						
b: p-Wert aus Wald-chi²-Test						
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.						
d: Die Behandlungsphase wird definiert als Tag 1 bis Tag 113 der Behandlung und schließt die Titrationsphase und die Erhaltungsphase ein.						
CGIC = Caregiver global impression of change; LOCF = Last observation carried forward; vs. = versus.						
Quellen: GWEP1521 Table 9.2.1.2, Table 9.2.1.2 [67]						

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Responderanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® vs. PIAT + Placebo			
			OR [95% KI]	rRR [95% KI]	RD [95% KI]	p- Wert ^a
Ende des Studienzeitraums (LOCF) vs. Baseline						
Patienten mit jeglicher Verbesserung ^b	45 (68,2%)	27 (37,5%)	3,571 [1,766; 7,222]	0,550 [0,391; 0,773]	-0,307 [-0,455; -0,141]	<0,001
Patienten mit jeglicher Verschlechterung ^c	7 (10,6%)	4 (5,6%)	2,017 [0,562; 7,233]	0,524 [0,161; 1,708]	-0,051 [-0,146; 0,045]	0,352
Ende des Behandlungszeitraums (EOT) ^d vs. Baseline						
Patienten mit jeglicher Verbesserung ^b	45 (68,2%)	27 (37,5%)	3,571 [1,766; 7,222]	0,550 [0,391; 0,773]	-0,307 [-0,455; -0,141]	<0,001
Patienten mit jeglicher Verschlechterung ^c	7 (10,6%)	4 (5,6%)	2,017 [0,562; 7,233]	0,524 [0,161; 1,708]	-0,051 [-0,146; 0,045]	0,352

a: Exakter Test nach Fisher.

b: Eingeschlossen sind die Kategorien leicht (SI), stark (MI) und sehr stark verbessert (VMI).

c: Eingeschlossen sind die Kategorien leicht, stark und sehr stark verschlechtert.

e: Die Behandlungsphase wird definiert als Tag 1 bis Tag 113 der Behandlung und schließt die Titrationsphase und die Erhaltungsphase ein.

KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last observation carried forward; MI = much improved; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz, rRR = reverse Risk Ratio; SI = slightly improved; VMI = very much improved; vs. = versus

Quellen: GWEP1521 Table 9.2.1.1 [67], Zusätzliche Analysen 2023 Tabelle 7, 8, 9, 10 [77]

Studie GWEP1521

Die primäre Analyse zum Endpunkt des Studienzeitraumes mittels LOCF ergibt, dass die OR für das Erreichen eines niedrigeren Wertes (=Verbesserung) mit einem Wert von 2,44 (95 %-KI: [1,32; 4,50], p = 0,0043, siehe Tabelle 4-29) statistisch signifikant zugunsten von Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) ausfällt. Ebenfalls verzeichnen signifikant mehr Patienten der Epidyolex®-Gruppe eine Verbesserung als Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe (PIAT + Placebo vs. Epidyolex® RR: 0,550, 95 %-KI: [0,391; 0,773], p <0,001, siehe Tabelle 4-30). Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl an Patienten mit Verschlechterung. Die Sensitivitätsanalysen zum Ende der Behandlung liefern dazu identische Werte (siehe Tabelle 4-29 und Tabelle 4-30).

4.3.1.3.1.5 Endpunkt Morbidität: Achenbach-Verhaltens-Checkliste

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Achenbach-Verhaltens-Checkliste – RCT.

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	Erhebung Die Achenbach Verhaltens-Checkliste wurde nach Altersgruppen (1,5–5 Jahre, 6– <18 Jahre, 18–59 Jahre) von Patienten bzw. deren Betreuern verwendet, um internalisierendes Verhalten (wie Depression und Angst), externalisierendes Verhalten (wie Aggression), Stress, obsessiv-zwanghaftes Verhalten oder träges kognitives Tempo zu bewerten. Aussagen über das Verhalten des Patienten wurden auf einer Likert-Skala aufgezeichnet [66, 71]: - 0 = Nicht wahr - 1 = Etwas oder manchmal wahr - 2 = Sehr wahr oder oft wahr Der Fragebogen für Kinder wird von deren Betreuungspersonen beantwortet und beinhaltet 100 Fragen (Version 1,5–5 Jahre) bzw. 113 Fragen (Version 6– <18 Jahre). In dem Fragebogen für Erwachsene (18–59 Jahre) sind 123 Fragen enthalten [57]. Ähnliche Items werden auf einer Syndromskala zusammengefasst. Die Syndromskalen werden weiterhin in Problemskalen gruppiert [57]. In der Version für 6– <18 Jahre werden zudem Skalen zur Aktivität, der sozialen Kompetenz und der Schule erhoben. In der Version für 18–59 Jahre wird eine zusätzliche Skala zu Freunden erhoben. Die Erhebung erfolgt hierbei abhängig von dem jeweiligen Item entweder auf verschiedenen Likert-Skalen [66, 71]: - Aktivitätsskala (Version 6– <18 Jahre): ○ Item I, IA, II, IIA, IV, IVA ▪ 0 = keine Sportart/Aktivität/Arbeit ▪ 1 = eine Sportart/Aktivität/Arbeiten ▪ 2 = zwei Sportarten/Aktivitäten/Arbeiten ▪ 3 = drei oder mehr Sportarten/Aktivitäten/Arbeiten ○ Item I, IB, II, IIB, IV, IVB ▪ 0 = keine Sportart/Aktivitäten/Arbeiten oder unterdurchschnittliche Fähigkeiten ▪ 1 = durchschnittliche Fähigkeiten ▪ 2 = überdurchschnittliche Fähigkeiten - Soziale Kompetenz Skala (Version 6– <18 Jahre): ○ Item III, IIIA ▪ 0 = keine Organisation ▪ 1 = eine Organisation ▪ 2 = zwei Organisationen ▪ 3 = drei oder mehr Organisationen ○ Item III, IIIB ▪ 0 = keine Organisationen oder unterdurchschnittliche Fähigkeiten ▪ 1 = durchschnittliche Fähigkeiten ▪ 2 = überdurchschnittliche Fähigkeiten ○ Item V, V1 ▪ 0 = keine ▪ 1 = eine ▪ 2 = zwei oder drei ▪ 3 = vier oder mehr ○ Item V, V2 ▪ 0 = weniger als eine ▪ 1 = eines oder zwei

Studie	Operationalisierung
	▪ 2 = drei oder mehr ○ Item VI, VIA, VB ▪ 0 = schlechter ▪ 1 = durchschnittlich ▪ 2 = besser - Schulische Skala (Version 6– <18 Jahre) ○ Item VII, VII1 ▪ 0 = durchgefallen ▪ 1 = unterdurchschnittlich ▪ 2 = durchschnittlich ▪ 3 = überdurchschnittlich ○ Item VII, VII2, VII3, VII4 ▪ 0 = Ja ▪ 1 = Nein - Freunde Skala (Version 18– 59 Jahre) ○ Item I, IA ▪ 0 = keine ▪ 1 = eines ▪ 2 = zwei oder drei ▪ 3 = vier oder mehr ○ Item I, IB, ID ▪ 0 = weniger als eins ▪ 1 = eins oder zwei ▪ 2 = drei oder vier ▪ 3 = fünf oder mehr ○ Item I, IC ▪ 0 = nicht gut ▪ 1 = durchschnittlich ▪ 2 = überdurchschnittlich ▪ 3 = weitaus überdurchschnittlich Eine Auflistung aller ausgewerteten Skalen und ihrer Subskalen ist im Folgenden dargestellt [57]: <u>Checkliste für 1,5–5 Jahre:</u> - Gesamtskala: ○ Problemskala: Internalisierend ▪ Syndromskala: Emotionale Reaktivität (9 Items) ▪ Syndromskala: Angstzustände / Depression (8 Items) ▪ Syndromskala: Körperliche Beschwerden (11 Items) ▪ Syndromskala: Zurückgezogenheit (8 Items) ○ Problemskala: Externalisierend ▪ Syndromskala: Aufmerksamkeitsprobleme (5 Items) ▪ Syndromskala: Aggressives Verhalten (19 Items) ○ Problemskala: Andere ▪ Syndromskala: andere Probleme (33 Items) ▪ Syndromskala: Schlafprobleme (7 Items) <u>Checkliste für 6– <18 Jahre:</u> - Gesamtskala: ○ Problemskala: Internalisierend ▪ Syndromskala: Angstzustände / Depression (13 Items) ▪ Syndromskala: Körperliche Beschwerden (11 Items) ▪ Syndromskala: Zurückgezogenheit / Depression (8 Items)

Studie	Operationalisierung
	○ Problemskala: Externalisierend ▪ Syndromskala: Aggressives Verhalten (18 Items) ▪ Syndromskala: Regelverletzendes Verhalten (17 Items) ○ Problemskala: Andere ▪ Syndromskala: andere Probleme (17 Items) ▪ Syndromskala: Soziale Probleme (11 Items) ▪ Syndromskala: Gedankliche Probleme (15 Items) ▪ Syndromskala: Aufmerksamkeitsprobleme (10 Items) - Weitere Skalen: ○ Gesamtkompetenz ▪ Aktivitäten (6 Items) ▪ Soziale Kompetenzen (6 Items) ▪ Schule (4 Items) <u>Checkliste für 18–59 Jahre:</u> - Gesamtskala: ○ Problemskala: Internalisierend ▪ Syndromskala: Angstzustände / Depression (18 Items) ▪ Syndromskala: Körperliche Beschwerden (12 Items) ▪ Syndromskala: Zurückgezogenheit (9 Items) ○ Problemskala: Externalisierend ▪ Syndromskala: Aggressives Verhalten (15 Items) ▪ Syndromskala: Regelverletzendes Verhalten (14 Items) ▪ Syndromskala: Aufdringlich (6 Items) ○ Problemskala: Andere ▪ Syndromskala: andere Probleme (21 Items) ▪ Syndromskala: Gedankliche Probleme (10 Items) ▪ Syndromskala: Aufmerksamkeitsprobleme (14 Items) - Weitere Skalen: ○ Freunde (4 Items) ○ Kritische Elemente (20 Items, beinhaltet ausgewählte Items der Syndromskalen Angstzustände/Depressionen, aggressives Verhalten, regelverletzendes Verhalten, gedankliche Probleme, Aufmerksamkeitsprobleme und andere Probleme) Die folgenden Subskalen wurden innerhalb der Studie nicht bewertet [57]: - Sprachliche Entwicklung (Version 1,5–5 Jahre) - Partnerfunktion (Version 18–59 Jahre) - Tabak-/Alkohol-/Drogenskala (Version 18–59 Jahre) Erhebungszeitpunkte Die Werte wurden zu Visite 3 (Tag 1 der Behandlung) und zu Visite 10 (Tag 123 der Behandlung, Ende der Entwöhnungsphase) erhoben. Statistische Analysen Die Analyse der Achenbach Verhaltens-Checkliste war ein explorativer Endpunkt. Die ITT-Population wurde für die Auswertung verwendet [57]. Die rohen Scores der Syndrom- und Problemskalen wurden auf einer kontinuierlichen Skala getrennt nach Version des Fragebogens (Altersklasse) und Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Syndromskalen bestehen aus der Summe der Items und die Problemskalen bestehen aus der Summe der dazugehörigen Syndromskalen. Die Gesamtskala besteht aus der Summe der Problemskalen. Die Veränderung im Vergleich zu Baseline wurde berechnet [57]. Innerhalb des CSR sind zusammenfassende Statistiken zu allen Patienten mit

Studie	Operationalisierung
	Messwerten zum jeweiligen Zeitpunkt (Baseline oder Behandlungsende) dargestellt. Laut SAP war a priori eine ANCOVA Auswertung der Veränderung des Wertes zu Behandlungsende im Vergleich zu Baseline der internalisierenden und der externalisierenden Problemskala, sowie der Gesamtskalen vorgesehen [57]. Der Baseline-Wert und die Altersgruppe wurden als Kovariaten und die Behandlungsgruppe als fester Effekt verwendet. Dargestellt werden die Kleinste-Quadrat-Mittelwerte (LSM) und die LSM-Differenz, jeweils mit 95 %-KI, sowie der p-Wert. <u>Umgang mit fehlenden Daten</u> Für die Gesamtskala, sowie alle der Gesamtskala untergeordneten Skalen gilt: Falls für einen Patienten Daten zu mehr als 8 Items fehlten, wurde die Syndrom- und Problemskala für diesen Patienten nicht ausgewertet, Ausgenommen davon waren die folgenden Items [57]: - Version für 1,5–5 Jahre: Item Nr. 100 - Version für 6– <18 Jahre: Items Nr. 56h und 113 - Version für 18–59 Jahre: Items Nr. 2, 4, 15, 49, 73, 80, 88, 98, 106, 109, 110 und 123 Falls in der Version für 18–59 Jahre die Items Nr. 56a oder 56g fehlten, so wurden sie mit 0 bewertet [57]. Für die weiteren Skalen der Version für 6– <18 Jahre und 18–59 Jahre gilt: Falls für einen Patienten zu mehr als einem Item der Skala „Aktivitäten“ oder „Schule“ Daten fehlen, so wird der „Aktivitäten“ bzw. „Schule“ Score nicht berechnet. Falls Daten zu genau einem Item fehlen, so wird der fehlende Wert durch den Mittelwert der anderen Items ersetzt. Falls der fehlende Wert ein Item betrifft, bei dem „2“ die höchstmöglich Bewertung darstellt, und der Mittelwert der anderen Items den Wert von 2 übersteigt, so wird ein Score von 2 anstelle des fehlendes Wertes verwendet [57]. Falls für einen Patienten zu einem oder mehr Items der Skala „Schule“ oder „Freunde“ Daten fehlen, wird der Score der Skala nicht berechnet. Gleiches gilt ebenfalls, falls der betroffene Patient die Schule nicht besucht [57].
ANCOVA = Analyse der Kovarianz; CSR = Clinical study report; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least Square Mean; SAP = statistischer Analyseplan	

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität:
Achenbach-Verhaltens-Checkliste in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Aufgrund der unterschiedlichen Versionen für die Altersgruppen liegen nicht für jede Version Angaben von allen Patienten vor. Da altersspezifische Fragebögen verwendet wurden, ist eine Abdeckung der vollständigen Studienpopulation mit der Auswertung eines Fragebogens nicht möglich. Somit ist die Auswertung nicht ITT-konform. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird aufgrund der potenziellen Verletzung des ITT-Prinzips als hoch eingestuft.

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

Für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung werden für die Studie GWEP1521 folgende Analysen dargestellt:

1. Analyse der Problemskalen

- Externalisierend
 - Deskriptive Analyse
 - ANCOVA
- Internalisierend
 - Deskriptive Analyse
 - ANCOVA
- Andere
 - Deskriptive Analyse
- Gesamt
 - Deskriptive Analyse
 - ANCOVA

Deskriptive Analysen der einzelnen Syndromskalen, sowie der weiteren Skalen sind im Anhang 4G in Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72 dargestellt.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Achenbach-Verhaltens-Checkliste – Problemskalen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

Version	Checkliste für Kinder (1,5–5 Jahre)		Checkliste für Kinder (6– <18 Jahre)		Checkliste für Erwachsene (18–59 Jahre)	
Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Anzahl Patienten in der Altersgruppe	17	17	37	38	20	20
Externalisierend ^a						
Tag 1						
Anzahl Patienten n	15	17	36	35	18	18
Mittelwert (SD)	22,07 (8,013)	16,88 (9,993)	10,28 (8,664)	8,94 (7,368)	11,28 (11,406)	10,11 (6,842)
Median	23,00	18,00	8,00	8,00	9,00	9,00
Min.; Max.	8,0; 34,0	1,0; 39,0	0,0; 34,0	0,0; 29,0	0,0; 42,0	0,0; 22,0
Behandlungsende						
Anzahl Patienten n	16	17	32	33	19	16
Mittelwert (SD)	17,88 (8,808)	16,29 (8,557)	10,31 (8,267)	9,97 (7,605)	11,95 (12,510)	10,88 (7,588)
Median	18,50	17,00	6,50	10,00	8,00	10,50
Min.; Max.	4,0; 37,0	5,0; 32,0	1,0; 32,0	0,0; 30,0	0,0; 45,0	0,0; 23,0
Veränderung zu Baseline						
Anzahl Patienten n	14	15	30	32	18	15
Mittelwert (SD)	-4,86 (5,803)	0,27 (6,486)	0,23 (4,256)	0,19 (4,254)	-0,39 (4,258)	1,13 (4,673)
Median	-4,50	4,00	0,00	0,00	1,00	0,00
Min.; Max.	-19,0; 3,0	-10,0; 9,0	-9,0; 8,0	-8,0; 9,0	-11,0; 7,0	-5,0; 13,0
LSM [95 %-KI] ^b	-3,80 [-6,68; -0,93]	-0,26 [-2,98; 2,46]	0,16 [-1,83; 2,14]	-0,18 [-2,20; 1,83]	-0,35 [-3,52; 2,81]	1,09 [-2,38; 4,56]
LSM-Differenz [95 %-KI] ^b	-3,54 [-7,56; 0,47]		0,34 [-1,73; 2,40]		-1,45 [-6,15; 3,26]	
p-Wert ^b	0,0819		0,7457		0,5387	
Internalisierend ^c						
Tag 1						
Anzahl Patienten n	15	17	36	35	18	18
Mittelwert (SD)	16,93 (8,932)	12,94 (7,462)	9,53 (7,474)	8,71 (6,304)	13,78 (9,747)	13,06 (7,596)
Median	16,00	12,00	8,00	7,00	12,00	11,00
Min.; Max.	3,0; 34,0	0,0; 28,0	0,0; 29,0	0,0; 23,0	0,0; 32,0	1,0; 28,0
Behandlungsende						
Anzahl Patienten n	16	17	32	33	19	16
Mittelwert (SD)	13,63 (8,943)	11,06 (8,385)	9,09 (6,372)	8,30 (6,167)	14,58 (11,563)	13,94 (10,742)
Median	12,50	11,00	8,00	7,00	14,00	11,00

Version	Checkliste für Kinder (1,5–5 Jahre)		Checkliste für Kinder (6– <18 Jahre)		Checkliste für Erwachsene (18–59 Jahre)	
Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Anzahl Patienten in der Altersgruppe	17	17	37	38	20	20
Min.; Max.	2,0; 29,0	2,0; 39,0	1,0; 25,0	0,0; 25,0	0,0; 39,0	1,0; 35,0
Veränderung zu Baseline						
Anzahl Patienten n	14	15	30	32	18	15
Mittelwert (SD)	-2,43 (6,969)	-1,93 (6,787)	-0,07 (6,158)	-0,84 (6,186)	-0,56 (9,134)	0,93 (6,397)
Median	0,00	-2,00	0,00	0,00	0,50	1,00
Min.; Max.	-16,0; 7,0	-14,0; 17,0	-12,0; 15,0	-18,0; 13,0	-16,0; 15,0	-12,0; 17,0
LSM [95 %-KI] ^b	-1,82 [-5,11; 1,46]	-2,05 [-5,16; 1,06]	-0,83 [-3,21; 1,55]	-1,73 [-4,14, 0,69]	-0,31 [-4,19; 3,57]	0,65 [-3,61; 4,90]
LSM-Differenz [95 %-KI] ^b	0,23 [-4,31; 4,77]		0,90 [-1,58; 3,38]		-0,95 [-6,73; 4,82]	
p-Wert ^b	0,9199		0,4738		0,7407	
Andere ^d						
Tag 1						
Anzahl Patienten n	15	17	36	35	18	18
Mittelwert (SD)	24,07 (9,610)	20,29 (10,493)	26,83 (12,528)	26,60 (11,569)	19,33 (12,315)	22,00 (8,478)
Median	25,00	19,00	24,50	25,00	20,50	21,00
Min.; Max.	8,0; 43,0	4,0; 42,0	5,0; 65,0	5,0; 63,0	0,0; 43,0	12,0; 44,0
Behandlungsende						
Anzahl Patienten n	16	17	32	33	19	16
Mittelwert (SD)	19,44 (8,648)	18,18 (10,261)	25,00 (9,765)	26,73 (10,826)	19,26 (14,670)	24,31 (9,090)
Median	20,00	15,00	21,50	25,00	20,00	26,00
Min.; Max.	4,0; 35,0	7,0; 42,0	12,0; 48,0	6,0; 58,0	0,0; 52,0	10,0; 38,0
Veränderung zu Baseline						
Anzahl Patienten n	14	15	30	32	18	15
Mittelwert (SD)	-4,50 (5,571)	-1,67 (8,789)	-1,90 (8,483)	-0,66 (9,345)	-1,33 (12,635)	2,33 (7,575)
Median	-2,50	0,00	0,00	-2,00	0,50	2,00
Min.; Maxi.	-14,0; 5,0	-19,0; 9,0	-19,0; 12,0	-23,0; 25,0	-34,0; 14,0	-13,0; 15,0
Gesamt ^e						
Tag 1						
Anzahl Patienten n	15	17	36	35	18	18
Mittelwert (SD)	63,07 (24,464)	50,12 (26,636)	46,64 (26,152)	44,26 (21,972)	44,39 (30,988)	45,17 (20,092)
Median	69,00	52,00	43,00	41,00	40,00	45,50
Min.; Max.	21,0; 102,0	8,0; 109,0	6,0; 123,0	6,0; 104,0	0,0; 113,0	16,0; 87,0

Version	Checkliste für Kinder (1,5–5 Jahre)		Checkliste für Kinder (6– <18 Jahre)		Checkliste für Erwachsene (18–59 Jahre)	
Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Anzahl Patienten in der Altersgruppe	17	17	37	38	20	20
Behandlungsende						
Anzahl Patienten n	16	17	32	33	19	16
Mittelwert (SD)	50,94 (23,921)	45,53 (24,272)	44,41 (21,369)	45,00 (21,607)	45,79 (36,607)	49,13 (24,303)
Median	53,50	37,00	37,00	45,00	41,00	49,50
Min.; Max.	12,0; 96,0	17,0; 113,0	17,0; 96,0	11,0; 98,0	0,0; 131,0	15,0; 87,0
Veränderung zu Baseline						
Anzahl Patienten n	14	15	30	32	18	15
Mittelwert (SD)	-11,79 (15,258)	-3,33 (19,700)	-1,73 (16,619)	-1,31 (16,916)	-2,28 (25,090)	4,40 (16,530)
Median	-6,00	2,00	0,00	-2,00	1,50	3,00
Min.; Max.	-49,0; 7,0	-43,0; 35,0	-33,0; 30,0	-43,0; 32,0	-61,0; 29,0	-29,0; 45,0
LSM [95 %-KI] ^b	-8,85 [-16,73; -0,96]	-4,20 [-11,65; 3,26]	-3,40 [-10,33; 3,53]	-3,38 [-10,41, 3,66]	-2,47 [-14,17; 9,23]	3,91 [-8,92; 16,74]
LSM-Differenz [95 %-KI] ^b	-4,65 [-15,58; 6,28]		-0,02 [-7,24; 7,19]		-6,38 [-23,73; 10,97]	
p-Wert ^b	0,3943		0,9950		0,4625	

a: Die externalisierende Problemskala setzt sich aus den folgenden Syndromskalen zusammen: Aufmerksamkeitsprobleme und aggressives Verhalten (1,5 – 5 Jahre) bzw. aggressives Verhalten, regelverletztes Verhalten (6 – <18 Jahre) bzw. aggressives Verhalten, regelverletztes Verhalten und Aufdringlichkeit (18–59 Jahre).

b: Auswertung mittels ANCOVA. Der Baseline-Wert und die Altersgruppe wurden als Kovariaten und die Behandlungsgruppe als fester Effekt verwendet.

c: Die internalisierende Problemskala setzt sich aus den folgenden Syndromskalen zusammen: Emotionale Reaktivität, Angstzustände / Depression, körperliche Beschwerden und Zurückgezogenheit (1,5 – 5 Jahre) bzw. Angstzustände / Depression, körperliche Beschwerden und Zurückgezogenheit / Depression (6 – <18 Jahre und 18–59 Jahre).

d: Die Problemskala „andere“ setzt sich aus den folgenden Syndromskalen zusammen: Andere Probleme und Schlafprobleme (1,5 – 5 Jahre) bzw. andere Probleme, soziale Probleme, gedankliche Probleme und Aufmerksamkeitsprobleme (6 – <18 Jahre) bzw. andere Probleme, gedankliche Probleme und Aufmerksamkeitsprobleme (18–59 Jahre).

e: Die gesamte Problemskala setzt sich aus den Problemskalen „internalisierend“, externalisierend“ und „andere“ zusammen.

ANCOVA = Analyse der Kovarianz; KI = Konfidenzintervall; LSM = Least square mean; Max. = Maximum; Min. = Minimum; SD = Standardabweichung

Quellen: GWEP1521 Table 9.16.1.1, Table 9.16.1.2, Table 9.16.2.1, Table 9.16.2.2 [67]

Studie GWEP1521

Innerhalb der Studie GWEP1521 traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Problemskalen „Externalisierend“, „Internalisierend“ und „Gesamt“ auf (Tabelle 4-33).

4.3.1.3.1.6 Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunktes Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT.

Studie	Operationalisierung
GWEP1521	Erhebung Die Erfassung aller durch den Prüfarzt beobachteten oder durch die Betreuungspersonen gemeldeten unerwünschten Ereignisse (UEs) fand zu jeder Studienvisite mittels einer Case Report Form (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 [66]. Es wurden alle UEs 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 Anfallsarten des Patienten wurden nicht routinemäßig als UEs dokumentiert. Jede Verschlechterung, einschließlich einer Veränderung des Anfallsmusters oder der Schwere der Anfälle, sollte jedoch als UE dokumentiert werden [66]. Schwerwiegende UEs (SUEs) wurden folgendermaßen definiert [66]: - 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 Des Weiteren wurde die Schwere der UEs nach Abschätzen der Prüfarzte unterteilt in: - mild - moderat - schwer Für alle UEs und SUEs wurde der Zusammenhang zur Studienmedikation überprüft. Die Prüfarzte wurden auch nachdrücklich aufgefordert, sich zur vermuteten Ursache des UEs zu äußern, einschließlich des kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation. Zu den zu berücksichtigenden Faktoren gehörten [66]: - medizinische und krankheitsbezogene Vorgeschichte - mangelnde Wirksamkeit / Verschlechterung des behandelten Zustands - begleitende oder frühere Behandlung - Absetzen des Prüfpräparats - ein protokollbezogenes Verfahren 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 [66]. Ereignisse, die vor der ersten Dosis der Studienmedikation (vor der Behandlung) begannen, wurden nicht als kausal betrachtet [66]. Falls ein UE, das vor Behandlungsbeginn auftrat, sich nach Behandlungsbeginn verschlechterte, wurde es als neuer Eintrag aufgenommen [66].

Studie	Operationalisierung
	<u>Überwachung von potenziellem Missbrauch der Studienmedikation</u> Die Prüfarzte waren dazu angehalten, mögliche Missbrauchssignale mit den Patienten und /oder ihren Betreuungspersonen zu diskutieren, wenn folgende Auslöser bestanden [71]: - Auslösende UE von Interesse (AESI): ○ Euphorie oder unangemessenes Hochgefühl ○ Unangemessenes Lachen oder Heiterkeit ○ Stimmungsschwankungen ○ Betrunken, 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) ○ 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 ○ Mehr als die im Papiertagebuch angegebene tägliche Zieldosis wurde verwendet Trat bei einem Patienten ein AESI auf, so sollte ein zusätzliches UE-Formular und, falls anwendbar, ein zusätzliches Formular für die Rechenschaftspflicht bei Drogen ausgefüllt werden [71]. Bei Patienten mit Ungereimtheiten beim Verbrauch der Studienmedikation sollte zuerst das zusätzliche Formular zum Verbleib der Studienmedikation ausgefüllt werden und anschließend, falls anwendbar, das zusätzliche Formular für UE [71]. Im Anschluss daran sollte in beiden Fällen eine Site Classification Form ausgefüllt werden, um einen möglichen Drogenmissbrauch zu bewerten [71]. Eine Analyse sollte nur für Patienten im Alter ≥ 12 Jahren durchgeführt werden [71]. Zusätzlich füllten die Prüfarzte für jeden Patienten zur letzten Visite einen Fragebogen zum Verbrauch der Studienmedikation und dem Verhalten der Patienten aus [71]. Erhebungszeitpunkte UEs 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 [66]. 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 [71]. Statistische Analysen Die statistischen Analysen basieren auf der Sicherheits-Population. Diese entspricht hinsichtlich der Anzahl an Patienten der ITT-Population. Die UEs wurden gemäß MedDRA Version 19.1 in Systemorganklassen (SOK) und Preferred Terms (PT) klassifiziert [66]. Es wurden treatment-emergent adverse events (TEAEs) ausgewertet [66]. TEAEs sind definiert als UEs, die bei oder nach erstmaliger Gabe der Studienmedikation auftraten oder sich

Studie	Operationalisierung
	verschlimmert. 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 [66]. Eine post-hoc Auswertung erfolgte ohne Stratifizierung mit dem Exakten Test nach Fisher. Angegeben werden die Odds Ratio (OR) und die relative Risiko (rRR) mit 95 % Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert [77]. Falls in einem Behandlungsarm 0 Patienten mit Ereignis auftraten, wurde eine Nullzellenkorrektur (+0,5 in jedem Behandlungsarm) durchgeführt [77]. Für die Auswertung der TEAE nach SOK und PT werden nur diejenigen TEAE dargestellt, die bei mindestens 10 % der Patienten (jegliche und behandlungsbedingte TEAE) bzw. mindestens 5 % der Patienten (schwerwiegende, schwere TEAE) in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten. Laut SAP war bei der Auswertung der zusätzlichen Formulare zur Überwachung von potenziellem Missbrauch der Studienmedikation eine Zusammenfassung der Anzahl der Patienten mit einem ausgefüllten Formular vorgesehen [57]. Eine gesonderte Auswertung der AESI war nicht vorgesehen [57]. <u>Umgang mit fehlenden Daten</u> 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 [57].
AESI = adverse event of special interest; CRF = Case Report Form; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; MedRA = 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	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit: 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
GWEP1521	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in der Studie GWEP1521 als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgte anhand des Sicherheits-Analysesets. Das Sicherheits-Analyseset entspricht der gesamten Studienpopulation, da alle randomisierten Patienten wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten, somit ist das ITT-Prinzip erfüllt. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [70]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

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

Für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse werden für die Studie GWEP1521 folgende Analysen jeweils basierend auf der Sicherheits-Population dargestellt:

1. Gesamtraten

- Jegliche TEAE
- TEAE nach Schweregrad
- Schwerwiegende TEAE (SUE)
- TEAE, die zum Therapieabbruch führten
- SUE mit Todesfolge
- AESI

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

4.3.1.3.1.6.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).

Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)	PIAT + Placebo	Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
Anzahl Patienten N	75	76			
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem:			OR [95 %- KI]	rRR [95 %- KI]	p-Wert ^a
TEAE	70 (93,3%)	72 (94,7%)	0,778 [0,201; 3,016]	1,015 [0,937; 1,100]	0,745
Mild	37 (49,3%)	48 (63,2%)	0,568 [0,297; 1,088]	1,280 [0,961; 1,705]	0,102
Moderat	26 (34,7%)	23 (30,3%)	1,223 [0,618; 2,419]	0,873 [0,550; 1,385]	0,605
Schwer	7 (9,3%)	1 (1,3%)	7,721 [0,926; 64,375]	0,141 [0,018; 1,118]	0,034
Schwerwiegendes TEAE (SUE)	16 (21,3%)	2 (2,6%)	10,034 [2,218; 45,387]	0,123 [0,029; 0,518]	<0,001
Behandlungsbedingt	8 (10,7%)	0	10,209 [1,260; 82,698]	0,110 [0,014; 0,845]	0,009
TEAE, das zum permanenten Therapieabbruch führte	8 (10,7%)	2 (2,6%)	4,418 [0,906; 21,542]	0,247 [0,054; 1,124]	0,056
AESI	1 (1,3 %)	1 (1,3%)	1,014 [0,062; 16,507]	0,987 [0,063; 15,489]	1,000
SUE mit Todesfolge	0	0	n.b.	n.b.	
a: Exakter Test nach Fischer, zweiseitig AESI = adverse event of special interest; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berechnet; rRR = reverse Risk Ratio; SD = Standardabweichung; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment emergent adverse event; vs. = versus Quellen: GWEP1521 Table 10.1, Table 11.1, Table 11.4, Table 12.1, Table 12.3, Table 12.6, Table 12.7, Table 12.8 [67], CSR Abschnitt 9.5.5.5.3 [66]; Zusätzliche Analysen 2023 Tabelle 11 bis 18 [77]					

4.3.1.3.1.6.2 Unerwünschte Ereignisse – TEAE mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Tabelle 4-37: 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 GWEP1521 (Sicherheits-Population).

Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)	PIAT + Placebo	Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
Anzahl Patienten N	75	76			
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt in: SOK PT			OR [95 %-KI]	rRR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	8 (10,7%)	4 (5,3%)	2,149 [0,619; 7,468]	0,493 [0,155; 1,569]	0,245
Gastrointestinale Erkrankungen	37 (49,3%)	27 (35,5%)	1,767 [0,920; 3,393]	0,720 [0,493; 1,053]	0,101
Diarrhö	23 (30,7%)	19 (25,0%)	1,327 [0,649; 2,711]	0,815 [0,486; 1,367]	0,472
Erbrechen	13 (17,3%)	7 (9,2%)	2,067 [0,775; 5,511]	0,531 [0,224; 1,258]	0,157
Konstipation	8 (10,7%)	6 (7,9%)	1,393 [0,459; 4,228]	0,740 [0,270; 2,031]	0,588
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (28,0%)	11 (14,5%)	2,298 [1,018; 5,186]	0,517 [0,268; 0,996]	0,048
Fieber	14 (18,7%)	6 (7,9%)	2,678 [0,969; 7,397]	0,423 [0,172; 1,042]	0,058
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41 (54,7%)	37 (48,7%)	1,271 [0,671; 2,409]	0,891 [0,654; 1,214]	0,516
Nasopharyngitis	11 (14,7%)	12 (15,8%)	0,917 [0,377; 2,229]	1,077 [0,507; 2,287]	1,000
Infektion der oberen Atemwege	7 (9,3%)	10 (13,2%)	0,679 [0,244; 1,891]	1,410 [0,567; 3,508]	0,608
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (6,7%)	10 (13,2%)	0,471 [0,153; 1,452]	1,974 [0,708; 5,501]	0,276
Untersuchungen	30 (40,0%)	11 (14,5%)	3,939 [1,791; 8,667]	0,362 [0,196; 0,668]	<0,001
Gammaglutamyltransferase erhöht	12 (16,0%)	0	15,683 ^b [1,996; 123,190]	0,076 ^b [0,010; 0,566]	<0,001
Alaninaminotransferase erhöht	9 (12,0%)	0	11,515 ^b [1,436; 92,349]	0,099 ^b [0,013; 0,752]	0,005
Aspartataminotransferase erhöht	8 (10,7%)	0	10,209 ^b [1,260; 82,698]	0,110 ^b [0,014; 0,845]	0,009

Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)	PIAT + Placebo	Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
Anzahl Patienten N	75	76			
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt in: SOK PT			OR [95 %-KI]	rRR [95 %-KI]	p- Wert ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (26,7%)	13 (17,1%)	1,762 [0,803; 3,869]	0,641 [0,345; 1,194]	0,173
Verringerter Appetit	15 (20,0%)	9 (11,8%)	1,861 [0,759; 4,563]	0,592 [0,276; 1,269]	0,189
Erkrankungen des Nervensystems	27 (36,0%)	32 (42,1%)	0,773 [0,402; 1,490]	1,170 [0,783; 1,746]	0,506
Somnolenz	10 (13,3%)	7 (9,2%)	1,516 [0,545; 4,221]	0,691 [0,278; 1,719]	0,452
Psychiatrische Erkrankungen	19 (25,3%)	16 (21,1%)	1,272 [0,596; 2,716]	0,831 [0,464; 1,489]	0,567
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (20,0%)	11 (14,5%)	1,477 [0,629; 3,468]	0,724 [0,356; 1,471]	0,396
Husten	8 (10,7%)	5 (6,6%)	1,696 [0,528; 5,442]	0,617 [0,211; 1,800]	0,401
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	11 (14,7%)	6 (7,9%)	2,005 [0,701; 5,735]	0,538 [0,210; 1,381]	0,209
a: Exakter Test nach Fischer, zweiseitig b: Nullzellenkorrektur wurde angewendet. KI = Konfidenzintervall; pro Tag; OR = Odds Ratio; PT = Preferred Term; rRR = reverse Risk Ratio; SD = Standardabweichung; Ereignis; SOK = Systemorganklasse; TEAE = treatment emergent adverse event; vs. = versus Quellen: GWEP1521 Table 11.2 [67], Zusätzliche Analysen 2023 Tabelle 19 bis 41 [77]					

4.3.1.3.1.6.3 Unerwünschte Ereignisse – Schwere und schwerwiegende TEAE mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOK und PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).

Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)	PIAT + Placebo	Epidyolex® vs. PIAT + Placebo		
Anzahl Patienten N	75	76			
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt in: SOK PT			OR [95 %KI]	rRR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Schwere TEAEs					
In keiner der Behandlungsgruppen konnten schwere TEAEs in ≥5 % der Population beobachtet werden.					
Schwerwiegende TEAEs					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (5,3%)	1 (1,3%)	4,225 [0,461; 38,718]	0,247 [0,028; 2,156]	0,209
In keiner der Behandlungsgruppen konnten behandlungsbedingte schwerwiegende TEAEs in ≥5 % der Population beobachtet werden.					
a: Exakter Test nach Fischer, zweiseitig					
KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; PT = Preferred Term; rRR = reverse Risk Ratio; SD = Standard- abweichung; SOK = Systemorganklasse; TEAE = treatment emergent adverse event; vs. = versus					
Quellen: GWEP1521 Table 11.4, Table 12.2, Table 12.3 [67], Zusätzliche Analysen 2023 Tabelle 42 [77]					

4.3.1.3.1.6.4 Unerwünschte Ereignisse – Therapieabbruch aufgrund von TEAE

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOK und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).

Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)	PIAT + Placebo
Anzahl Patienten N	75	76
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE, das zum permanenten Therapieabbruch führte, aufgeteilt in:		
SOK		
PT		
Erkrankungen der Augen	1 (1,3%)	0
Blepharospasmus	1 (1,3%)	0
Gastrointestinale Erkrankungen	1 (1,3%)	0
Erbrechen	1 (1,3%)	0
Erkrankungen der Leber und des Gallentrakts	1 (1,3%)	0
Leberverletzung	1 (1,3%)	0
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,3%)	0
Typ IV Hypersensitivitätsreaktion	1 (1,3%)	0
Untersuchungen	3 (4,0%)	0
Abnormales Elektrokardiogramm	1 (1,3%)	0
Erhöhte Anzahl an Eosinophilen	1 (1,3%)	0
Gewichtsverlust	1 (1,3%)	0
Erkrankungen des Nervensystems	0	1 (1,3%)
Ataxie	0	1 (1,3%)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Unruhe	1 (1,3%)	0
Agitiertheit	0	1 (1,3%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (5,3%)	0
Ausschlag	2 (2,7%)	0
Dekubitalgeschwür	1 (1,3%)	0
Erythromatöser Hautausschlag	1 (1,3%)	0
PT = Preferred Term; SOK = Systemorganklasse; TEAE = treatment emergent adverse event		
Quellen: GWEP1521 Table 12.4 [67]		

4.3.1.3.1.6.5 Unerwünschte Ereignisse – AESI

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: AESI und zusätzliche Formulare zum Verbleib der Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).

Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)	PIAT + Placebo
Anzahl Patienten N	75	76
Davon ≥ 12 Jahre	36	36
Mittlere (SD) Behandlungsdauer in Tagen	102,6 (28,68)	113,4 (2,66)
Anzahl Patienten n (%) mit ausgefülltem zusätzlichem Formular zu AESI	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Davon ≥ 12 Jahre	0	0
Euphorie	1 (1,3%)	0
Aggressives Verhalten und Angstzustände	0	1 (1,3%)
Anzahl Patienten n (%) mit ausgefülltem zusätzlichem Formular für die Rechenschaftspflicht bei Drogen	5 (6,7%)	5 (6,6%)
Davon ≥ 12 Jahre	3 (8,3%)	5 (13,9%)
Versehentlicher Verlust der Flasche (verloren oder weggeworfen)	3 (4,0%)	3 (3,9%)
Leere Flasche zuhause vergessen	0	1 (1,3%)
Flasche versehentlich zerbrochen oder Inhalt verschüttet	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Grund unbekannt	1 (1,3%)	0
Anzahl Patienten n (%) mit einer Site Classification Form	6 (8,0%)	6 (7,9%)
Davon ≥ 12 Jahre	3 (8,3%)	5 (13,9%)
AESI = Adverse event of special interest Quellen: GWEP1521 Table 14.11.1, Table 14.11.2, Table 14.11.3 [67], Anhang 2 Listing 14.12.1, Listing 14.12.2, Listing 14.12.3 [68]		

4.3.1.3.1.6.6 Unerwünschte Ereignisse – Zusammenfassung

Gesamtraten

Die Sicherheits-Population der Studie GWEP1521 besteht aus 75 Patienten in der Epidyolex®-Gruppe und 76 Patienten in der PIAT + Placebo-Gruppe, die für eine mittlere (SD) Dauer von jeweils 102,6 (28,68) Tagen bzw. 113,4 (2,66) Tagen behandelt wurden (Tabelle 4-11).

Innerhalb des Behandlungszeitraums trat bei 70 (93,3 %) der mit 25 mg/kg/Tag Epidyolex® behandelten und bei 72 (94,7 %) der mit PIAT + Placebo behandelten Patienten mindestens ein TEAE auf (Tabelle 4-36). Davon war bei 52 (69,3 %) der Epidyolex®-Patienten und bei 40 (52,6 %) der Patienten mind. ein TEAE behandlungsbedingt. Der Unterschied der Behandlungsgruppen hinsichtlich der Gesamtrate aller TEAE ist nicht signifikant (rRR: 1,015; 95 %-KI: 0,937; 1,100; $p = 0,745$). Publierte post-hoc Analysen der Studie GWEP1521 zeigen weiterhin, dass es in beiden Gruppen zu ähnlichen Zeitpunkten zum erstmaligen Auftreten eines TEAEs kam. So trat das erste TEAE bei einem vergleichbaren Anteil an Patienten (77 % in der Epidyolex®-Gruppe vs. 72 % in der PIAT + Placebo-Gruppe) innerhalb der Titrationsphase auf [60].

Insgesamt wiesen 37 (49,3 %) der mit 25 mg/kg/Tag Epidyolex® behandelten und 48 (63,2 %) der mit PIAT + Placebo behandelten Patienten maximal milde TEAE auf. Bei 26 (34,7 %) der Epidyolex®-Patienten und 23 (30,3 %) der PIAT + Placebo-Patienten trat maximal ein moderates TEAE auf. Der Unterschied der Behandlungsgruppen hinsichtlich der milden und moderaten TEAE war nicht statistisch signifikant (mild: rRR: 1,280; 95 %-KI: 0,961; 1,705; $p = 0,102$; moderat: rRR: 0,873; 95 %-KI: 0,550; 1,385; $p = 0,605$) (Tabelle 4-36). Bei 7 (9,3 %) der Epidyolex®-Patienten und bei einem (1,3 %) PIAT + Placebo-Patienten trat maximal ein schweres TEAE auf. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,034$), wobei das obere Konfidenzintervall der rRR jedoch ein Wert von 1 umfasst (rRR: 0,141; 95 %-KI: [0,018; 1,118]) (Tabelle 4-36).

Schwerwiegende TEAE (SUE) traten bei 16 (21,3%) Patienten der Epidyolex®-Gruppe und bei 2 (2,6%) Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe auf (rRR: 0,123; 95 %-KI: 0,029; 0,518; $p < 0,001$), wobei die SUEs lediglich bei 8 (10,7 %) Patienten der Epidyolex®-Gruppe und bei keinem Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe als behandlungsbedingt eingestuft wurden (rRR: 0,110 ; 95 %-KI: [0,014; 0,845]; $p = 0,009$, Tabelle 4-36). Eine Überschätzung der SUEs und der behandlungsbedingten SUEs kann nicht ausgeschlossen werden, da in der Studie GWEP1521 die zugelassene Höchstdosierung von 25 mg/kg/Tag untersucht wird und Daten zu der niedrigeren zugelassenen Dosierung von 10 mg/kg/Tag für TSC nicht vorliegen. Bereits aus den Indikationsgebieten Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom ist bekannt, dass bei Verabreichung der zugelassenen Höchstdosierung mehr UEs auftreten als bei Verwendung einer geringeren Dosierung (siehe Modul 4A und Modul 4B).

Bei 8 (10,7 %) Patienten der Epidyolex®-Gruppe und bei 2 (2,6 %) der PIAT + Placebo-Patienten kam es zu einem Abbruch der Studienmedikation aufgrund von TEAE. Der Unterschied der Behandlungsarme war statistisch nicht signifikant (rRR: 0,247; 95 %-KI: 0,054; 1,124; $p = 0,056$) (Tabelle 4-36).

In beiden Behandlungsgruppen trat jeweils bei einem (1,3 %) Patienten ein auslösendes Ereignis von Interesse (AESI) auf (Tabelle 4-36).

In der Studie GWEP1521 traten in keinem der Behandlungsarme Todesfälle auf (Tabelle 4-36).

TEAE nach SOK und PT

Die am häufigsten aufgetretenen TEAEs nach SOK waren in den SOKs Infektionen und parasitäre Erkrankungen (54,7 % der Epidyolex®-Gruppe vs. 48,7 % der PIAT + Placebo-Gruppe; rRR: 0,891; 95 %-KI: 0,654; 1,214), gastrointestinale Erkrankungen (49,3 % vs. 35,5 %; rRR: 0,720; 95 %-KI: 0,493; 1,053), Untersuchungen (40,0 % vs. 14,5 %; rRR: 0,362; 95 %-KI: 0,196; 0,668), Erkrankungen des Nervensystems (36,0 % vs. 42,1 %; rRR: 1,170; 95 %-KI: 0,783; 1,746) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (28,0 % vs. 14,5 %; rRR: 0,517; 95 %-KI: 0,268; 0,996) festzustellen. Mit Ausnahme der SOKs Untersuchungen ($p < 0,001$) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ($p = 0,048$) zeigten keine der relativen Risiken der weiteren SOKs statistische signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (

Tabelle 4-37), wobei bei letzterer keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den dazugehörigen PTs festgestellt werden können.

Die am häufigsten aufgetretenen PTs waren Diarrhö (30,7 % der Epidyolex®-Gruppe vs. 25,0 % der PIAT + Placebo-Gruppe, rRR: 0,815; 95 %-KI: 0,486; 1,367), verringerter Appetit (20,0 % vs. 11,8 %; rRR: 0,592; 95 %-KI: 0,276; 1,269), Fieber (18,7 % vs. 7,9 %, rRR: 0,423; 95 %-KI: 0,172; 1,042), Erbrechen (17,3 % vs. 9,2 %; rRR: 0,531; 95 %-KI: 0,224; 1,258), sowie erhöhte Gammaglutamyltransferase-Werte (16,0 % vs. 0 %; rRR: 0,076; 95 %-KI: [0,010; 0,566]). Mit Ausnahme der PTs erhöhter Gammaglutamyltransferase-Werte ($p < 0,001$), erhöhter Alaninaminotransferase-Werte (12,0 % vs. 0 %; rRR: 0,099; 95 %-KI: [0,013; 0,752]; $p = 0,005$) und erhöhter Aspartataminotransferase-Werte (10,7 % vs. 0 %; rRR: 0,110; 95 %-KI: [0,014; 0,845]; $p = 0,009$) zeigten keine weiteren PTs statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (

Tabelle 4-37). Die gemeldeten TEAE waren alle von mildem oder moderatem Schweregrad, wobei die Mehrheit mild war.

Schwere und schwerwiegende TEAEs nach SOK und PT

In keiner der Behandlungsgruppen traten SOKs und PTs schwerer TEAE in ≥ 5 % der Behandlungsgruppen auf (Tabelle 4-38).

Bei 4 (5,3 %) der Patienten der Epidyolex®-Gruppe und bei einem (1,3 %) Patienten der PIAT + Placebo-Gruppe traten schwerwiegende TEAE der SOK Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (rRR: 0,247; 95 %-KI: [0,028; 2,156], $p = 0,209$) (Tabelle 4-38). Von den berichteten schwerwiegenden TEAE der SOK Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurde ebenfalls nur bei einem Patienten der

Epidyolex®-Gruppe das schwerwiegende TEAE als behandlungsbedingt eingestuft (vgl. GWEP1521 Table 12.3 [67]).

Therapieabbruch aufgrund von TEAE

TEAEs in den SOKs Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (5,3 % der Epidyolex®-Gruppe vs. 0 % der PIAT + Placebo-Gruppe) und Untersuchungen (4,0 % vs. 0 %) und der PT Ausschlag (2,7 % vs. 0 %) führten am häufigsten zu einem permanenten Therapieabbruch. Bei allen weiteren TEAEs nach SOK und PT, die zu einem Therapieabbruch führten, handelt es sich um Einzelfälle.

AESI

Die AESI dienten dazu, mögliche Drogenmissbrauchssignale zu identifizieren. Eine Auswertung der AESI erfolgte gemäß Protokoll nur bei Patienten ≥ 12 Jahren. Es traten insgesamt zwei AESI auf. Es handelt sich um ein „Euphorie“-Ereignis in der 25 mg/kg/Tag Epidyolex®-Gruppe und um ein „aggressives Verhalten und Angstzustände“-Ereignis in der PIAT + Placebo-Gruppe [66]. Beide Patienten waren zum Zeitpunkt des AESI unter 12 Jahre und daher war eine separate Analyse nicht vorgesehen.

Zur Identifikation möglicher Drogenmissbrauchssignale wurde ebenfalls der Verbrauch der Studienmedikation überwacht (Tabelle 4-40). Das zusätzliche Formular zum Verbleib der Studienmedikation wurde von 5 Patienten in jeder Behandlungsgruppe ausgefüllt. Davon waren zwei Patienten der Epidyolex®-Gruppe zum Zeitpunkt der Bewertung < 12 Jahre alt und daher war eine Bewertung dieser Patienten nicht vorgesehen. Ein weiterer Patient mit zwei gemeldeten Ereignissen im Zusammenhang mit dem Medikamentenverbrauch wurde ebenfalls nicht beurteilt, da zum Zeitpunkt der Beurteilung bekannt war, dass er sich in der PIAT + Placebo-Gruppe befunden hatte. Bis auf eine Ausnahme waren alle Diskrepanzen darauf zurückzuführen, dass die Flaschen verloren gingen, weggeworfen, zu Hause gelassen oder versehentlich zerbrochen wurden, anstatt an die Prüfstelle zurückgegeben zu werden; bei dem verbleibenden Patienten der Epidyolex®-Gruppe wurde kein Grund angegeben. Bei allen Patienten stand keines der Ereignisse im Zusammenhang mit Suizid, es gab keine Verhaltensänderungen und keine Hinweise auf Injektion oder nasalen Gebrauch. Dies wurde von den unabhängigen Beratern für die Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren, deren Ereignisse beurteilt wurden, bestätigt.

Eine Umfrage zum Verbrauch der Studienmedikation ergab ebenfalls keine Hinweise auf Drogenmissbrauch (siehe Anhang 4-G Tabelle 4-73).

Fazit

Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) weist ein akzeptables Sicherheitsprofil auf. Aus den auftretenden SOKs und PTs ergeben sich keine neuen Sicherheitsbedenken. Die Fachinformation von

Epidyolex[®] sieht eine Kontrolle der Leberfunktion anhand der Alaninaminotransferase- und Aspartataminotransferase-Werte vor [16]. Aufgrund der niedrigen Inzidenz der SOK und PTs schwerer und schwerwiegender TEAEs ist von Einzelfällen auszugehen und die Verträglichkeit von Epidyolex[®] ist als gut zu bewerten. Es ergeben sich somit keinerlei Hinweise auf ein mögliches Missbrauchspotenzial der Studienmedikation.

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 0.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-41: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Ge- schlecht	Region	CLB	VPA	LEV	VGB	BL TSC- assoz. Anfälle	Aktuelle ASM	Vor- herige ASM	ASM total
Gesamtüberleben											
GWEP1521	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											
GWEP1521	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Epileptische Krampfanfälle: TSC-assoziierte Krampfanfälle											
GWEP1521	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Epileptische Krampfanfälle: Andere Krampfanfälle											
GWEP1521	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Epileptische Krampfanfälle: Konsekutive Tage ohne jegliche Krampfanfälle											
GWEP1521	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Epileptische Krampfanfälle: Status epilepticus											
GWEP1521	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Epilepsiebedingte Hospitalisierung											
GWEP1521	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											
GWEP1521	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Achenbach-Verhaltens-Checkliste											
GWEP1521	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Vineland-II											
GWEP1521	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt Studie	Alter	Ge- schlecht	Region	CLB	VPA	LEV	VGB	BL TSC- assoz. Anfälle	Aktuelle ASM	Vor- herige ASM	ASM total
Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE)											
GWEP1521	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse											
GWEP1521	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. ASM = anfallssuppressives Medikament; BL = Baseline; LEV = Levetiracetam; STP = Stiripentol; TOP = Topiramat; VPA = Valproat; TSC = tuberöse Sklerose Anmerkung: Bei Responder-Analysen, sowie bei Analysen der unerwünschten Ereignisse mussten innerhalb der primären Analyse der Gesamtpopulation > 1 Responder bzw. Patient mit Ereignis und > 1 Non-Responder bzw. Patient ohne Ereignis in beiden Behandlungsarmen vorliegen. Liegen ≤ 1 Responder bzw. Patienten mit Ereignissen in der primären Analyse vor, enthält mindestens eine Subgruppe 0 Responder bzw. Patienten mit Ereignis. Gleiches gilt ebenfalls für Non-Responder und Patienten ohne Ereignis. Somit ist die Berechnung des Odds Ratios für die betroffene Subgruppe nicht möglich. Ein Interaktionstests mehrerer Subgruppen kann somit ebenfalls nicht durchgeführt werden.											

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-42 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 4-42: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GWEP1521

Endpunkt Dosierung	Alter	Ge- schlecht	Region	CLB	VPA	LEV	VGB	BL TSC- assoz. Anfälle	Aktuelle ASM	Vor- herige ASM	ASM total
Epileptische Krampfanfälle: Gesamt-Krampfanfallshäufigkeit – Veränderung der Häufigkeit (neg. bin. Modell)											
25 mg/kg/Tag	0,328	0,450	0,064	0,190	0,183	0,981	0,174	0,910	0,938	0,708	0,693
Epileptische Krampfanfälle: Gesamte Krampfanfälle – Responder ≥ 75 % Reduktion											
25 mg/kg/Tag	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Epileptische Krampfanfälle: TSC-assoziierte Krampfanfälle – Veränderung der Häufigkeit (neg. bin. Modell)											
25 mg/kg/Tag	0,9287	0,4653	0,0813	0,1535	0,9776	0,7079	0,1646	0,7783	0,8761	0,5938	0,1557
Epileptische Krampfanfälle: TSC-assoziierte Krampfanfälle – Responder ≥ 50 % Reduktion											
25 mg/kg/Tag	0,9351	0,1340	0,0205	0,3704	0,4853	0,6526	0,2129	0,1769	0,8292	0,3147	0,0729
Epileptische Krampfanfälle: TSC-assoziierte – Responder ≥ 75 % Reduktion											
25 mg/kg/Tag	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a	n.d. ^a
Epileptische Krampfanfälle: Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne jegliche Krampfanfälle											
25 mg/kg/Tag	0,993	0,348	0,501	0,205	0,486	0,233	0,428	0,815	0,869	0,788	0,191
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung – Responder [VMI, MI, SI] - LOCF											
25 mg/kg/Tag	0,626	0,277	0,337	0,970	0,807	0,756	0,486	0,879	0,098	0,349	0,757
Unerwünschte Ereignisse – Patienten mit mind. 1 TEAE											
25 mg/kg/Tag	0,565	0,058	0,102	NA ^b	NA ^b	0,180	0,506	0,351	0,203	0,920	0,332
Unerwünschte Ereignisse – Patienten mit mind. 1 schweren TEAE											
25 mg/kg/Tag	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c

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

Endpunkt Dosierung	Alter	Ge- schlecht	Region	CLB	VPA	LEV	VGB	BL TSC- assoz. Anfälle	Aktuelle ASM	Vor- herige ASM	ASM total
Unerwünschte Ereignisse – Patienten mit mind. 1 schwerwiegenden TEAE											
25 mg/kg/Tag	NA ^d	NA ^d	0,527	n.d. ^e	n.d. ^e	0,406	0,401	NA ^d	NA ^d	NA ^d	NA ^d
Studienabbrüche aufgrund von TEAE											
25 mg/kg/Tag	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c	n.d. ^c
a: Nicht durchgeführt, da ≤ 1 Responder in der PIAT + Placebo-Gruppe der ITT-Population, somit eine Berechnung des Odds Ratio nur für ≤ 1 Subgruppe möglich ist und keine Interaktionstests möglich sind. b: Nicht auswertbar, da in mind. einer Subgruppe in mind. einem Behandlungsarmen 0 Patienten ohne Ereignis. c: Nicht durchgeführt, da < 10 Ereignisse in allen Behandlungsarmen der Gesamtpopulation. d: Nicht auswertbar, da in mind. einer Subgruppe in mind. einem Behandlungsarm 0 Patienten mit Ereignis. e: Nicht durchgeführt, da entweder weniger als 10 Patienten in einer Subgruppe oder weniger als 10 Ereignisse in mind. einer Subgruppe ASM = anfallssuppressives Medikament; BL = Baseline; CLB = Clobazam; LEV = Levetiracetam; NA = Nicht auswertbar; n.d. = nicht durchgeführt; VGB = Vigabatrin; VPA = Valproat; TSC = tuberöse Sklerose Quelle: GWEP1521 Table 9.19.1 [67], Anhang 4-G Tabelle 4-74 bis Tabelle 4-80											

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 ITT-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)

Darstellung statistisch signifikanter Interaktionstests

Es werden die folgenden Subgruppenanalysen dargestellt:

- Epileptische Krampfanfälle: TSC-assoziierte Krampfanfälle – Responder $\geq 50\%$ Reduktion – Region (USA / Rest der Welt)

Alle weiteren Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G in Tabelle 4-74 bis Tabelle 4-80 dargestellt.

Tabelle 4-43: Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle pro 28 Tagen, Responder ($\geq 50\%$ Reduktion), Subgruppenanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

Merkmal	Häufigkeit TSC-assoziiierter ^a Krampfanfälle pro 28 Tage – Responder ^b (≥50 % Reduktion)					
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		OR [95 %-KI]	Inter- aktions- test
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl Responder n (%)	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl Responder n (%)		
Gesamtpopulation						
Gesamt	75	27 (36,0%)	76	17 (22,4%)	1,96 [0,96, 4,03]	Nicht zutreffend
Region						
Rest der Welt	39	11 (28,2%)	34	11 (32,4%)	0,83 [0,30, 2,26]	p=0,0205
USA	36	16 (44,4%)	42	6 (14,3%)	4,82 [1,61, 14,37]	
a: TSC-assoziierte Anfälle beinhalten fokale Anfälle (Typ 1 – 3) und generalisierte Anfälle (tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch)						
b: Die Responder werden anhand eines logistischen Regressionsmodells mit der Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), der Behandlung, dem Faktor und der Faktor-Behandlungs-Interaktion als Kovariaten analysiert.						
KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; TSC = tuberöse Sklerose						
Quelle: GWEP1521 Table 9.19.2 [67]						

GWEP1521

Bis auf eine Subgruppe eines einzigen Endpunktes zeigte keine der in Studie GWEP1521 durchgeführten Subgruppenanalysen statistisch signifikante Interaktionstests (siehe Tabelle 4-42).

Der Endpunkt „Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle pro 28 Tage – Responder ($\geq 50\%$ Reduktion)“ zeigte einen statistisch signifikanten Interaktionstest für die Region. Dabei war das Responder-Verhältnis (Epidyolex[®] vs. PIAT + Placebo) in den USA höher (OR: 4,82,

95 %-KI: [1,61, 14,37]) als im Rest der Welt (OR: 0,83; 95 %-KI: [0,30, 2,26], siehe Tabelle 4-43). Anzumerken ist hierbei, dass es bei der Reduktion TSC-assoziierter Krampfanfälle um ≥ 50 % um eine *a priori* definierte Subgruppenanalyse handelt [66], deren Ergebnis in der Gesamtpopulation jedoch statistisch nicht signifikant ist. Da der Effektmodifikator „Region“ bei keinem anderen Endpunkt zu einem signifikanten Interaktionstest führt, kann davon ausgegangen werden, dass dieser Effektmodifikator nicht relevant ist.

Es wurden somit keine Effektmodifikatoren identifiziert, die sich auf die Behandlung der TSC-Patienten mit Epidyolex® auswirken.

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).

Tabelle 4-44: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Datenquelle
GWEP1521	Studiendokumente [57, 66-68, 71, 72]
	Dossieranalysen 2021 [75]
	Zusätzliche Analysen 2023 [77]
	Studienregistereinträge [62-64]
	Publikationen und sonstige Quellen [20, 47, 59, 60, 65]

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 4-45: 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 0.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-46: 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 4-47: 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 4-48: 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 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<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.

4.3.2.2.2 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 4-50: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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 4-51: 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 4-52: 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 4-53: 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 4-54: 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 4-55: 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.

4.3.2.3.2 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 [70].

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

Die Studie GWEP1521 ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie. Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert nach Altersgruppen (1–6 Jahre; 7–11 Jahre; 12–17 Jahre; 18–65 Jahre), mittels interaktiver sprachbasierter Systeme (IVRS). 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 [70]. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte erhoben und berichtet. Das ITT-Prinzip war erfüllt. Es wurden Patienten im Alter von 1–65 Jahren eingeschlossen, wobei 96 % der Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)-Gruppe und 93,4 % der PIAT + Placebo-Gruppe der zulassungskonformen Patientenpopulation im Alter von ≥ 2 Jahren entsprechen. Daher ist die Analyse der Gesamtpopulation der Studie GWEP1521 als adäquat zu bewerten. Das Verzerrungspotenzial der Studie ist insgesamt als niedrig zu bewerten.

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. Post-hoc Analysen wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß der Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [70], und sind somit adäquat begründet.

Die Studie GWEP1521 der Evidenzstufe 1b weist somit sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ein geringes Verzerrungspotenzial auf. Da keine Daten für die zugelassene

Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag vorliegen, besteht aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers (pU) 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 4-56 sind die Ergebnisse zu der Erhaltungsdosis 25 mg/kg/Tag vs. PIAT + Placebo der Studie GWEP1521 zusammengefasst.

Tabelle 4-56: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Dosis 25 mg/kg/Tag Epidyolex® – Studie GWEP1521

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

Dimension Endpunkt	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75) vs. PIAT + Placebo (N = 76)		Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	n.b. ^d	0,3173	
Anteil Patienten mit Anstieg ≥ 0 %	0,76 [0,43; 1,34]	0,3634	
Andere Krampfanfälle			
	Effektschätzer ^a [95 %-KI]	p-Wert	Nicht belegt
Veränderung der Krampfanfallshäufigkeit zu Baseline	1,642 [0,589; 4,574]	0,3352	
	RR [95 %-KI]	p-Wert ^c	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 25 %	0,52 [0,21; 1,31]	0,1448	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 50 %	0,42 [0,14; 1,27]	0,1005	
Anteil Patienten mit Reduktion ≥ 75 %	0,27 [0,06; 1,19]	0,0537	
Anteil Patienten mit Reduktion = 100 %	0,43 [0,09; 2,07]	0,2588	
Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne Anfall gesamt			
	Effektschätzer ^a [95 %-KI]	p-Wert	
	1,8423 [1,2085; 2,8086]	0,0048	Beträchtlich
Status epilepticus (SE)			
	rRR [95 %-KI]	p-Wert ^c	Nicht belegt
Anteil Patienten mit SE	1,319 [0,3979; 4,3379]	0,781	
Epilepsiebedingte Hospitalisierung			
	rRR [95 %-KI]	p-Wert ^c	Nicht belegt
Anteil Patienten mit epilepsiebedingter Hospitalisierung	0,2883 [0,0684; 1,2147]	0,039	
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung ^f (CGIC) - LOCF			
	OR [95 %-KI]	p-Wert ^g	Beträchtlich
Veränderung zu Baseline	2,44 [1,32; 4,50]	0,0116	
	rRR [95 %-KI]	p-Wert ^h	
Anteil Patienten mit Verbesserung [VMI + MI + SI]	0,550 [0,391; 0,773]	<0,001	
Anteil Patienten mit Verschlechterung [VMW + MW + SW]	0,524 [0,161; 1,708]	0,352	

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

Dosis 25 mg/kg/Tag***Epileptische Krampfanfälle***

Im Vergleich von Epidyolex® zu PIAT + Placebo zeigt sich basierend auf der ITT-Population hinsichtlich der Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, TSC-assoziiert) zum Ende der Behandlung ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex®. Dabei wurden die Krampfanfälle (gesamt) in der Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)-Gruppe um 29,1 % reduziert (Effektschätzer: 0,709; 95 %-KI: [0,576; 0,873]; $p = 0,0013$). Zudem ist in der Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo eine statistisch signifikante prozentuale Reduktion in der Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle um 30,1 % (Effektschätzer: 0,699; 95 %-KI: [0,567; 0,861]; $p = 0,0009$) festzustellen. Hinsichtlich der anderen Anfallstypen traten zwischen den Behandlungsgruppen keine Unterschiede auf.

Die Responderanalysen zur Reduktion der Krampfanfälle (gesamt, TSC-assoziiert) zeigen einen Vorteil für Epidyolex® bei den Gesamt-Krampfanfällen und den TSC-assoziierten Krampfanfällen in der Reduktion um ≥ 75 %. Es sind signifikant mehr Responder unter Epidyolex® als unter PIAT + Placebo zu verzeichnen (siehe Tabelle 4-56). Es wurden keine Unterschiede hinsichtlich einer Erhöhung der gesamten und der TSC-assoziierten Krampfanfälle festgestellt (siehe Tabelle 4-56).

Zudem zeigt die Auswertung der längsten Anzahl konsekutiver Tage ohne Krampfanfälle, dass unter Behandlung mit Epidyolex® ein signifikant längerer Zeitraum ohne jeglichen Krampfanfall erreicht werden kann ($p = 0,0048$). Dabei beträgt die prozentuale Verbesserung im Verhältnis zur PIAT + Placebo-Gruppe 1,8423 (95 %-KI: [1,2085; 2,8086]) (siehe Tabelle 4-56).

Analysen der Anzahl der Patienten mit Status epilepticus während der Behandlungsphase zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede (rRR: 1,319; 95 %-KI: [0,3979; 4,3379], $p = 0,781$) (siehe Tabelle 4-56).

In der Gesamtschau wird mit der Zusatztherapie Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Krampfanfälle im Vergleich zu einer PIAT + Placebo erreicht. Damit wird eines der wichtigsten Therapieziele in der Behandlung der TSC – die Reduktion der Häufigkeit der Krampfanfälle – mit der Zusatztherapie Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) erreicht. Die Reduktion der Häufigkeit der Krampfanfälle und die Verlängerung der Zeit ohne jegliche Krampfanfälle bedeutet für die Patienten und ihre Familien eine beträchtliche Entlastung hinsichtlich der Krankheitslast.

Epilepsiebedingte Hospitalisierung

Bei der Analyse der Anzahl an Patienten mit epilepsiebedingter Hospitalisierung während der Behandlungsphase ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, der basierend auf der oberen Grenze des 95 %-KIs allerdings nicht klinisch relevant ist (rRR: 0,2883; 95 %-KI: [0,0684; 1,2147], $p = 0,039$) (siehe Tabelle 4-56).

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

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

Die Ergebnisse aus den Responderanalysen zu dem Endpunkt CGIC zeigen, dass in der Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zu PIAT + Placebo ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex® bei Betrachtung des Anteils mit jeglicher Verbesserung ($p < 0,001$) besteht. Es sind jeweils signifikant mehr Patienten mit einer Verbesserung im CGIC unter Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) zu beobachten (68,2 % vs. 37,5 %, siehe Tabelle 4-56). Damit zeigt sich auch im Hinblick auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes anhand des CGIC unter Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu einer PIAT + Placebo.

Achenbach-Verhaltens-Checkliste

Es ergeben sich keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) und PIAT + Placebo.

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

Epidyolex (25 mg/kg/Tag) zeigt in der Gesamtschau eine akzeptable Verträglichkeit. In der Studie wurden alle UE, die bei oder nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments auftraten, ausgewertet (TEAE). In der Gesamtrate jeglicher TEAE sind in der Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)-Gruppe im Vergleich zur PIAT + Placebo-Gruppe keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Hinsichtlich der schweren TEAE ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (rRR: 0,141; 95 %-KI: [0,018; 1,118], $p = 0,034$), der basierend auf einem oberen 95 %-KI nicht als klinisch relevant zu bewerten ist. Ebenfalls ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die schwerwiegenden TEAE (SUE) (rRR: 0,123; 95 %-KI: [0,029; 0,518]; $p < 0,001$). Hierbei ist anzumerken, dass nur die Hälfte der SUEs von den Prüfarzten als behandlungsbedingt eingestuft wurden (rRR: 0,110; 95 %-KI: [0,014; 0,845]; $p = 0,009$, siehe Tabelle 4-56). Eine Überschätzung der SUEs und der behandlungsbedingten SUEs kann nicht ausgeschlossen werden, da in der Studie GWEP1521 die zugelassene Höchstdosierung von 25 mg/kg/Tag untersucht wird und Daten zu der niedrigeren zugelassenen Dosierung von 10 mg/kg/Tag für TSC nicht vorliegen. Bereits aus den Indikationsgebieten Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom ist bekannt, dass bei Verabreichung der zugelassenen Höchstdosierung mehr UEs auftreten als bei Verwendung einer geringeren Dosierung (siehe Modul 4A und Modul 4B).

Auf der Ebene nach SOK und PT ist für die SOK „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ein statistisch signifikanter Unterschied aufgetreten [rRR: 0,527; 95 %-KI: [0,268; 0,996], $p = 0,048$). Dieser ist basierend auf dem 95 %-KI und der Tatsache, dass kein dazugehöriger PT gehäuft verzeichnet wurde, nicht als klinisch relevant einzustufen. Zudem trat ein statistisch signifikanter Unterschied in der SOK „Untersuchungen“ (rRR: 0,362; 95 %-KI: [0,196; 0,668], $p < 0,001$) und den dazugehörigen PT erhöhter

Gammaglutamyltransferasewerte (rRR: 0,076; 95 %-KI: [0,010; 0,566], $p < 0,001$), erhöhter Alaninaminotransferasewerte (rRR: 0,099; 95 %-KI: [0,013; 0,752], $p = 0,005$) und erhöhter Aspartataminotransferasewerte (rRR: 0,110; 95 %-KI: [0,014; 0,845], $p = 0,009$) auf. Die gemeldeten TEAE dieser PTs waren alle von mildem oder moderatem Schweregrad, wobei die Mehrheit mild war.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

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

Aus den Studien zum Dravet-Syndrom (DS, Studien GWEP1332B und GWEP1424, siehe Modul 4A) und dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS, Studien GWEP1414 und GWEP1423, siehe Modul 4B) ist bekannt, dass die Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag eine vergleichbare Wirksamkeit zeigt, wie die höhere Dosierung von 20 mg/kg/Tag, wobei die Nebenwirkungen mit der niedrigeren Dosis geringer ausfallen. Dies war der Grund, warum die Zulassungsbehörde die Dosis von 10 mg/kg/Tag als Erhaltungsdosis formuliert hat. Im Zuge eines Evidenztransfers für die symptomatische Behandlung von Krampfanfällen hat die EMA festgelegt, dass auch im Anwendungsgebiet TSC eine niedrigere Dosierung als Erhaltungsdosis empfohlen wird.

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 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab 2 Jahren	Nicht-quantifizierbar

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)

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.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

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: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol (neues Anwendungsgebiet: Krampfanfälle im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose, ≥ 2 Jahre, adjuvante Behandlung). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5109/2021-11-04_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-683_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 20.10.2023]. 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 Maintenance Assessment Report EMA/OD/0000033940. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/epidyolex-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf, [Aufgerufen am: 23.10.2023]. 2021

4. 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].

5. Curatolo, P., Moavero, R., de Vries, P. J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015; 14(7): 733-45.

6. Nabbout, R., Belousova, E., Benedik, M. P., Carter, T., Cottin, V. et al. Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study. *Epilepsia Open* 2019; 4(1): 73-84.
7. Chu-Shore, C. J., Major, P., Camposano, S., Muzykewicz, D., Thiele, E. A. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010; 51(7): 1236-41.
8. Schubert-Bast, S., Strzelczyk, A. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14: 17562864211031100.
9. Capal, J. K., Bernardino-Cuesta, B., Horn, P. S., Murray, D., Byars, A. W. et al. Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav* 2017; 70(Pt A): 245-252.
10. Strzelczyk, A., Grau, J., Bast, T., Bertsche, A., Bettendorf, U. et al. Prescription patterns of antiseizure drugs in tuberous sclerosis complex (TSC)-associated epilepsy: a multicenter cohort study from Germany and review of the literature. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 14(6): 749-760.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-352[Aufgerufen am: 14.08.2023]. 2023
12. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069-77.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Cannabidiol for treating seizures caused by tuberous sclerosis complex. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta873/resources/cannabidiol-for-treating-seizures-caused-by-tuberous-sclerosis-complex-pdf-82613671472581>, [Aufgerufen am: 22.08.2023]. 2023
14. 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.
15. Schiller, Y., Najjar, Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 2008; 70(1): 54-65.
16. Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen Stand 04.07.2023. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 11.10.2023]. 2023

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-200[Aufgerufen am: 29.11.2023]. 2023

18. 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

19. 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

20. 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: 06.09.2023]. 2021

21. 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

22. 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

23. 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

24. 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

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. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-5.
26. Strzelczyk, A., Rosenow, F., Zollner, J. P., Simon, A., Wyatt, G. et al. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with tuberous sclerosis complex: A population-based study on German health insurance data. Seizure 2021; 91: 287-295.
27. Zollner, J. P., Franz, D. N., Hertzberg, C., Nabbout, R., Rosenow, F. et al. A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC). Orphanet J Rare Dis 2020; 15(1): 23.
28. Zak, S., Mokhallati, N., Su, W., McCormack, F. X., Franz, D. N. et al. Lymphangioleiomyomatosis Mortality in Patients with Tuberous Sclerosis Complex. Ann Am Thorac Soc 2019; 16(4): 509-512.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Jeong, A., Nakagawa, J. A., Wong, M. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. J Child Neurol 2017; 32(14): 1092-1098.
35. Hamer, H. M., Pfafflin, M., Baier, H., Bosebeck, F., Franz, M. et al. Characteristics and healthcare situation of adult patients with tuberous sclerosis complex in German epilepsy centers. Epilepsy Behav 2018; 82: 64-67.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-064[Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2017
37. Hong, Z. Brain Damage Caused by Status Epilepticus. In: Wang, X., Li, S., editors.: Refractory Status Epilepticus: Diagnosis and Treatment. Springer Singapore. Singapore. 2017: 61-73.
38. DeLorenzo, R. J., Garnett, L. K., Towne, A. R., Waterhouse, E. J., Boggs, J. G. et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999; 40(2): 164-9.
39. Shepherd, C. W., Gomez, M. R., Lie, J. T., Crowson, C. S. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66(8): 792-6.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Sparrow, S.S. Vineland Adaptive Behavior Scales. In: Kreutzer, J.S., DeLuca, J., Caplan, B., editors.: *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, New York, NY. 2011: 2618-2621.
47. GW Pharma (International) B.V., Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Cannabidiol (Epidyolex®) Modul 4 C Bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen

im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4751/2021_05_14_Modul4C_Epidyolex.pdf, [Aufgerufen am: 06.09.2023]. 2021

48. Community-University Partnership for the Study of Children, Y., and Families,. Review of the Vineland Adaptive Behavior Scales-Second Edition (Vineland-II). URL: <https://www.ualberta.ca/community-university-partnership/media-library/community-university-partnership/resources/tools---assessment/vinelandjune-2012.pdf>, [Aufgerufen am 29.11.2023]. 2011

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

50. de Vries, P., Humphrey, A., McCartney, D., Prather, P., Bolton, P. et al. Consensus clinical guidelines for the assessment of cognitive and behavioural problems in Tuberous Sclerosis. Eur Child Adolesc Psychiatry 2005; 14(4): 183-90.

51. Achenbach, T. M. Child Behavior Checklist. In: Kreutzer, J. S., DeLuca, J., Caplan, B., editors.: Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. Springer New York. New York, NY. 2011: 546-552.

52. Achenbach, T. M., Rescorla, L. A. Manual for the ASEBA Preschool Forms and Profiles. Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, and Families 2000.

53. Achenbach, T. M., Rescorla, L. A. Manual for ASEBA School-Age Forms and Profiles. Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, and Families 2001.

54. Achenbach, T. M., Rescorla, L. A. Adult Behaviour Checklist (ABCL/ASR). Burlington: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, and Families 2003.

55. 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.

56. 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.

57. GW Research Ltd A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures. Protocol No. GWEP1521. Clinical Study Report Appendix 1.9 Documentation of statistical methods 2019.

58. Eijkemans, M. J., van der Wal, W., Reijnders, L. J., Roes, K. C., van Waalwijk van Doorn-Khosrovani, S. B. et al. Long-term Follow-up Assessing Renal Angiomyolipoma Treatment Patterns, Morbidity, and Mortality: An Observational Study in Tuberous Sclerosis Complex Patients in the Netherlands. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(4): 638-45.
59. Thiele, E. A., Bebin, E. M., Bhathal, H., Jansen, F. E., Kotulska, K. et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology* 2021; 78(3): 285-292.
60. Wu, J. Y., Cock, H. R., Devinsky, O., Joshi, C., Miller, I. et al. Time to onset of cannabidiol treatment effect and resolution of adverse events in tuberous sclerosis complex: Post hoc analysis of randomized controlled phase 3 trial GWPCARE6. *Epilepsia* 2022; 63(5): 1189-1199.
61. CENTRAL, Jazz Pharmaceuticals. A Randomized Controlled Trial of Cannabidiol (GWP42003-P, CBD) for Seizures in Tuberous Sclerosis Complex (GWPCARE6). URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02544763>, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2015
62. ClinicalTrials.gov, Jazz Pharmaceuticals. A Randomized Controlled Trial of Cannabidiol (GWP42003-P, CBD) for Seizures in Tuberous Sclerosis Complex (GWPCARE6). URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02544763>, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2016
63. EU-CTR, GW Research Ltd. A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002154-12, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2016
64. ICTRP, GW Research Ltd. A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002154-12, [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2016
65. 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. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5008/2021-11-04_Amendment-G-BA_Cannabidiol-TSC_D-683.pdf, [Aufgerufen am: 06.09.2023]. 2021
66. GW Research Ltd A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures. Protocol No. GWEP1521. Clinical Study Report 2019.

67. GW Research Ltd A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures. Protocol No. GWEP1521. Clinical Study Report - 12 Tables 2019.

68. GW Research Ltd A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures. Protocol No. GWEP1521. Clinical Study Report Appendix 2 2019.

69. 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

70. 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: 11.10.2023]. 2023

71. GW Research Ltd A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures. Protocol No. GWEP1521. Clinical Study Report Appendix 1.1 Protocol and Protocol Amendments 2019.

72. GW Research Ltd A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures. Protocol No. GWEP1521. Clinical Study Report Appendix 2 - ePRO Call Flows 2017.

73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Cannabidiol – AWG B. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4076/2020-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cannabidiol_D-596.pdf, [Aufgerufen am: 30.10.2023]. 2021

74. 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: 30.10.2023]. 2021

75. GW Research Ltd A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizures. Protocol No. GWEP1521. Dossieranalysen 2021.

76. GW Pharmaceuticals Stellungnahme zu Cannabidiol (Epidyolex®) bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose 2021-05-15-D-683. 2021.

77. Jazz Pharmaceuticals, A double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P, CBD) as add-on therapy in patients with tuberous sclerosis complex who experience inadequately-controlled seizure. Zusätzliche Analysen 2023.

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

Tabelle 4-58: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE		
Suchoberfläche	Proquest		
Datum der Suche	05.09.2023		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong et al. 2006		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	
1	MESH.EXACT.EXPLODE("Tuberous Sclerosis")	6763	Indikation
2	MESH.EXACT.EXPLODE("Tuberous Sclerosis Complex 1 Protein") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Tuberous Sclerosis Complex 2 Protein")	2322	
3	ti,ab(hamartin OR tuberin OR TSC1 OR TSC2)	4013	
4	ti,ab((tuberos* OR tuberous*) AND scleros*)	9067	
5	ti,ab(TSC)	5172	
6	ti,ab(cerebral AND scleros*)	5184	
7	ti,ab(Epiloia)	39	
8	ti,ab(phacomatos* OR phakomatos*)	1070	
9	ti,ab(Bourneville* OR Pringle* OR Brissaud*)	1889	
10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	21065	
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	70	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	S20 AND S17	19	Zusammenfügen
23	S22 NOT S21	19	

Tabelle 4-59: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EMBASE

Datenbankname	EMBASE		
Suchoberfläche	Proquest		
Datum der Suche	05.09.2023		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	RCT-Filter nach Wong		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	
1	EMB.EXACT.EXPLODE("tuberous sclerosis")	14563	Indikation
2	EMB.EXACT.EXPLODE("hamartin") OR EMB.EXACT.EXPLODE("tuberin")	4363	
3	ti,ab(hamartin OR tuberin OR TSC1 OR TSC2)	6127	
4	ti,ab((tuberos* OR tuberous*) AND scleros*)	13064	
5	ti,ab(TSC)	7445	
6	ti,ab(cerebral AND scleros*)	9470	
7	ti,ab(Epiloia)	57	
8	ti,ab(phacomatos* OR phakomatos*)	1611	
9	ti,ab(Bourneville* OR Pringle* OR Brissaud*)	2862	
10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	35300	
11	EMB.EXACT.EXPLODE("cannabidiol")	9110	Intervention
12	ti,ab(cannabidiol* OR CBD)	19332	
13	ti,ab(cannabis AND sativa AND extract)	563	
14	ti,ab(epidyolex* OR epidiolex*)	285	
15	ti,ab(GWP42003-P)	3	
16	S15 OR S14 OR S13 OR S12 OR S11	22444	
17	S16 AND S10	176	Indikation + Intervention
18	ti,ab(random* OR double-blind*)	2035118	RCT Filter nach Wong
19	ti,ab,su(placebo)	537336	
20	S19 OR S18	2272199	
21	EMB.EXACT.EXPLODE("animal") NOT EMB.EXACT.EXPLODE("human")	5843489	Ausschluss- gründe
22	S17 AND S20	54	Zusammen- fügen
23	S22 NOT S21	54	

Tabelle 4-60: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Cochrane-Datenbank

Datenbankname	Cochrane-Datenbank		
Suchoberfläche	Cochrane Library		
Datum der Suche	05.09.2023		
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung		
Suchfilter	Keinen		
#	Suchbegriffe	Ergebnis	
1	MeSH descriptor: [Tuberous Sclerosis] explode all trees	132	Indikation
2	MeSH descriptor: [Tuberous Sclerosis Complex 1 Protein] explode all trees	3	
3	MeSH descriptor: [Tuberous Sclerosis Complex 2 Protein] explode all trees	3	
4	(hamartin OR tuberin OR TSC1 OR TSC2):ti,ab	44	
5	((tuberos* OR tuberous*) AND scleros*):ti,ab	280	
6	(TSC):ti,ab	384	
7	(cerebral AND scleros*):ti,ab	330	
8	(Epiloia):ti,ab	0	
9	(phacomatos* OR phakomatos*):ti,ab	4	
10	(Bourneville* OR Pringle* OR Brissaud*):ti,ab	165	
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	991	
12	MeSH descriptor: [Cannabidiol] explode all trees	339	Intervention
13	(cannabidiol* OR CBD):ti,ab	1712	
14	(cannabis AND sativa AND extract):ti,ab	31	
15	(epidyolex* OR epidiolex*):ti,ab	85	
16	(GWP42003 P):ti,ab	38	
17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1758	
18	#11 AND #17	27	Indikation + Intervention
	Davon in Trials	27	

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

Tabelle 4-61: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ClinicalTrials.gov

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	05.09.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	[Indication] ((tuberos* OR tuberous*) AND scleros*) OR (hamartin OR tuberin OR TSC1 OR TSC2) OR TSC OR (cerebral AND scleros*) OR epiloia OR (phacomatos* OR phakomatos*) OR (Bourneville* OR Pringle* OR Brissaud*) [Intervention/Treatment] (cannabidiol* OR CBD) OR (cannabis AND sativa AND extract) OR (epidyolex* OR epidiolex*) OR (GWP42003-P)
Treffer	5

Tabelle 4-62: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EU-CTR

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	05.09.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	((((tuberos* OR tuberous*) AND scleros*) OR (hamartin OR tuberin OR TSC1 OR TSC2) OR TSC OR (cerebral AND scleros*) OR epiloia OR (phacomatos* OR phakomatos*) OR (Bourneville* OR Pringle* OR Brissaud*)) AND ((cannabidiol* OR CBD) OR (cannabis AND sativa AND extract) OR (epidyolex* OR epidiolex*) OR (GWP42003-P)))
Treffer	6

Tabelle 4-63: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ICTRP

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	((((tuberos* OR tuberous*) AND scleros*) OR (hamartin OR tuberin OR TSC1 OR TSC2) OR TSC OR (cerebral AND scleros*) OR epiloia OR (phacomatos* OR phakomatos*) OR (Bourneville* OR Pringle* OR Brissaud*)) AND ((cannabidiol* OR CBD) OR (cannabis AND sativa AND extract) OR (epidyolex* OR epidiolex*) OR (GWP42003-P)))
Treffer	10 Einträge für 6 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 4-64: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliographische Literaturrecherche)

Nr.	Zitat	Bewertung
1	Schubert-Bast, S., Strzelczyk, A. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine. Therapeutic advances in neurological disorders 2021; 14: 17562864211031100.	A6 - Publikationstyp
2	Samanta, D. A scoping review on cannabidiol therapy in tuberous sclerosis: Current evidence and perspectives for future development. Epilepsy & behavior : E&B 2022; 128: 108577.	A6 - Publikationstyp
3	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.	A6 - Publikationstyp
4	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.	A6 - Publikationstyp
5	Franco, V., Perucca, E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. Drugs 2019; 79(13): 1435-1454.	A6 - Publikationstyp
6	Mazurkiewicz-Bęldzińska, M., Zawadzka, M. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy. Neurologia i neurochirurgia polska 2022; 56(1): 14-20.	A6 - Publikationstyp
7	Morano, A., Fanella, M., Albini, M., Cifelli, P., Palma, E. et al. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Current Status and Future Prospects. Neuropsychiatric disease and treatment 2020; 16: 381-396.	A6 - Publikationstyp
8	Lattanzi, S., Trinka, E., Striano, P., Rocchi, C., Salvemini, S. et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. CNS drugs 2021; 35(3): 265-281.	A6 - Publikationstyp
9	van der Poest Clement, E., Jansen, F. E., Braun, K. P. J., Peters, J. M. Update on Drug Management of Refractory Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. Paediatric drugs 2020; 22(1): 73-84.	A6 - Publikationstyp

Nr.	Zitat	Bewertung
10	Franco, V., Bialer, M., Perucca, E. Cannabidiol in the treatment of epilepsy: Current evidence and perspectives for further research. <i>Neuropharmacology</i> 2021; 185: 108442.	A6 - Publikationstyp
11	Reddy, D. S. Therapeutic and clinical foundations of cannabidiol therapy for difficult-to-treat seizures in children and adults with refractory epilepsies. <i>Experimental neurology</i> 2023; 359: 114237.	A6 - Publikationstyp
12	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. <i>Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo</i> 2022; 41: e2021197.	A6 - Publikationstyp
13	Nickels, K. Cannabidiol in patients with intractable epilepsy due to TSC: A possible medication but not a miracle. <i>Epilepsy Currents</i> 2017; 17(2): 91-92.	A6 - Publikationstyp
14	Canevini, M. P., Kotulska-Jozwiak, K., Curatolo, P., La Briola, F., Peron, A. et al. Current concepts on epilepsy management in tuberous sclerosis complex. <i>American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics</i> 2018; 178(3): 299-308.	A1 - Population
15	Cannabis-based medicines - GW Pharmaceuticals. High CBD, high THC, medicinal cannabis - GW Pharmaceuticals, THC:CBD. <i>Drugs in R and D</i> 2003; 4(5): 306-309.	A6 - Publikationstyp
16	Arzimanoglou, A., Brandl, U., Cross, J. H., Gil-Nagel, A., Lagae, L. et al. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment. <i>Epileptic Disorders</i> 2020; 22(1): 1-14.	A6 - Publikationstyp
17	Campos, D. A., Mendivil, E. J., Romano, M., García, M., Martínez, M. E. A Systematic Review of Medical Cannabinoids Dosing in Human. <i>Clinical Therapeutics</i> 2022; 44(12): e39-e58.	A6 - Publikationstyp
18	Braga, P. Cannabinoids and CBD in clinical practice. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> 2021; 429.	A6 - Publikationstyp
19	Golub, V., Reddy, D. S. Cannabidiol Therapy for Refractory Epilepsy and Seizure Disorders. <i>Advances in Experimental Medicine and Biology</i> . Springer. 2021: 93-110.	A6 - Publikationstyp
20	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.	A6 - Publikationstyp
21	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
22	Modaresi, F., Talachian, K. The Characteristics of Clinical Trials on Cannabis and Cannabinoids: A Review of Trials for Therapeutic or Drug Development Purposes. <i>Pharmaceutical Medicine</i> 2022; 36(6): 387-400.	A1 - Population
23	Boada, C. M., Grossman, S. N., Grzeskowiak, C. L., Dumanis, S., French, J. A. Proceedings of the 2020 Epilepsy Foundation Pipeline Conference: Emerging Drugs and Devices. <i>Epilepsy and Behavior</i> 2021; 125.	A6 - Publikationstyp
24	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.	A1 - Population
25	Perry, M. S. New and Emerging Medications for Treatment of Pediatric Epilepsy. <i>Pediatric Neurology</i> 2020; 107: 24-27.	A6 - Publikationstyp

Nr.	Zitat	Bewertung
26	Brigo, F., Olivo, S. Cannabidiol for seizures in tuberous sclerosis complex: Still more questions than answers? <i>Epilepsy and Behavior</i> 2022; 132.	A6 - Publikationstyp
27	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.	A1 - Population
28	Klotz, K. A. Cannabinoids as orphan drugs. <i>Zeitschrift für Epileptologie</i> 2019; 32(4): 286-291.	A6 - Publikationstyp
29	Bowditch, S., Burke, C., Crossan, C., Hemstock, M., Tyas, E. et al. Cost-Effectiveness of Cannabidiol Add-on Therapy Versus Placebo for the Treatment of Seizures in Tuberous Sclerosis Complex. <i>Value in health</i> 2022; 25(12): S56-.	A6 - Publikationstyp
30	Saneto, R., Sparagana, S., Kwan, P., O'Callaghan, F., Wheless, J. et al. Efficacy of add-on cannabidiol (CBD) Treatment in patients with tuberous sclerosis complex (TSC) and a history of infantile spasms (IS): post hoc analysis of phase 3 Trial GWPCARE6. <i>Neurology</i> 2021; 96(15 SUPPL 1).	A6 - Publikationstyp
31	Saneto, R., Sparagana, S., Kwan, P., O'Callaghan, F., Wheless, J. et al. Efficacy of Add-on Cannabidiol (CBD) Treatment in Patients with Tuberous Sclerosis Complex (TSC) and a History of Infantile Spasms (IS): post Hoc Analysis of Phase 3 Trial GWPCARE6. <i>Annals of neurology</i> 2021; 90(SUPPL 26): S126.	A6 - Publikationstyp
32	Thiele, E. A., Bebin, E. M., O'Callaghan, F. J., Sparagana, S. P., Jansen, F. E. et al. Effect of Add-on Cannabidiol (CBD) on Seizure Frequency and Seizure-Free Intervals in Patients With Seizures Associated With Tuberous Sclerosis Complex (TSC): phase 3 Trial GWPCARE6 Post Hoc Analysis. <i>Neurology</i> 2022; 98(18 SUPPL).	A6 - Publikationstyp
33	O'Callaghan, F. J., Thiele, E. A., Bebin, E. M., Sparagana, S. P., Jansen, F. E. et al. Effect of add-on Cannabidiol (CBD) on seizure frequency and seizure-free intervals in patients with seizures associated with tuberous sclerosis complex: phase 3 trial GWPCARE6 post-hoc analysis. <i>Developmental medicine and child neurology</i> 2022; 64(SUPPL 1): 26.	A6 - Publikationstyp
34	Sahebkar, F., Thiele, E., Bebin, E. M., Bhathal, H., Jansen, F. E. et al. Cannabidiol (CBD) treatment in patients with seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (GWPCARE6). <i>Developmental medicine and child neurology</i> 2020; 62: 13.	A6 - Publikationstyp
35	O'Callaghan, F. J., Sparagana, S. P., Kwan, P., Saneto, R. P., Wheless, J. W. et al. Efficacy of add-on cannabidiol (CBD) treatment in patients with Tuberous Sclerosis Complex (TSC) and a history of Infantile Spasms: post hoc analysis of Phase 3 Trial GWPCARE6. <i>Developmental medicine and child neurology</i> 2021; 63(SUPPL 1): 71.	A6 - Publikationstyp
36	Sahebkar, F., O'Callaghan, F. J., Thiele, E. A., Bebin, E. M., Sparagana, S. P. et al. Effect of add-on cannabidiol on seizure frequency and seizure-free intervals in patients with seizures associated with tuberous sclerosis complex: phase 3 trial GWPCARE6 post-hoc analysis. <i>Epilepsia</i> 2022; 63: 24-25.	A6 - Publikationstyp
37	Cock, H., Wu, J. Y., Devinsky, O., Joshi, C., Miller, I. et al. Time to onset of Cannabidiol (CBD) treatment effect and resolution of adverse events in the tuberous sclerosis complex Phase 3 randomised controlled trial (GWPCARE6). <i>Developmental medicine and child neurology</i> 2021; 63(SUPPL 1): 77.	A6 - Publikationstyp

Nr.	Zitat	Bewertung
38	Sanchez-Carpintero, R., Cock, H., Wu, J. Y., Devinsky, O., Joshi, C. et al. Time to onset of cannabidiol treatment effect and resolution of adverse events in tuberous sclerosis complex randomised controlled trial (GWPCARE6). <i>Epilepsia</i> 2021; 62(SUPPL 3): 32.	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 4-65: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken)

Nr.	Zitat	Bewertung
ClinicalTrials.gov		
1	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	A1 - Population
2	ClinicalTrials.gov, Jazz Pharmaceuticals, GW Pharmaceuticals. An Open-label Extension Trial of Cannabidiol (GWP42003-P, CBD) for Seizures in Tuberous Sclerosis Complex (GWPCARE6). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02544750 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2016	A5 - Studiendesign
3	ClinicalTrials.gov, Jazz Pharmaceuticals. A Study to Investigate Behavioral and Other Co-Occurring Outcomes With Epidiolex as Add-On Therapy in Participants Aged 1 to 65 Years of Age With Tuberous Sclerosis Complex. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05864846 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2023	A5 - Studiendesign
4	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
EU-CTR		
1	EU-CTR, GW Research Ltd. An Open-Label, Randomized Trial to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Exploratory Efficacy of Adjunctive Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P) Compared with Standard of Care Antiseizure Medication, in Patients Age 1 Month to Less than 12 Months of Age with Tuberous Sclerosis Complex who Experience Inadequately-Controlled Seizures. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002132-67 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2021	A5 - Studiendesign

Nr.	Zitat	Bewertung
2	EU-CTR, Amsterdam UMC. Cannabidiol (Epidyolex) for behavioural problems in patients with Tuberous Sclerosis Complex, Sanfilippo and Fragile X Syndrome: an N-of-1 series. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003250-23 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2022	A6- Publikationstyp
3	EU-CTR, Oils4Cure S.L. Treatment, with a full spectrum extract of cannabis, in refractory epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000490-13 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2023	A2- Intervention
4	EU-CTR, Fondazione Centro S. Raffaele Del Monte Tabor. A fase II, randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study for the Safety and Efficacy on Spasticity Symptoms of a Cannabis Sativa Extract in Motor Neuron Disease Patients. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022808-40 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2011	A1- Population
5	EU-CTR, Skåne University Hospital, Region Skåne. An open-label study evaluating the diagnostic accuracy of 18F -AV-1451 PET to detect and distinguish neurodegenerative disorders characterized by cerebral accumulation of tau. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000422-38 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2014	A1- Population
ICTRP		
1	ICTRP, Jazz Pharmaceuticals. A Study to Investigate Behavioral and Other Co-Occurring Outcomes With Epidiolex as Add-On Therapy in Participants Aged 1 to 65 Years of Age With Tuberous Sclerosis Complex. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05864846 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2023	A5 – Studiendesign
2	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
3	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
4	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
5	ICTRP, GW Research Ltd. An Open-label Extension Trial of Cannabidiol (GWP42003-P, CBD) for Seizures in Tuberous Sclerosis Complex (GWPCARE6). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02544750 , [Aufgerufen am: 05.09.2023]. 2015	A5 – Studiendesign

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 4-66 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 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GWEP1521

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	GWEP1521 ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex® (Cannabidiol/GWP42003-P /CBD) als Zusatztherapie bei Patienten mit tuberöser Sklerose (TSC, Tuberous sclerosis complex), deren Anfälle durch ihre derzeitigen Antiepileptika (ASM, Anti seizure medication) nicht vollständig kontrolliert wurden. Das primäre Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von Epidyolex® als Zusatztherapie zur Verringerung der Häufigkeit von TSC-assoziierten Krampfanfällen bei TSC-Patienten im Vergleich zu Placebo. Weitere Studienziele waren die Bewertung der Wirkung von Epidyolex® auf antiepileptische Messungen sowie der Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung (bei Patienten unter 18 Jahren) im Vergleich zu Placebo. Zusätzlich wurden die Auswirkungen von Epidyolex® auf die Lebensqualität der TSC-Patienten und die Sicherheit und Verträglichkeit im Vergleich zu Placebo bewertet. Des Weiteren wurde die Wirkung von Epidyolex® auf TSC-assoziierte neuropsychiatrische Störungen (TAND), einschließlich kognitiver und verhaltensbezogener Funktionen und autistischer Merkmale im Vergleich zu Placebo bewertet. Außerdem wurde die Pharmakokinetik (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. Sofern verfügbar wurden die Auswirkungen von Epidyolex® auf die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig verabreichten ASM bewertet.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie mit zwei Dosisstufen von Epidyolex® (25 mg/kg/Tag und 50 mg/kg/Tag) bei männlichen und weiblichen TSC-Patienten im Alter zwischen 1 bis 65 Jahren, deren Anfälle durch andere ASM nicht vollständig kontrolliert wurden, im Vergleich zu Placebo. Insgesamt waren 210 Patienten für die Randomisierung vorgesehen. Patienten, die alle Zulassungskriterien erfüllten, wurden dann am Tag 1 randomisiert in 4 Behandlungsgruppen (Epidyolex® 25 mg/kg/Tag, Epidyolex® 50 mg/kg/Tag, Placebo 25 mg/kg/Tag Dosis-Volumen-Äquivalent, oder Placebo

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		50 mg/kg/Tag Dosis-Volumen-Äquivalent) in einem Verhältnis von 2:2:1:1 zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Altersgruppen (1 bis 6 Jahre, 7 bis 11 Jahre, 12 bis 17 Jahre und 18 bis 65 Jahre). Die Placebo-Gruppen wurden für die Analysen der Wirksamkeit gepoolt. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen, davon waren 4 Wochen Titrationsphase und 12 Wochen Erhaltungsphase. Nach Behandlungsende wurden die Patienten, die die Studie erfolgreich abgeschlossen hatten, eingeladen, weiterhin Epidyolex[®] im Rahmen einer offenen Verlängerungsstudie (OLE) nach demselben Protokoll weiter zu erhalten. Bei Patienten, die nicht an der OLE-Studie teilnahmen, wurde das klinische Prüfpräparat reduziert (10 % pro Tag über 10 Tage). Die Patienten, die das Prüfpräparat absetzten, wurden am Ende der Ausschleichphase erneut untersucht (Tag 123). Bei Patienten, die nicht an der OLE-Studie teilnahmen oder die Behandlung abbrachen, folgte 28 Tage später eine Nachuntersuchung oder ein Telefonat zur Überprüfung der Sicherheit.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 vom 21.10.2015 (Umsetzung der Empfehlungen der FDA): - Anpassung des Titels der Studie, um die unten beschriebene Änderung der Indikation zu berücksichtigen. - Aufnahme von generalisierten Krampfanfällen in die Indikation, welche vorher nur fokale Krampfanfälle einschloss. Dies erlaubt eine genauere Klassifizierung von Anfällen nach vordefinierten Anfallssubtypen. - Anpassung des primären Endpunkts der verblindeten Phase der Studie, um die Änderung der Indikation widerzuspiegeln. Jeder Anfallssubtyp wird gezählt und separat als sekundärer Endpunkt bewertet. - Einführung des kombinierten sekundären Endpunkts, der die Veränderung der Anzahl der "anderen" Anfälle (Absence Anfälle, myoklonische Anfälle, fokale sensorische Anfälle und infantile/epileptische Spasmen) im Vergleich zur Baseline-Phase misst. - Anpassung der antiepileptischen sekundären Endpunkte der OLE, um die Konsistenz mit der Indikation und den Endpunkten der verblindeten Phase zu gewährleisten. Jeder Anfallssubtyp wird ebenfalls separat gezählt und bewertet. - Anpassung der Einschlusskriterien, damit sie mit den Änderungen von Indikation und Endpunkten übereinstimmen. - Einführung weiterer Richtlinien zur Dosisreduzierung für den Fall, dass ein Patient eine schlechte Verträglichkeit aufweist. - Klärung der Rolle und Verantwortlichkeiten des Epilepsy Study Consortium (ESC). - Verlängerung der Screening-Periode, um sicherzustellen, dass die Klassifikation der Krampfanfälle vor Beginn der Baseline-Phase überprüft und dokumentiert wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Änderung des Wortlauts der sekundären Ziele, um die gebräuchliche Terminologie, die bei der Behandlung und Betreuung von Patienten mit TSC und in der Forschungsgemeinschaft verwendet wird, besser widerzuspiegeln. Hierbei wurden zwei sekundäre Ziele zu einem zusammengefasst (neues Ziel: Bewertung der Wirkung von Epidyolex[®] auf TSC-assoziierte neuropsychiatrischen Störungen (TAND), einschließlich kognitiver und verhaltensbezogener Funktionen autistische Merkmale im Vergleich zu Placebo, die Endpunkte in Bezug auf TAND wurden nicht geändert; entferntes Ziel: Bewertung der Wirkung von GWP42003-P auf autistische Merkmale im Vergleich zu Placebo). - Änderung der Altersspanne von 2 bis 65 Jahre auf 1 bis 65 Jahre, um repräsentativ für eine breitere Population an TSC-Patienten zu sein. - Erhöhung der Patientenzahl pro Behandlungsgruppe von 48 auf 64 (insgesamt von 144 auf 192 Patienten), um die Power der Studie von 80% auf 90% zu steigern. - Klärung des Einschlusskriteriums in Bezug auf die Einhaltung der Vorschriften für die täglichen Anrufe des interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS, Interactive voice response system). - Entfernung spezifischer Details bezüglich der oralen Dosierung aus dem Protokoll, um eine eventuelle zukünftige Verabreichung durch Gastrostomie-Katheter zu ermöglichen. - Änderung der Abnahmezeitpunkte der Blutproben für die PK-Blutuntersuchungen auf CBD, Δ^9-Tetrahydrocannabinol (THC) und deren Hauptmetaboliten. Zudem wurde klargestellt, dass PK-Proben nur bei Patienten mit einem Gewicht > 20 kg entnommen werden, um Mehrfachblutentnahmen bei jüngeren Kindern zu vermeiden. - Reduzierung der Häufigkeit von Vineland-II-Untersuchungen während der verblindeten Phase, da Veränderungen in kürzeren Zeitabständen unwahrscheinlich sind und so die Belastung der Patienten verringert wird. Amendment 2 vom 25.08.2016 (gemäß Anforderungen von GW und der MHRA): - Klarstellung, dass die Dauer der OLE-Phase der Studie auf maximal ein Jahr festgelegt wird, um Epidyolex[®] unabhängig von der Zulassung weiterhin zur Verfügung zu stellen. - Änderung der Häufigkeit der Beurteilungen der Patienten (Beurteilungen für QOLCE/QOLIE-31P, PGIC, SGIC/CGIC, Weschler Tests, CBCL/ABCL, SCQ und Vineland II), um die Belastung dieser zu verringern. - Änderung der statistischen Methode zur Analyse des primären Endpunkts. Es wurde von einer Analyse der Kovarianz (ANCOVA) auf einen Wilcoxon-Rangsummentest umgestellt. Da dieser Test eine größere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Stichprobe erfordert wurde die angestrebte Patientenzahl auf 210 erhöht. Zudem wurde aufgenommen, wie ein Typ-I-Fehler kontrolliert wird. Die 25-mg- und die 50-mg-Gruppe sollen gleichrangig behandelt werden. Ein angepasster p-Wert für die Signifikanz ($p < 0,025$) wird verlangt, wenn einer der Vergleichsgruppen $> 0,05$ ist. - Änderung der Zeitvorgaben für die PK-Blutentnahmen. THC und seine Metabolite werden nicht mehr berücksichtigt, da die PK-Parameter dieser geringfügigen Bestandteile von Epidyolex® in früheren Studien des Sponsors gründlich untersucht wurden. - Änderung der Widerrufs-Kriterien: Änderung des Aufzählungspunkts "erfüllte die Eignungskriterien nicht" von "muss" zu "kann aus der Studie entfernt werden". - Präzisere Definition der primären und sekundären Endpunkte. - Klärung des Umgangs mit möglichen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. - Feststellung, dass ein THC-Test nicht mehr als Maß für die Einhaltung der Studienanforderungen verwendet wird. Änderungen, welche von der Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) erbeten wurden: - Änderungen in den Formulierungen der Ausschlusskriterien, die die Überwachung von Leberenzymen betreffen. - Klarstellung, dass bei Patienten mit Morbus Gilbert ein erhöhter Bilirubinwert nur dann als Ausschlussgrund gilt, wenn er mit erhöhten Alanin- oder Aspartat-Aminotransferase-Werten einhergeht. - Klarstellung, dass die Aufnahme von Patienten im Alter zwischen 12 und 23 Monaten im Vereinigten Königreich erst dann beginnen darf, wenn 15 Patienten im Alter von über 23 Monaten mindestens 4 Wochen lang behandelt wurden und keine neuen Sicherheitsprobleme auftraten. - Einschluss monatlicher Schwangerschaftstests. - Geringfügige Korrekturen und Klarstellungen Amendment 3 vom 05.12.2016 (gemäß Anforderungen von GW und FDA): - Anpassung der Formulierungen der Ausschlusskriterien in Bezug auf die Überwachung von Leberenzymen, um das Protokoll in Übereinstimmung mit den FDA-Leitlinien zu leberenzymbezogenen Ausschlusskriterien zu bringen. - Geringfügige Korrekturen und Klarstellungen Amendment 4 vom 27.06.2017 (gemäß Anforderungen von GW): - Unterteilung der sekundären Endpunkte in drei Kategorien: Schlüssel-, sonstige und explorative Endpunkte. - Anpassung der statistischen Analyse gemäß der Neukategorisierung der sekundären Endpunkte. Die Hierarchie der Analysen der sekundären Schlüsselpunkte wurde klar definiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Klärung der Ausschlusskriterien in Bezug auf mTOR-Inhibitoren, um ihren geänderten Zulassungsstatus zu berücksichtigen. - Vorkehrung, die OLE-Phase für Patienten in den USA und Polen zu erweitern. Patienten in anderen Ländern werden durch alternative Regelungen Zugang zur kontinuierlichen Versorgung mit dem Prüfpräparat erhalten. - Hinzufügung der Option der Verabreichung von Epidyolex[®] über eine gastrostomische /nasogastrale Ernährungssonde nach Rücksprache mit dem medizinischen Berater. - Anweisung hinzugefügt, dass der Patient/die Pflegekraft Informationen über die Mahlzeiten an PK-Testtagen aufzeichnen soll. - Geringfügige Korrekturen und Klarstellungen Amendment 5 vom 07.08.2018 (gemäß Anforderungen von GW): - Hinzufügen des Einschlusskriteriums, dass in Frage kommende Patienten ein oder mehrere Antiepileptika in einer Dosis einnehmen müssen, die vor dem Screening mindestens vier Wochen lang stabil war. Außerdem müssen die Patienten mindestens acht Krampfanfälle während der Baseline-Phase haben. Diese Einschlusskriterien wurden geändert, um klarzustellen, dass in Frage kommende Patienten eine gut dokumentierte klinische Vorgeschichte von Epilepsie aufweisen, die durch ihre derzeitigen Antiepileptika nicht vollständig kontrolliert wird. - Änderung des Zuteilungsverhältnisses der Behandlung, sodass die Patienten einer von vier Gruppen (Epidyolex[®] 25 mg/kg/Tag, Epidyolex[®] 50 mg/kg/Tag, Placebo 25 mg/kg/Tag ((Dosisvolumen-Äquivalent) oder Placebo 50 mg/kg/Tag (Dosisvolumen-Äquivalent)) in einem Verhältnis von 2:2:1:1 zugeteilt werden. Die beiden Placebo-Gruppen werden für die Wirksamkeitsanalysen zusammengefasst. Der geplante Stichprobenumfang ändert sich nicht. - Klarstellung, dass die Anwendung von oralen mTOR-Inhibitoren und Allgemeinanästhesie während der verblindeten Phase der Studie ausgeschlossen ist. In der OLE-Phase ist die Anwendung gemäß lokaler Zulassung und nach Absprache und Genehmigung durch den medizinischen Berater des Sponsors erlaubt. - Geringfügige Korrekturen und Klarstellungen, darunter: - Klarstellung, dass das explorative Ziel für die OLE-Phase keinen Vergleich von Epidyolex[®] mit Placebo beinhaltet. - Klarstellung, dass die Dosisauswahl auf den zum Zeitpunkt des Studienbeginns verfügbaren Daten basiert. - Klarstellung, dass der Prüfarzt im Falle einer schlechten Verträglichkeit der Erhaltungsdosis des Prüfpräparats oder beim Auftreten eines UE nach Rücksprache mit dem medizinischen Berater des Sponsors eine vorübergehende oder dauerhafte Verringerung der Dosis für den Rest der Erhaltungsphase in Erwägung ziehen kann. Darüber hinaus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		sollte in Fällen, in denen die Kriterien für den Ausschluss durch eine Transaminase-Erhöhung nicht erfüllt oder bestätigt werden, die Dosis des Präparats oder eines begleitenden ASM mit bekannter Hepatotoxizität nach Rücksprache mit dem ärztlichen Berater des Sponsors reduziert werden. - Klarstellung, dass der Prüfarzt den medizinischen Berater des Sponsors kontaktieren muss, um das beste Verfahren bei potenziellen Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln zu besprechen, die während der verblindeten Studienphase und der OLE-Phase der Studie auftreten, wobei Entscheidungen auf der Grundlage der klinischen Symptome und nicht des Plasmaspiegels von ASM getroffen werden. Darüber hinaus wurde klargestellt, dass Dosisreduzierungen der Begleitmedikation mit ASM aus klinischen Gründen nach Diskussion mit dem medizinischen Berater des Sponsors zulässig sind. - Klarstellung, dass nur Patienten, die die verblindete Phase der Studie erfolgreich abgeschlossen haben, an der OLE teilnehmen können. Amendment 6 vom 6.9.2018 (gemäß Anforderungen von GW): - Aktualisierung der primären Analyseverfahren von einem Wilcoxon-Rangsummentest auf eine negativ-binomiale Regressionsanalyse. - Änderung des Wortlauts des primären Endpunkts, da die „prozentuale Änderung“ nicht für die negativ-binomiale Regressionsanalyse verwendet wird. - Ergänzung des Wilcoxon-Rangsummentests als Sensitivitätsanalyse. Soweit erforderlich, werden andere Sensitivitätsanalysen, wo zuvor der Wilcoxon-Rangsummentest benutzt wurde nun auf die negativ-binomiale Regressionsanalyse umgestellt. Amendment 7 vom 23.4.2019 (gemäß Anforderungen von GW): - Änderung des Wortlauts des primären Endpunkts, da die „prozentuale Änderung“ prozentuale Veränderung nicht für die negativ-binomiale Regressionsanalyse verwendet wird. - Anpassung der Hierarchie der Analysen. Die Endpunkte Global Impression of Change (GIC) und die gesamte Krampfanfallsanzahl wurden im Vergleich zu den Endpunkten mit TSC-assoziierten Krampfanfällen als weniger wichtig eingestuft und in der Hierarchie herabgesetzt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> 1. Der Patient war männlich oder weiblich und zwischen 1 und 65 Jahren (einschließlich). 2. Der Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzliche(r) Vertreter waren bereit und in der Lage, eine informierte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Einwilligung/Zustimmung zur Teilnahme an der Studie zu geben. - Der Patient und sein Betreuer waren bereit und in der Lage (nach Meinung des Prüfarztes), alle Anforderungen der Studie (einschließlich eines genauen Tagebuchs und IVRS-Fertigstellung) zu erfüllen. - Gut dokumentierte klinische Vorgeschichte der Epilepsie, die durch die derzeitige Therapie mit Antiepileptika nicht vollständig kontrolliert wurde. - Klinische Diagnose der TSC nach den von der Internationalen Konsensuskonferenz zu tuberöser Sklerose 2012 vereinbarten Kriterien. - Einnahme von einem oder mehreren Antiepileptika in einer Dosis, die vor dem Screening mindestens 4 Wochen lang stabil war. - Alle Medikamente oder Maßnahmen zur Behandlung von Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und jeglicher Neurostimulationsgeräte für Epilepsie) mussten vor dem Screening einen Monat lang stabil gewesen sein, und der Patient musste bereit sein, während der gesamten Studie ein gleichbleibendes Schema einzuhalten. - Der Patient war bereit, alle Faktoren, von denen erwartet wurde, dass sie die Krampfanfälle beeinflussen, stabil zu halten (wie z.B. die Menge des Alkoholkonsums und des Rauchens). - Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzliche(r) Vertreter waren bereit, den zuständigen Behörden zu gestatten, über die Teilnahme an der Studie informiert zu werden, wenn dies nach örtlichem Recht vorgeschrieben ist. - Der Patient und/oder die Eltern/Erziehungsberechtigte(n)/der gesetzliche(r) Vertreter waren bereit, die Benachrichtigung des Hausarztes und des Beraters (falls sie einen haben) über die Teilnahme an der klinischen Studie zu gestatten, falls dies nach örtlichem Recht vorgeschrieben ist. Am Ende der Baseline-Phase mussten die Patienten auch die folgenden Kriterien erfüllen: - Mindestens acht Krampfanfälle in den ersten 28 Tagen der Baseline-Phase, wobei in mindestens drei der vier Wochen mindestens ein Krampfanfall auftrat (zu den Anfällen gehörten: fokalmotorische Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins oder der Wahrnehmung; fokale Anfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins oder der Wahrnehmung; fokale Anfälle, die sich zu generalisierten Krampfanfällen [tonisch-klonisch, tonisch, klonisch oder atonisch] entwickelten, die zählbar waren). - Mindestens 90 % der IVRS-Anrufe mussten während der ersten 28 Tage der Baseline-Phase getätigt worden sein (mindestens 25 Anrufe). <u>Ausschlusskriterien</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Der Patient hatte in der Vergangenheit Pseudo-Krampfanfälle. - Der Patient hatte andere klinisch signifikante instabile Erkrankungen als Epilepsie. - Der Patient hatte in den vier Wochen vor dem Screening oder der Randomisierung andere Erkrankungen als Epilepsie, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Häufigkeit der Krampfanfälle beeinflussen könnten. - Der Patient hatte sich in den vier Wochen vor dem Screening oder der Randomisierung einer Allgemeinanästhesie unterzogen. - Der Patient war in den sechs Monaten vor dem Screening wegen Epilepsie operiert worden. - Der Patient wurde während der verblindeten Phase der Studie für eine Epilepsie-Operation oder einen Eingriff unter Allgemeinanästhesie in Betracht gezogen. - Der Patient hat Felbamat erst seit weniger als einem Jahr vor dem Screening eingenommen. - Der Patient nahm einen oralen mTOR-Inhibitor ein. - Der Patient hatte nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch signifikante, abnorme Laborwerte. - Der Patient hatte eine bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen Cannabinoide oder einen der Hilfsstoffe des Präparates, wie z.B. Sesamöl - Jegliche Vorgeschichte suizidalen Verhaltens oder Suizidgedanken vom Typ 4 oder 5 auf der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) im letzten Monat oder beim Screening. - Der Patient hat zum Zeitpunkt des Screenings oder in den drei Monaten vor dem Screening Cannabis zu Freizeit- oder medizinischen Zwecken konsumiert oder Medikamente auf Cannabinoid-Basis konsumiert und war nicht bereit für die Dauer der Studie darauf zu verzichten. - Der Patient wies ein Tumorwachstum auf, das, nach Ansicht des Prüfarztes, den primären Endpunkt beeinträchtigen könnte. - Nach Ansicht des Prüfarztes wies der Patient im Rahmen des Screenings oder der Randomisierung klinisch signifikante Anomalien im Elektrokardiogramm (EKG), oder andere kardiovaskuläre Erkrankungen auf, die die Fähigkeit zum Ablesen eines EKG beeinträchtigen könnten. - Der Patient hatte bei der Screening-Visite (Tag -35) oder bei der Randomisierungs-Visite (Tag 1) eine signifikante Beeinträchtigung der Leberfunktion, die als eine der folgenden definiert wurde: - Serum-ALT oder AST $> 5 \times \text{ULN}$. - Gesamtbilirubin* $\geq 2 \times \text{ULN}$ oder INR $> 1,5$ (*Gesamtbilirubin $\geq 2 \times \text{ULN}$-Ausschluss galt nicht für Patienten, bei denen die Gilbert-Krankheit diagnostiziert wurde).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		iii) Serum-ALT oder AST $\geq 3 \times$ ULN mit Vorhandensein von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Empfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag und/oder Eosinophilie ($> 5\%$). <i>Dieses Kriterium konnte erst nach Vorliegen der Laborergebnisse bestätigt werden.</i> 13. Gebärfähige Frauen oder Männer mit gebärfähiger Partnerin, außer bei Bereitschaft, dass sie oder ihre Partner(innen) während der Studie und weitere drei Monate danach eine hochwirksame Verhütungsmethode (z.B. hormonale Kontrazeptiva, Intrauterinpessare/ Hormonabgabesysteme, bilateraler Tubenverschluss, Partner mit Vasektomie, sexuelle Abstinenz) anwenden. 14. Patientinnen, die während des Studienverlaufs oder in den weiteren drei Monaten danach schwanger wurden (positiver Schwangerschaftstest), stillten oder eine Schwangerschaft planten. 15. Patienten, die weniger als 12 Wochen vor dem Screening ein klinisches Prüfpräparat erhalten haben. 16. Patienten mit einer anderen signifikanten Krankheit oder Störung, die nach Ansicht des Prüfarztes entweder den Patienten aufgrund der Teilnahme an der klinischen Studie gefährdet, das Ergebnis der klinischen Studie beeinflusst oder die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der klinischen Studie beeinträchtigen könnte. 17. Alle nach einer körperlichen Untersuchung des Patienten festgestellten Anomalien, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten bei einer Teilnahme an der Studie gefährden würden. 18. Der Patient hatte in den letzten 12 Wochen Blut gespendet und war nicht bereit, während der Studie auf eine Blutspende zu verzichten. 19. Patient war zuvor bereits in diese Studie randomisiert worden. 20. Der Patient hatte eine bekannte oder vermutete Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch. 21. Der Patient hatte geplant, während der Studie das Land/ den Staat zu verlassen, es sei denn, der Patient verfügte über eine Bestätigung, dass das klinische Prüfpräparat auch im Zielland/-staat erlaubt ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt wurden an 46 Standorten 255 Patienten gescreent und an 44 Standorten 224 Patienten in die Studie randomisiert. Von den 224 Patienten wurden 112 (50,0 %) in den USA, 61 (27,2 %) in Polen, 24 (10,7 %) in Australien, 11 (4,9 %) in Spanien, 9 (4,0 %) in den Niederlanden und 7 (3,1 %) in Großbritannien randomisiert. Insgesamt schlossen 201 Patienten (89,7 %) die Studie ab und 199 Patienten (88,8 %) nahmen an der OLE-Phase der Studie teil.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	Nach einer 28-tägigen Baseline-Phase wurden die geeigneten Patienten an Tag 1 der Studie zu einer der 4 Behandlungsarme im Verhältnis 2:2:1:1. randomisiert (25 oder 50 mg/kg/Tag Epidyolex[®] oder das entsprechende Volumen Placebo). Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Altersgruppen (1 bis 6 Jahre, 7 bis 11 Jahre, 12 bis 17 Jahre und 18 bis 65 Jahre). Die Placebo-Gruppen wurden für die Wirksamkeitsanalysen gepoolt. Die Dosistitration erfolgte schrittweise über 9 Tage (auf 25 mg/kg/Tag) bzw. über 29 Tage (auf 50 mg/kg/Tag). Anschließend wurde die Dosis für 12 Wochen aufrechterhalten (Erhaltungszeitraum). Daraus ergibt sich ein Behandlungszeitraum von 16 Wochen. Die randomisierten Patienten wurden gewogen und das täglich einzunehmende Volumen der klinischen Prüfmedikation für den Titrationszeitraum und für den weiteren Verlauf der Studie wurden berechnet und dem Patienten/der Betreuungsperson ausgehändigt. Wenn während der Titrationsphase zu irgendeinem Zeitpunkt ein unerwünschtes Ereignis (UE) auftritt, sollte die Dosierung zunächst nach Ermessen des Prüfarztes ausgesetzt oder geändert werden, bis das Ereignis abgeklungen ist. 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. Patienten, die nicht in der Lage waren, das klinische Prüfpräparat oral einzunehmen und eine Gastrostomiesonde oder eine nasogastrische Sonde hatten, konnten diese nach Besprechung und Genehmigung mit dem medizinischen Betreuer des Sponsors zur Einnahme benutzen. Während des Erhaltungszeitraums sollten die Patienten ein stabiles Dosierungsschema in der Zieldosisstufe beibehalten. Wenn diese Dosis schlecht vertragen wurde oder ein UE auftrat, konnte der Prüfer nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor eine vorübergehende oder dauerhafte Reduzierung der Dosis für den Rest des Erhaltungszeitraums in Betracht ziehen. Es wurde empfohlen, dass die Tagesdosis bei Patienten mit schlechter Verträglichkeit alle sieben Tage um 10 mg/kg reduziert wird, es sei denn, nach Ansicht des Prüfarztes sind kleinere, größere oder schnellere Dosisreduzierungen klinisch nötig. Wenn möglich, sollte der Patient ermutigt werden, zur Zieldosis zurückzukehren. Jeder Patient erhielt die erste Dosis des klinischen Prüfpräparats an Tag 1 und die letzte Erhaltungsdosis am Tag 113 ('End of Treatment'-Besuch) oder am Tag des vorzeitigen Ausscheidens. Bei Patienten, die am Tag 113 nicht in die OLE-Studie eintraten oder die Behandlung vorzeitig abbrachen, wurde die Dosis schrittweise (10 % pro Tag) über einen Zeitraum von 10 Tagen reduziert (es sei denn, eine weitere Verabreichung war aufgrund von UE nicht möglich).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	Primär Endpunkt Untersuchung der Wirksamkeit von Epidyolex® als antiepileptische Begleittherapie im Vergleich zu Placebo im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Hinblick auf die Veränderung der Gesamthäufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle während des Behandlungszeitraums gegenüber der Baseline-Phase. TSC-assoziierte Krampfanfälle umfassen fokale motorische Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins oder der Wahrnehmung (Typ 1, fokal motorisch); fokale Anfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins oder der Wahrnehmung (Typ 2, fokal); fokale Anfälle, die sich zu bilateralen generalisierten konvulsiven Anfällen entwickeln (Typ 3, fokal) und generalisierte Anfälle (tonisch-klonisch, tonisch, klonisch oder atonisch), die zählbar sind. Sekundäre Endpunkte <u>Sekundäre Schlüsselendpunkte</u> - Anzahl der Responder (Patienten mit einer mit einer Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle um $\geq 50\%$). - Veränderung des Gesamteindrucks des Betreuers zur Veränderung (CGIC, Caregiver Global Impression of Change) oder des Gesamteindrucks des Patienten zur Veränderung (SGIC, Subject Global Impression of Change). - Veränderung der Gesamtzahl der Krampfanfälle. <u>Weitere sekundäre Endpunkte</u> Antiepileptische Wirksamkeitsmessungen: - Anzahl der Responder (Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100%). - Untersuchung der Veränderung der Häufigkeit TSC-assoziiierter 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 $>75\%$ - Veränderung der Anzahl der Tage ohne TSC-assoziierte Krampfanfälle. - Veränderung der Anzahl ``anderer Anfälle`` (Absencen, myoklonische, fokalsensorische und infantile/epileptische Spasmen). Wachstum und Entwicklung (bei Patienten unter 18 Jahren): - Veränderung des Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) -Spiegels im Serum. - Veränderungen in den Tanner-Stadien für Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren (einschließlich). Lebensqualität: - Veränderung der Lebensqualität bei Epilepsie im Kindesalter (QOLCE, Quality of Life in Childhood Epilepsy; Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren) oder der Lebensqualität bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Epilepsie (QOLIE-31-P, Quality of Life in Epilepsy; Patienten über 19 Jahren). - Veränderung im globalen Eindruck der Veränderung des Arztes (PGIC, Physician Global Impression of Change). Sicherheit und Verträglichkeit: - UE - Klinische Laborparameter - 12-Kanal-EKG - Körperliche Untersuchungen - Vitalparameter - C-SSRS (19+ Jahre) oder C-SSRS Children's (6-18 Jahre) - Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund von Epilepsie - Missbrauchspotenzial - Auswirkungen auf den Menstruationszyklus (bei Frauen) <u>Explorative Endpunkte</u> Antiepileptische Wirksamkeitsmessungen: - Veränderung im zusammengesetzten Wert für fokale Krampfanfälle (Häufigkeit × Schweregrad) - Veränderung in der Häufigkeit einzelner Krampfanfallstypen - Veränderung in der Verwendung von Notfallmedikation - Veränderung in der Häufigkeit von Status-epilepticus-Episoden (konvulsiv und nicht-konvulsiv) - Veränderung im globalen Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Krampfanfälle (SGIC-SD/CGIC-SD) - Zeit zur Baseline der Häufigkeit der TSC-assoziierten Krampfanfälle (Anzahl der gemeldeten Tage im IVRS, die es dauert, bis die kumulative Anzahl der TSC-assoziierten Krampfanfälle größer oder gleich der Anzahl der Anfälle (pro 28 Tage) ist, die während der Baseline-Phase aufgetreten sind) TAND - Veränderung in den Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, zweite Edition (Vineland-II) - Veränderung in den Welcher-Skalen (Vorschule, Grundschule, Kinder, Erwachsene) - Veränderung in Achenbach-Verhaltens-Checkliste für Kinder (CBCL, Achenbach Child Behavior Checklists) und Erwachsene (ABCL, Adult Behavior Checklist) - Veränderung im Score des Fragebogens zur sozialen Kommunikation (SCQ, Social Communication Questionnaire) PK - Die Plasmakonzentrationen von CBD und seinen Hauptmetaboliten werden nach Zeitfenster nach einmaliger und mehrfacher Verabreichung von Epidyolex[®] zusammengefasst. Sofern möglich, wird die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC_{0-t}, Area under the curve)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		vom Zeitpunkt Null bis zum letzten messbaren Zeitpunkt berechnet. - Sofern verfügbar, Plasmakonzentration von gleichzeitig eingenommenen ASM vor und nach Behandlung mit Epidyolex[®] Erhebung Behandlungszeitraum (Titration- + Erhaltungszeitraum): 16 Wochen Nachbeobachtung der Sicherheit bis 4 Wochen nach Behandlungsende <u>Visite 1 (Tag –35, Screening):</u> Patienten, die alle Einschluss- und keines der Ausschlusskriterien erfüllen wird eine eindeutige Patientennummer zugewiesen. Nach der Screening-Visite übermitteln die Prüfer die dokumentierte Anfallsgeschichte des Patienten zur Überprüfung der Anfallsarten direkt an das Epilepsy Study Consortium (ESC). Das ESC kann den Prüfarzt um zusätzliche Informationen bitten, um die Entscheidung zu unterstützen. Das ESC übermittelt eine schriftliche Bestätigung direkt an den Prüfer. Außerdem werden folgende Untersuchungen durchgeführt: - Informierte Einwilligung/Zustimmung - Demografische Erfassung - Vollständige medizinische Vorgeschichte (einschließlich Informationen über Krampfanfälle seit Diagnose und alle zuvor eingenommenen ASM) - Überprüfung der Begleitmedikation (einschließlich ASM) - Körperliche Untersuchung - Erfassung der Vitalparameter - Posturaler Blutdruck - Entnahme klinischer Laborproben (Blut und Urin) für: Hämatologie, Biochemie, Urinanalyse, Urin/Serum THC Screening, Urin/ Serum Schwangerschaftstest (wenn nötig), TSC1 und TSC2 Mutationsstatus (falls unbekannt), wenn der Patient/Elternteil(e)/gesetzliche Vertreter seine Zustimmung erteilt - EKG - Suizidalität <u>Visite 2 (Tag –28, Baseline)</u> Nach der schriftlichen Bestätigung der Anfallsklassifizierung durch den ESC nehmen die Patienten an einer Baseline-Visite teil, bevor sie den 28-tägigen Beobachtungszeitraum beginnen. Die Anwesenheit des Patienten ist vorzuziehen, falls dies jedoch nicht möglich ist, kann die primäre Betreuungsperson allein teilnehmen, vorausgesetzt, diese Betreuungsperson (nicht der Patient) ist für die Identifizierung der Krampfanfälle, die Nutzung des IVRS und das Ausfüllen des Papiertagebuchs verantwortlich. Der Prüfarzt untersucht und instruiert den Patienten oder dessen Betreuer, um

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die zu erwartenden Anfallsarten des Patienten zu identifizieren. Außerdem wird Folgendes durchgeführt: - Überprüfung der Begleitmedikation (einschließlich ASM) - Überprüfung von UE - Überprüfung epilepsiebedingter Krankenhausaufenthalte - IVRS-Schulung - Ausgabe eines Patiententagebuchs, sowie Schulung <u>Visite 3 (Tag 1, Randomisierung)</u> Nach der 28-tägigen Baseline-Phase wird der Prüfarzt die tägliche Anzahl der Anfälle des Patienten anhand der IVRS-Daten bewerten. Patienten, die weiterhin alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllen, werden randomisiert. Die Patienten erhalten dann während der 16-wöchigen Behandlungsdauer alle 14 bis 28 Tage ausreichend klinisches Prüfpräparat, wie vom IVRS zugewiesen. Vor der Einnahme der ersten Dosis des klinischen Prüfpräparats in der Klinik werden die folgenden Untersuchungen durchgeführt: - Überprüfung der Begleitmedikation (einschließlich ASM) - Überprüfung von UE - Überprüfung epilepsiebedingter Krankenhausaufenthalte - Körperliche Untersuchung - Tanner Stadieneinteilung (falls zutreffend) - Einzelheiten zur Menstruation (bei Frauen) - EKG (einschließlich Baseline vor der Dosis und +4 Stunden [±30 Minuten] nach der ersten Dosis) - Vitalparameter - Posturaler Blutdruck - Suizidalität - SGIC-SD oder CGIC-SD - Vineland-II - Wechsler Tests - CBCL oder ABCL - SCQ - QOLCE oder QOLIE-31-P - CGIC oder SGIC - PGIC - Entnahme klinischer Laborproben (Blut und Urin) für: Hämatologie, Biochemie, Urinanalyse, Urin/Serum THC Screening, Urin/ Serum Schwangerschaftstest (wenn nötig), Serum IGF-1, PK (nur bei Patienten über 20 kg), Konzentration der ASM - Überprüfung von IVRS und Papiertagebuch - Abgabe des klinischen Prüfpräparates <u>Visite 4-10 (Behandlungszeitraum)</u> Klinische Visiten finden an Tag 15, Tag 29, Tag 43, Tag 57 und Tag 85 sowie am Tag 71 telefonisch statt. Zusätzliche Sicherheitstelefonate werden alle zwei Tage während der Titrationsphase und eine Woche nach Beendigung der Phase durchgeführt. Wenn der Anruf auf ein Wochenende fällt, ist es zulässig, den Anruf auf den Freitag vor oder den Montag nach dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wochenende zu terminieren. Die Untersuchungen, welche im Rahmen von Visite 3 durchgeführt wurden, werden mit Ausnahmen in den Visiten innerhalb des Behandlungszeitraums erneut durchgeführt, davon ausgenommen sind: Tanner-Studieneinteilung, Einzelheiten zur Menstruation, SGIC-SD/CGIC-SD, Vineland-II, Wechsler Tests, CBCL/ABCL, SCQ, QOLCE/QOLIE-31-P, CGIC/SGIC, PGIC und Serum-IGF-1. Zusätzlich wird das klinische Prüfpräparat gesammelt und die Einhaltung der Vorschriften überwacht. <u>Visite 10 (Tag 113, Ende der Behandlung/ Abbruchs-Visite)</u> Diese Visite findet 112 Tage nach Visite 3 (Randomisierung) oder früher statt, wenn der Patient aus der Studie ausscheidet. Alle Untersuchungen, welche auch in Visite 3 durchgeführt wurden werden wiederholt. Der Prüfarzt muss die Einhaltung des Dosierungsschemas durch Auswertung des Tagebuchs und der IVRS-Daten des Patienten überprüfen. Die Anwesenheit des Patienten bei der Visite muss festgehalten und die Ergebnisse der Visite bestätigt werden. Das gesamte (benutzte und unbenutzte) klinische Prüfpräparat wird eingesammelt, und die zurückgegebenen klinischen Prüfpräparate sollen mit dem Verbrauch verglichen werden. Bei Patienten ab 12 Jahren, die nicht in die Ausschleichphase eintreten, wird der geschulte Prüfarzt oder Studienkoordinator die Studiendokumentation zur Medikamenteneinnahme und Verhaltenserhebung in Form eines Interviews mit dem Patienten/Pflegepersonal beenden. Bei Patienten, die vorzeitig aus der Studie aussteigen, wird das IVRS kontaktiert, um den Ausstieg aus der Studie zu bestätigen. Bei Patienten, die die Studie abbrechen, sollte die Dosis des klinischen Prüfpräparats schrittweise (10 % pro Tag) über einen Zeitraum von 10 Tagen reduziert werden, und zwar ab dem Zeitpunkt der Entscheidung zum Abbruch der Studie. In einigen Fällen kann eine Dosisreduzierung des klinische Prüfpräparats nicht ratsam sein (z. B. wenn eine weitere Einnahme aufgrund einer unerwünschten Wirkung nicht möglich ist). Die Entscheidung darüber, ob das klinische Prüfpräparat ausgeschlichen werden soll oder nicht, liegt im klinischen Ermessen des Prüfarztes. Patienten, die alle geplanten Studienbesuche absolviert haben, wird die Möglichkeit geboten, an einer OLE teilzunehmen. Die Teilnahme erfolgt am selben Tag wie die Visite 10 (Tag 113). Patienten, die bei diesem Besuch nicht an der OLE teilnehmen, erhalten einen 10-Tage-Vorrat an klinischen Prüfpräparat (falls erforderlich) und Anweisungen zur Dosisreduzierung, wobei IVRS und Informationen im Papiertagebuch weiterhin aufgezeichnet werden. <u>Visite 11 (Tag 123, Ende der Ausschleichphase)</u> Dieser Besuch ist nur für Patienten erforderlich, die am Tag der Visite 10 nicht in die OLE eintreten oder die das klinische Prüfpräparat vorzeitig absetzen und ausschleichen. Für Patienten, die die Studie abschließen, aber nicht an der OLE teilnehmen, sollte Visite 11 10 Tage nach Visite 10 erfolgen. Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchungen werden wie zu den Visiten innerhalb des Behandlungszeitraums durchgeführt. Bei Patienten ab 12 Jahren wird der geschulte Prüfarzt oder Studienkoordinator die Studiendokumentation zur Medikamenteneinnahme und Verhaltenserhebung in Form eines Interviews mit dem Patienten/Pflegepersonal beenden. Der Prüfarzt muss die Einhaltung des Dosierungsschemas durch Auswertung des Tagebuchs und der IVRS-Daten des Patienten überprüfen. Die Anwesenheit des Patienten bei der Visite muss festgehalten werden. Das gesamte (benutzte und unbenutzte) klinische Prüfpräparat wird eingesammelt, und die zurückgegebenen klinischen Prüfpräparate sollen mit dem Verbrauch verglichen werden. Die Patienten-Tagebücher werden eingesammelt. Nach Visite 11 (oder dem Datum der letzten Dosierung) sollte das IVRS-Anfallstagebuch nur noch einmal ausgefüllt werden. <u>Visite 12 (Tag 151, Sicherheits-Nachkontrolle)</u> Dieser Besuch ist für Patienten erforderlich, die nicht an der OLE teilnehmen oder vorzeitig aus der Studie ausscheiden. Dieser Besuch sollte vier Wochen nach Visite 11 oder dem Datum der letzten Einnahme erfolgen und kann telefonisch durchgeführt werden. Die folgenden Aspekte werden untersucht: Begleitmedikation (einschließlich ASM), epilepsiebedingte Krankenhausaufenthalte und UE. <u>PK</u> Die Blutprobenentnahme für die PK-Analyse von CBD und seinen Hauptmetaboliten wird bei Patienten mit einem Gewicht von mehr als 20 kg zu den Visiten 3 und 10 entnommen. Die Blutproben werden wie folgt entnommen: - Eine Probe vor der Verabreichung (d. h. vor der Verabreichung des klinischen Prüfpräparats). - Eine Probe zwischen 2 und 3 Stunden nach der Verabreichung. - Eine Probe zwischen 4 und 6 Stunden nach der Verabreichung. - Eine Probe zwischen 8 und 10 Stunden nach der Verabreichung (nur bei Patienten ≤ 18 Jahre). Die Blutproben für die Analyse der Plasmakonzentrationen der gleichzeitig verabreichten ASM werden idealerweise vor der Dosis des klinischen Prüfpräparats zu Visite 3, 5, 7, 9 und 10 entnommen. Zusätzliche Blutproben können zur ASM-Überwachung entnommen werden, wenn ein Verdacht auf Veränderungen der ASM-Spiegel besteht, mit dem Ziel die ASM-Plasmaspiegel innerhalb des therapeutischen Bereichs des Patienten zu halten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Amendment 6 vom 06.09.2018

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	Änderung der primären Analysen und einiger Sensitivitätsanalysen 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 Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom weisen darauf hin, dass Krampfanfallzählungen 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 im Behandlungszeitraum 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	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In der Studie war geplant, 210 Patienten zu randomisieren. Es wurde angenommen, dass Patienten in der Placebo-Gruppe eine mittlere Reduktion der Anfallshäufigkeit um 15 % (im Vergleich zur Baseline-Phase) erfahren würden, Patienten, die Epidyolex® erhalten, eine Reduktion um mindestens 50 % der Anfälle und eine gemeinsame Standardabweichung (SD) von 60 % erfahren würden. Daher würde eine Stichprobengröße von 70 Patienten pro Gruppe ausreichen, um einen Unterschied im Ansprechen mit einer Power von 90 % zu erkennen. Dieser Test basierte auf einem 2-seitigen nicht-parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für kontinuierliche Ansprechdaten mit einem Signifikanzniveau von 5 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen waren nicht geplant. Alle Patienten hatten das Recht, die Behandlung zu jedem beliebigen Zeitpunkt abubrechen. Bei Patienten, die ihre Einwilligung zurückzogen und die Studie abbrachen, wurden alle angegebenen Gründe vollständig ausgewertet und in der Quelledokumentation und im CRF entsprechend vermerkt. Wurde der Patient aufgrund eines UE aus der Studie ausgeschlossen, so wurde dieses UE als Grund für den Ausschluss angegeben. Der Prüfer konnte jeden Patienten jederzeit aus der Studie ausschließen, wenn dies medizinisch notwendig war. Darüber hinaus <u>musste</u> jeder Patient, der eines der folgenden Kriterien erfüllte aus der Studie ausgeschlossen werden: - Verwaltungsentscheidung durch den Prüfarzt, Sponsor oder eine Regulationsbehörde. - Schwangerschaft. - Protokollabweichung, von der angenommen wurde, dass sie möglicherweise die Sicherheit des Patienten beeinträchtigt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Rücknahme der Einwilligung/Zustimmung des Patienten oder des gesetzlichen Vertreters. - Versäumen der Nachuntersuchung. - Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3 ULN (Upper Limit of Normal) mit dem Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Empfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag und/oder Eosinophilie (> 5%). - ALT oder AST > 8 x ULN. - ALT oder AST > 5 x ULN seit mehr als 2 Wochen. - ALT oder AST > 3 x ULN und Gesamtbilirubin > 2 x ULN oder International Normalized Ratio [INR] > 1,5. Hinweis: Vor einem Ausschluss aufgrund oben erwähnter Transaminase-Erhöhen konnte der Prüfarzt die Transaminase-Erhöhen durch Wiederholung der folgenden Labortests innerhalb von 24 bis 48 Stunden bestätigen: ALT, AST, TBL, INR, %-Anteil Eosinophile, Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) und alkalische Phosphatase (ALP). Sollten sich die oben genannten Transaminase-Erhöhenkriterien bestätigen, musste der Patient aus der Studie genommen werden. In Fällen, in denen die Kriterien für den Entzug aufgrund einer Transaminase-Erhöhen nicht erfüllt oder bestätigt wurden, hätte die Dosis des Prüfpräparates oder eines begleitenden Antiepileptikums mit bekannter Hepatotoxizität nach Rücksprache mit dem medizinischen Berater des Sponsors reduziert werden müssen. Der Patient <u>konnte</u> aufgrund eines der folgenden Kriterien aus der Studie ausgeschlossen werden: - Sie erfüllten die Zulassungskriterien nicht. - Nichteinhaltung durch den Patienten. - UE (einschließlich klinisch signifikanter Laborergebnisse), die nach Einschätzung des Prüfarztes die weitere sichere Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigt hätten. - Suizidgedanken oder Suizidverhalten vom Typ 4 oder 5 während der Behandlungszeit, bewertet anhand der C-SSRS. - Jeglicher Hinweis auf Drogenmissbrauch. - Allgemeinanästhesie. - Hinzufügen eines neuen ASM.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit dem IVRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden mittels IVRS zu 25 oder 50 mg/kg/Tag Epidyolex [®] oder dem entsprechenden Volumen Placebo im Verhältnis 2:2:1:1 stratifiziert nach Altersgruppe (1–6 Jahre, 7–11 Jahre, 12–17 Jahre, 18–65 Jahre) zugeteilt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 mit dem IVRS. Mit dem IVRS wurde jedem Patienten bei der ersten Visite eine eindeutige Nummer zugeordnet. Nach Bestätigung der Eignung bei Visite 3 wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip auf 25 mg/kg/Tag, 50 mg/kg/Tag oder Placebo über das IVRS zugeteilt. Das IVRS identifizierte bei jeder Visite die an den Patienten abzugebende Packungsnummer anhand der in der Randomisierungsliste zugeordneten Behandlung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuordnung des klinischen Prüfpräparats zur Patientennummer erfolgte nach einer Randomisierungsliste, die von einem unabhängigen Statistiker erstellt wurde. Die Randomisierungsliste wurde zentral aufbewahrt und nicht an andere Beteiligte der Studie weitergegeben, bis die Datenbank gesperrt und die Entblindung durch das zuständige Personal des Sponsors genehmigt wurde. Die Zuteilung der Patienten erfolgte über das IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Sowohl die Probanden/Patienten als auch die Personen, die die Behandlung/Intervention durchführten, und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Die Identität des dem jeweiligen Patienten zugeordneten klinischen Prüfpräparats war im IVRS hinterlegt. Die Behandlungszuweisung eines Patienten durfte nur dann entblindet werden, wenn die Kenntnis der Behandlung für eine Entscheidung über die medizinische Versorgung des Patienten unerlässlich war. Eine Entblindung aus einem anderen Grund wurde als Abweichung vom Prüfplan betrachtet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das klinische Prüfpräparat Epidyolex [®] wurde als orale Lösung in den Konzentrationen 0 mg/ml CBD (Placebo) oder 100 mg/ml CBD 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	Statistische Hypothesentests wurden für den primären Endpunkt und, falls geeignet, für andere Endpunkte durchgeführt. Für jeden Endpunkt, einschließlich des primären Endpunkts, wurden nach Dosis zwei Vergleiche gegen Placebo angestellt (25 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo und 50 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo). Außerdem wurden drei sekundäre Schlüsselendpunkte definiert. Der primäre Endpunkt und die sekundären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																											
		Schlüsselpunkte wurden mit Hilfe eines hierarchischen Gatekeeping-Verfahrens auf Typ-I-Fehler kontrolliert. Dabei wurde folgende Hierarchie für die Analyse angewendet: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Test</th><th>Endpunkt</th><th>Behandlungs-Vergleich</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td><td>Primärer Endpunkt</td><td>25 mg/kg/Tag Epidyolex[®] vs. Placebo</td></tr> <tr> <td>2</td><td>Erster sekundärer Schlüsselpunkt</td><td>25 mg/kg/Tag Epidyolex[®] vs. Placebo</td></tr> <tr> <td>3</td><td>Primärer Endpunkt</td><td>50 mg/kg/Tag Epidyolex[®] vs. Placebo</td></tr> <tr> <td>4</td><td>Erster sekundärer Schlüsselpunkt</td><td>50 mg/kg/Tag Epidyolex[®] vs. Placebo</td></tr> <tr> <td>5</td><td>Zweiter sekundärer Schlüsselpunkt</td><td>25 mg/kg/Tag Epidyolex[®] vs. Placebo</td></tr> <tr> <td>6</td><td>Dritter sekundärer Schlüsselpunkt</td><td>25 mg/kg/Tag Epidyolex[®] vs. Placebo</td></tr> <tr> <td>7</td><td>Zweiter sekundärer Schlüsselpunkt</td><td>50 mg/kg/Tag Epidyolex[®] vs. Placebo</td></tr> <tr> <td>8</td><td>Dritter sekundärer Schlüsselpunkt</td><td>50 mg/kg/Tag Epidyolex[®] vs. Placebo</td></tr> </tbody> </table> Die Nullhypothese eines Endpunkts musste ab 0,05 (2-seitig) verworfen werden, um die Hypothese des nachfolgenden Endpunkts zu testen. Wenn eine Null-Hypothese nicht abgelehnt wurde, wurde der Test abgebrochen und alle nachfolgenden Analysen wurden als statistisch nicht signifikant festgelegt. Folglich wurde der Vergleich von 25 mg/kg/Tag Epidyolex[®] und Placebo zuerst getestet und nur wenn der Unterschied statistisch signifikant war (Signifikanzniveau 5 %), wurde der Vergleich von 50 mg/kg/Tag mit Placebo durchgeführt. Das Intention-to-Treat (ITT)-Analyseset ist das primäre Analyseset für alle Wirksamkeits-Endpunkte. Das ITT-Analyseset besteht aus allen Patienten, die in der Studie randomisiert, mindestens eine Dosis des klinischen Prüfpräparats erhalten haben und über Daten zur Wirksamkeit nach der Baseline-Phase verfügten. Zusätzlich wurden weitere Analysen für die primären und die sekundären Schlüsselpunkte mit dem Per-Protokoll (PP)-Analyseset durchgeführt. Das PP-Analyseset umfasst alle Patienten, die die Studie, ohne dass Protokollabweichungen, die die Bewertung der Wirksamkeit beeinträchtigen könnten, abgeschlossen haben. Alle statistischen Tests waren 2-seitig und verwendeten ein Signifikanzniveau von 5 %. Die Annahmen der Normalität und Homogenität der Varianz für Endpunkte, die mit parametrischen Tests analysiert wurden, wurden bei Bedarf durch Untersuchung von Residuenplots, sowie der Berechnung von zusammenfassenden Statistiken für die Normalität unter Verwendung des statistischen Tests nach Shapiro-Wilk untersucht. Wurden die die Annahmen nicht erfüllt sind, wurden alternative	Test	Endpunkt	Behandlungs-Vergleich	1	Primärer Endpunkt	25 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo	2	Erster sekundärer Schlüsselpunkt	25 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo	3	Primärer Endpunkt	50 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo	4	Erster sekundärer Schlüsselpunkt	50 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo	5	Zweiter sekundärer Schlüsselpunkt	25 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo	6	Dritter sekundärer Schlüsselpunkt	25 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo	7	Zweiter sekundärer Schlüsselpunkt	50 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo	8	Dritter sekundärer Schlüsselpunkt	50 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo
Test	Endpunkt	Behandlungs-Vergleich																											
1	Primärer Endpunkt	25 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo																											
2	Erster sekundärer Schlüsselpunkt	25 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo																											
3	Primärer Endpunkt	50 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo																											
4	Erster sekundärer Schlüsselpunkt	50 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo																											
5	Zweiter sekundärer Schlüsselpunkt	25 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo																											
6	Dritter sekundärer Schlüsselpunkt	25 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo																											
7	Zweiter sekundärer Schlüsselpunkt	50 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo																											
8	Dritter sekundärer Schlüsselpunkt	50 mg/kg/Tag Epidyolex [®] vs. Placebo																											

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht-parametrische Verfahren verwendet. In diesem Fall wurden die ursprünglichen parametrischen Tests als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Primärer Endpunkt Der primäre Endpunkt (Veränderung der Anzahl der TSC-assoziierten Krampfanfälle während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Baseline-Phase bei Patienten, die Epidyolex[®] einnehmen, im Vergleich zu Placebo) wurde mithilfe eines negativ-binomialen Regressionsmodells ausgewertet. Die Häufigkeit von TSC-assoziierten Krampfanfällen und die prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der Krampfanfallshäufigkeit wurden anhand von zusammenfassenden Statistiken dargestellt. Die Häufigkeit bezog sich auf einen 28-Tage-Durchschnitt. Ein Modell mit gemischten Effekten und wiederholten Messungen wurde durchgeführt, welches die beobachtete Anzahl der TSC-assoziierten Krampfanfälle in der Baseline-Phase und des Behandlungszeitraums in allgemeine lineare Modelle unter Verwendung der negativen Binomialverteilung implementierte. Das Modell enthielt die stratifizierten Altersgruppen (1–6 Jahre, 7–11 Jahre und 18–65 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. Die Zeitvariable entspricht einem Indikator für die Baseline-Phase und die Behandlungszeitraum. Zudem wurden folgende Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt durchgeführt: - Die Analyse des primären Endpunkts wurde unter Verwendung des PP-Analysesets wiederholt. - Wilcoxon-Rangsummentest, um die prozentuale Veränderung der TSC-assoziierten Anfallshäufigkeit in der Behandlungs-Phase gegenüber der Baseline-Phase darzustellen. Eine Schätzung der medianen Unterschiede zwischen den einzelnen Epidyolex[®]-Armen und Placebo sowie Berechnung der geschätzten 95%-Konfidenzintervalle (KI) werden nach dem Hodges-Lehmann-Ansatz berechnet. - ANCOVA zur prozentualen Veränderung der TSC-assoziierten Anfallshäufigkeit während des Behandlungszeitraums. - ANCOVA der logarithmierten TSC-assoziierten Anfallshäufigkeit während des Behandlungszeitraums. - ANCOVA zur prozentualen Veränderung der TSC-assoziierten Anfallshäufigkeit während des Behandlungszeitraums gegenüber dem Ausgangswert, einschließlich des Ausgangswertes und der stratifizierten Altersgruppe als Ko-Varianzen und des Behandlungsarms als fester Faktor. - Die Analyse des primären Endpunkts wird mit dem Erhaltungszeitraum und der Titrationsphase anstelle des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungszeitraums wiederholt. In diese Analyse werden nur Patienten einbezogen, für die mindestens 7 Tage mit Anfallsdaten innerhalb des Erhaltungszeitraums vorliegen. - Wiederholung der primären Endpunktanalyse unter Verwendung des ungünstigsten Falles der vorwärts übertragenen letzten Beobachtung (LOCF, Last observation carried forward), der rückwärts übertragenen nächsten Beobachtung (NOCB, Next observation carried backward) und des Mittelwerts aus den nicht fehlenden Daten für jeden Patienten zur Imputation fehlender Daten, die sich aus nicht gemeldeten Tagen während des Behandlungszeitraums im IVRS ergeben. - Wiederholung der Analyse des primären Endpunkts unter Verwendung der multiplen Imputation (MI, Multiple imputation) zur Imputation der Daten unter der Annahme "Missing Not at Random" (MNAR). Fehlende Daten in dieser Studie könnten möglicherweise auf den Mechanismus von MNAR zurückgehen. Daher ist eine Sensitivitätsanalyse erforderlich, um die potenziellen Auswirkungen fehlender Daten im Rahmen des Mechanismus von MNAR auf die geschätzten Ergebnisse für den primären Endpunkt abzuschätzen. Sekundäre Endpunkte <u>Sekundäre Schlüsselendpunkte</u> Die Analysen zu den sekundären Endpunkten wurden mit dem ITT-Analyseset durchgeführt und mit dem PP-Analyseset wiederholt. Sensitivitätsanalysen wurden mit dem ITT-Analyseset durchgeführt, wobei die Analysen mit den Daten des Erhaltungszeitraums, der Titrationsphase und zusammengefassten Wochen aus dem Erhaltungszeitraum (Woche 1 bis 4, Woche 5 bis 8 und Woche 9 bis 12) wiederholt wurden. Der erste sekundäre Schlüsselendpunkt ist der Anteil der Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, definiert als Patienten mit einer Reduktion der TSC-assoziierten Anfallshäufigkeit um $\geq 50\%$ gegenüber der Baseline-Phase während des Behandlungszeitraums. Der Anteil der Patienten, die auf die Behandlung ansprechen und die Studie nicht während der Behandlungsphase abgebrochen haben wird nach Behandlungsarm zusammengefasst und mit einem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test stratifiziert nach Altersgruppen analysiert. Der zweite sekundäre Schlüsselendpunkt betrachtet die S/CGIC-Scores. Die Scores am Ende der Behandlung und bei der letzten Visite (falls anders als am Ende der Behandlung) wurde mittels ordinaler logistischer Regression analysiert. Es wurde eine proportionale Odds-Modellierung unter Einbeziehung des Behandlungsarms als Faktor durchgeführt. Die bei der letzten Visite durchgeführte Analyse wurde als primäre Analyse für diesen Endpunkt betrachtet, während die Analyse am Ende der Behandlung als Sensitivitätsanalyse betrachtet wurde. Sollte die Proportionalitätsannahme nicht zutreffen, also wenn der p-Wert für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		den Score-Test auf proportionalen Odds-Annahme $< 0,05$ ist, werden die Scores als Sensitivitätsanalyse auch mit einem Cochran-Armitage-Trendtest analysiert. Da in dieser Analyse eine Kombination aus den Bewertungen der Betreuer und der Probanden verwendet wurde, wurde eine Sensitivitätsanalyse mit den gleichen Analysen durchgeführt, bei der nur der CGIC-Score verwendet wurde. Der dritte sekundäre Schlüsselendpunkt ist die Gesamt-Häufigkeit der Krampfanfälle. Die Analysen wurden analog zu den Analysen zum primären Endpunkt (Häufigkeit der TSC-assozierten Krampfanfälle) durchgeführt. <u>Sonstige und explorative sekundäre Endpunkte</u> Für die sonstigen und explorativen sekundären Endpunkte wurde kein hierarchisches Testverfahren oder eine Anpassung der Multiplizität durchgeführt. Dementsprechend sind alle p-Werte für die sonstigen und explorativen sekundären Endpunkte als nominal zu betrachten. Die Endpunkte Anzahl der Responder (Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Krampfanfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100%), sowie ``andere`` Anfälle wurden, wie der erste sekundäre Endpunkt, mittels CMH-Test analysiert. Die Anzahl der Tage ohne TSC-assozierte Krampfanfälle, die Lebensqualität mit Epilepsie (Kinder und Erwachsene), der Einsatz von Notfallmedikation, die Vineland-Skalen, die Wechsler Tests, die Achenbach-Checklisten und der Fragebogen zur sozialen Kommunikation wurden mittels ANCOVA ausgewertet. Die Analyse beinhaltete die Baseline und die stratifizierte Altersgruppe als Ko-Varianzen und den Behandlungsarm als fester Faktor. Die weiteren Endpunkte PGIC und SGIC-SD/CGIC-SD wurden wie S/CGIC mittels ordinaler logistischer Regression analysiert. Die explorativen Endpunkte Veränderung im zusammengesetzten Wert für fokale Krampfanfälle und in der Häufigkeit einzelner Krampfanfallstypen wurden analog zum primären Endpunkt ausgewertet. Die Daten zum Status epilepticus wurden nur deskriptiv präsentiert. Die Zeit zur Baseline der Häufigkeit der TSC-assozierten Krampfanfälle wurde auf einer kontinuierlichen Skala nach Behandlungsgruppe für die Patienten in der ITT-Analyse zusammengefasst. Die unteren und oberen Quartile wurden ebenfalls dargestellt. Außerdem wurden Kaplan-Meier-Schätzungen für die mediane Zeit zusammen mit 95 %-KI für den Median und p-Werte aus Log-Rank-Tests, angegeben und ein Kaplan-Meier-Diagramm erstellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für den primären und den ersten sekundären Schlüsselendpunkt unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt. Für die Subgruppenanalyse zur Untersuchung des primären Wirksamkeitsendpunkts wurde eine Effektormodifikationsanalyse unter Verwendung der negativ-binomialen Regression durchgeführt. Das Modell wurde aktualisiert, um Kovariaten für jedes Level des zu testenden Effekts (mit Ausnahme eines

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Referenzlevels) einzeln und mit Interaktionen mit der Zeit, Interaktionen mit dem Behandlungsarm und Interaktionen mit der Zeit und der Behandlung einzubeziehen. Es wurde ein separates Modell für die Prüfung jedes Effekts verwendet. Für die Subgruppenanalyse des ersten sekundären Schlüsselpunkts ($\geq 50\%$ige Verringerung der TSC-assoziierten Anfallshäufigkeit) wurden Patienten mit einer $\geq 50\%$igen Reduktion der Anfallshäufigkeit mittels logistischer Regression modelliert, wobei die Altersgruppe und der Behandlungsarm als Ko-Variaten einbezogen wurden. Das Modell enthielt auch Kovariaten für jedes Level des zu testenden Effekts (mit Ausnahme eines Referenzlevels) einzeln und mit Interaktionen mit dem Behandlungsarm. Es wurde ein separates Modell für die Prüfung jedes Effekts verwendet. Folgende Effekte wurden analysiert: - Altersgruppe (1–6 Jahre, 7–11 Jahre, 12–17 Jahre und 18–65 Jahre). Anmerkung: Die stratifizierte Altersgruppe wurde als Ko-Variate für dieses Modell entfernt - Geschlecht (Männlich, Weiblich) - Region (USA, Rest der Welt) - Verwendung von Clobazam (Ja, Nein) - Verwendung von Valproinsäure (Ja, Nein) - Verwendung von Levetiracetam (Ja, Nein) - Verwendung von Vigabatrin (Ja, Nein) - Durchschnittliche Anzahl TSC-assoziiierter Anfälle pro 28 Tage zu Baseline (nach Terzilen) - Anzahl der begleitenden ASM (< 3, ≥ 3) - Anzahl früherer ASM (< 5, ≥ 5) - Anzahl früherer und begleitender ASM (< 8, ≥ 8) Die Effekte anderer ASM-Typen, werden ebenfalls getestet, wenn die Gesamthäufigkeit der Patienten, die das ASM einnehmen, $> 25\%$ ist. Die meisten Patienten waren Weiße/Kaukasier; daher wurde die Rasse nicht als Subgruppe berücksichtigt. Durch begrenzte Anzahl von Patienten in den Subgruppen ist bei der Interpretation der Ergebnisse Vorsicht geboten.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe nachstehenden Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	Placebo a) n = 76 b) n = 76 (mindestens eine Dosis); 75 (vollständige Behandlung) c) n = 76 Epidyolex® 25 mg/kg/Tag a) n = 75 b) n = 75 (mindestens eine Dosis); n = 65 (vollständige Behandlung)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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 = 75 Epidyolex [®] 50 mg/kg/Tag a) n = 73 b) n = 73 (mindestens eine Dosis); n = 61 (vollständige Behandlung) c) n = 73
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe nachstehenden Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 06.04.2016 Enddatum: 15.02.2019 Datum des klinischen Studienberichts: 23.12.2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ABCL = Achenbach Adult Behavior Checklist; ANCOVA = Analyse der Kovarianz; ALT = Alanin-Aminotransferase; ASM = anfallssuppressives Medikament; AST = Aspartat-Aminotransferase; AUC = Area under the curve; CBCL = Achenbach Child Behavior Checklists; CBD = Cannabidiol; CGIC = Caregiver Global Impression of Change; CGICSD = Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration (Gesamteindruck des Betreuers zur Veränderung); CMH = Cochran–Mantel–Haenszel; CRF = Case report form (Prüfbogen); C-SSRS = Columbia-Suicide Severity Rating Scale (Columbia Selbstmordschweregrad Einstufungsskala); EKG = Elektrokardiogramm; ESC = Epilepsy study consortium; FDA = U.S. Food and Drug Administration, abgekürzt FDA (US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel); GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase; GIC = Global Impression of Change (Gesamteindruck der Veränderung); IGF-1 = Insulin-like-Growth-Factor-1; INR = International Normalised Ratio; ITT = Intention-to-treat; IVRS = Interactive voice response system; LOCF = Last observation carried forward; MHRA = Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; MI = Multiple imputation; MNAR = Missing Not at Random; mTOR = Mechanistic Target of Rapamycin; NOCB = Next observation carried backward; OLE = Open-label Extension; PGIC = Physician Global Impression of Change (Gesamteindruck der Veränderung des Arztes); PK = Pharmakokinetik; PP = Per protocol; QOLCE = Quality of Life in Childhood Epilepsy; QOLIE-31-P = Quality of Life in Epilepsy; SCQ = Social Communication Questionnaire; SD = Standard Deviation (Standardabweichung); SGIC = Subject Global Impression of Change (Gesamteindruck des Patienten zur Veränderung); TAND = TSC-assoziierte neuropsychiatrische Störungen; TBL = Gesamtbilirubin; THC = Tetrahydrocannabinol; TSC = Tuberous sclerosis complex (Tuberöse Sklerose) UE = Unerwünschtes Ereignis; ULN = upper limit of normal (Obergrenze der Normalwerte).

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

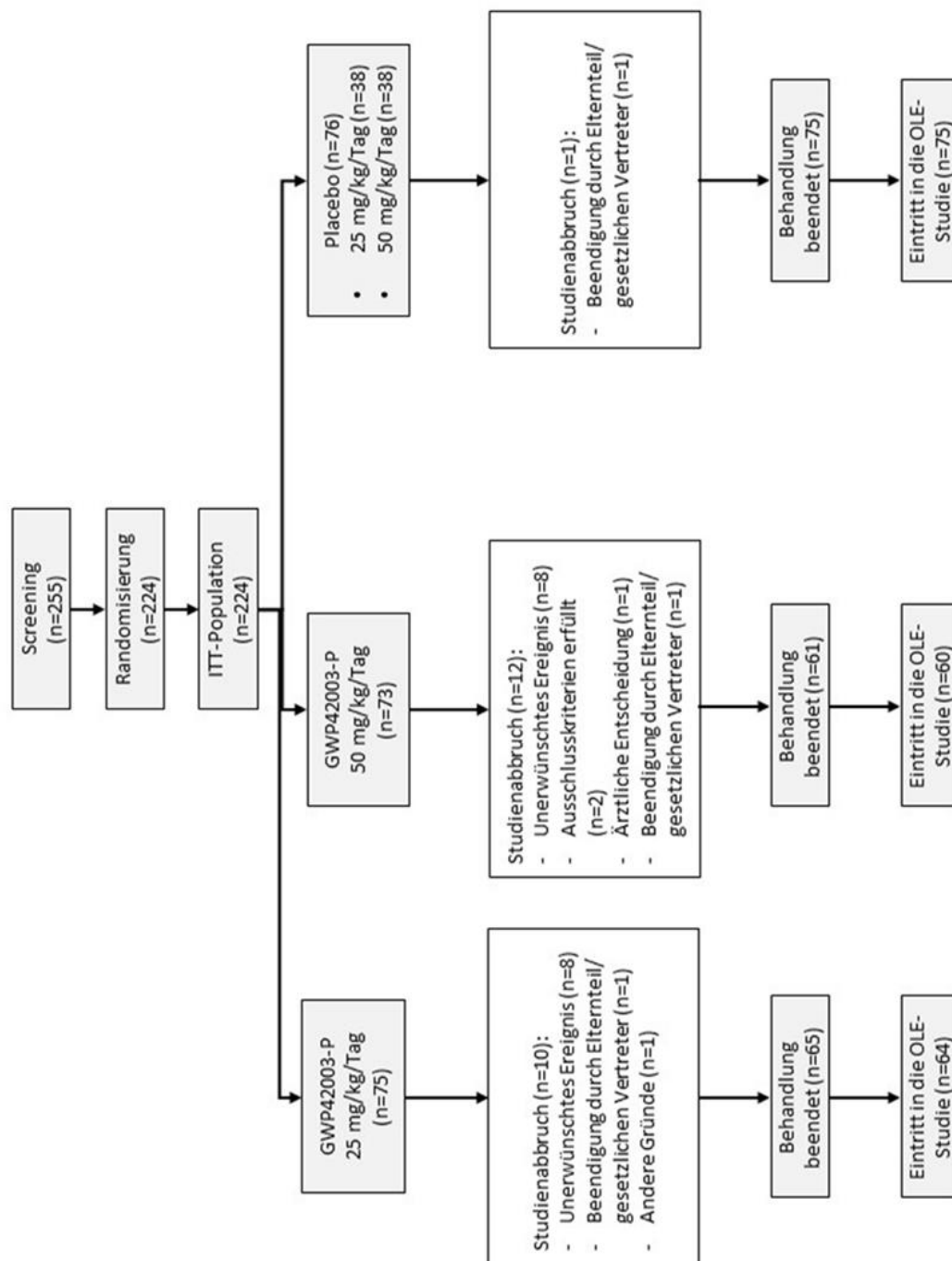


Abbildung 4-4: Patientenfluss der Studie GWEP1521.

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. Quellspezifische 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 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: **GWEP1521**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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 GWEP1521 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 (1–6 Jahre; 7–11 Jahre; 12–17 Jahre; 18–65 Jahre), mittels interaktiver sprachbasierter Systeme (Interactive Voice Response System, IVRS) [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:

Die Gruppenzuteilung war verblindet [A].

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].

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 der Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [70] [A, B].

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

☒ ja ☐ nein

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

Anhand des Studiendesigns, sowie der Studiendaten ergeben sich keine weiteren Aspekte, die zu einer potenziellen Verzerrung führen können [A, B].

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

GWEP1521 ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie mit adäquater Verblindung und Randomisierung. Alle Analysen waren a priori definiert [B]. Post-hoc Analysen (u. a. Berechnung des Effektmaßes RR) wurden durchgeführt, um eine Bewertung des Behandlungseffektes gemäß den Kriterien des IQWiG zu ermöglichen [70]. Es liegen keine Aspekte vor, die sich potenziell verzerrend auf die Studienergebnisse auswirken könnten. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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 schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (UE mit Todesfolge) auf Basis des Sicherheits-Analysesets. Das Sicherheits-Analyseset entspricht der ITT-Population [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 [70] [B].

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**

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

Anhand des Studiendesigns, sowie der Studiendaten ergeben sich keine weiteren Aspekte, die zu einer potenziellen Verzerrung führen können [A, 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 basierte auf dem Sicherheits-Analyseset, das der ITT-Population entspricht. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [70] [B].

Endpunkt: Morbidität: Epileptische Krampfanfälle

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 [70] [B].

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Anhand des Studiendesigns, sowie der Studiendaten ergeben sich keine weiteren Aspekte, die zu einer potenziellen Verzerrung führen können [A, 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 [70] [B].

Endpunkt: Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierungen**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 ☐ 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 [70] [B].

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Anhand des Studiendesigns, sowie der Studiendaten ergeben sich keine weiteren Aspekte, die zu einer potenziellen Verzerrung führen können [A, 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 [70] [B].

Endpunkt: Morbidität: Achenbach-Verhaltens-Checkliste**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 ☐ 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 [70] [B].

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Anhand des Studiendesigns, sowie der Studiendaten ergeben sich keine weiteren Aspekte, die zu einer potenziellen Verzerrung führen können [A, 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 [70] [B].

Endpunkt: Morbidität: Epilepsiebedingte Hospitalisierungen

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 [70] [B].

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Anhand des Studiendesigns, sowie der Studiendaten ergeben sich keine weiteren Aspekte, die zu einer potenziellen Verzerrung führen können [A, 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 [70] [B].

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 ITT-Population, 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 [70] [B].

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Anhand des Studiendesigns, sowie der Studiendaten ergeben sich keine weiteren Aspekte, die zu einer potenziellen Verzerrung führen können [A, 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 basierte auf dem Sicherheits-Analyseset, das der ITT-Population entspricht. Zudem wurden adäquate statistische Methoden zur Auswertung verwendet und die Vorgaben aus dem IQWiG-Methodenpapier zur Auswertung berücksichtigt [70] [B].

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

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

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

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

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

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

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

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

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Daten**4.7 Zusätzliche Analysen****4.7.1 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Veränderung der Krampfanfallshäufigkeiten**

Tabelle 4-68 (Anhang): Sensitivitätsanalyse der Häufigkeit TSC-assoziierten Anfälle – Rang ANCOVA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

Anfallstyp	TSC-assoziierte Anfälle ^a	
Behandlung	Epidyolex [®] (25 mg/kg KG) (N = 75)	PIAT + Placebo (N= 76)
Baseline-Phase – Rang ^b		
Anzahl Patienten mit Anfällen – n	75	76
Mittelwert (SD)	105,6 (66,21)	109,8 (66,72)
Median	110,0	105,8
Minimum; Maximum	1; 220	3; 224
Prozentuale Veränderung Behandlungsphase ^c vs. Baseline-Phase – Rang ^b		
Anzahl Patienten mit Anfällen – n	75	76
Mittelwert (SD)	101,5 (67,17)	131,7 (53,94)
Median	92,0	140,5
Minimum; Maximum	2; 224	30; 222
LSM [95 %-KI]	100,7 [86,2; 115,3]	131,1 [116,7; 145,5]
LSM Differenz [95% KI]	-30,4 [-50,8; -10,0]	
p-Wert	p = 0,0037	
a: TSC-assoziierte Anfälle beinhalten fokale Anfälle (Typ 1 – 3) und generalisierte Anfälle (tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch).		
b: Der Rang der prozentualen Veränderung gegenüber dem Wert zu Baseline wurde anschließend mithilfe eines ANCOVA-Modells analysiert, wobei der Rang der TSC-assoziierten Anfallshäufigkeit zu Baseline und die stratifizierte Altersgruppe (1-6 Jahre, 7-11 Jahre, 12-17 Jahre und 18-65 Jahre) als Kovariaten und die Behandlungsgruppe als fester Faktor berücksichtigt wurden. Niedrigere Ränge indizieren eine niedrigere Anfallshäufigkeit zu Baseline oder eine kleinere prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit.		
c: Die Behandlungsphase wird definiert als Tag 1 bis Tag 113 der Behandlung und schließt die Titrationsphase und die Erhaltungsphase ein.		
KI = Konfidenzintervall; LSM = Least square mean; SD = Standardabweichung; TSC = tuberöse Sklerose, vs. = versus		
Quellen: GWEP1521 Table 8.2.3 [67]		

Tabelle 4-69 (Anhang): Sensitivitätsanalyse der Häufigkeit TSC-assoziierten Anfällen – log-transformierte ANCOVA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

Anfallstyp	TSC-assoziierte Anfälle ^a	
Behandlung	Epidyolex [®] (25 mg/kg KG) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Log-transformierte ^b Baseline-Phase		
Anzahl Patienten mit Anfällen – n	75	76
Mittelwert (SD)	3,922 (0,9706)	4,020 (0,9813)
Median	4,043	4,008
Minimum; Maximum	2,17; 6,06	2,20; 6,33
Log-transformierte ^b Behandlungsphase ^c		
Anzahl Patienten mit Anfällen – n	75	76
Mittelwert (SD)	3,226 (1,2035)	3,714 (1,0781)
Median	3,504	3,739
Minimum; Maximum	0,00; 5,66	1,56; 6,37
Rücktransformierter LSM [95 %-KI]	28,1 [23,7; 33,3]	41,6 [35,1; 49,2]
Ratio der rücktransformierten LSM (Behandlungsphase / Baseline-Phase) [95 %-KI]	0,675 [0,531, 0,858]	
p-Wert	0,0015	
a: TSC-assoziierte Anfälle beinhalten fokale Anfälle (Typ 1 – 3) und generalisierte Anfälle (tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch). b: Ein Wert von 1 wurde vor der log-Transformation bei allen Patienten zur Häufigkeit der TSC-assoziierten Anfälle addiert. c: Die Behandlungsphase wird definiert als Tag 1 bis Tag 113 der Behandlung und schließt die Titrationsphase und die Erhaltungsphase ein. Die log-transformierte Anfallshäufigkeit wurde mithilfe eines ANCOVA-Modells analysiert, wobei die TSC-assoziierte Anfallshäufigkeit zu Baseline und die stratifizierte Altersgruppe (1-6 Jahre, 7-11 Jahre, 12-17 Jahre und 18-65 Jahre) als Kovariaten und die Behandlungsgruppe als fester Faktor berücksichtigt wurden. KI = Konfidenzintervall; LSM = Least square mean; SD = Standardabweichung; TSC = tuberöse Sklerose Quellen: GWEP1521 Table 8.2.4 [67]		

Tabelle 4-70 (Anhang): Sensitivitätsanalyse der Häufigkeit TSC-assoziierten Anfälle – negativ-binomial Modell nach Imputation fehlender Daten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

Anfallstyp	TSC-assoziierte Anfälle ^a	
Behandlung	Epidyolex [®] (25 mg/kg KG) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Negativ-binomial Modell ^b nach Imputation fehlender Daten mittels LOCF, NOCB, Mittelwert ^c		
Geschätzte 28-Tage-Rate [95 %-KI] während der Baseline-Phase	51,6 [41,0; 64,8]	55,1 [43,9; 69,1]
Geschätzte 28-Tage-Rate [95 %-KI] während der Behandlungsphase ^d	28,3 [22,5; 35,5]	42,9 [34,3; 53,8]
Verhältnis [95 %-KI] Behandlungsphase / Baseline-Phase	0,549 [0,475; 0,633]	0,779 [0,677; 0,897]
Prozentuale Veränderung [95 %-KI] Behandlungsphase vs. Baseline-Phase	45,1% [36,7%; 52,5%]	22,1% [10,3%; 32,3%]
Verhältnis [95 %-KI] Epidyolex [®] / PIAT + Placebo, p-Wert	0,704 [0,576; 0,860], p=0,0007	
Prozentualer Unterschied Epidyolex [®] vs. PIAT + Placebo [95 %-KI]	29,6% [14,0%; 42,4%]	
Negativ-binomial Modell ^b nach Imputation fehlender Daten mittels MNAR ^e		
Sensitivitätsparameter ^f k	Verhältnis [95 %-KI] Epidyolex [®] / PIAT + Placebo, p-Wert	
-0.5	0,671 [0,544; 0,828]; p=0,0002	
0	0,690 [0,561; 0,849]; p=0,0005	
0.5	0,708 [0,576; 0,870]; p=0,0010	
1	0,723 [0,588; 0,889]; p=0,0020	
1.5	0,736 [0,598; 0,905]; p=0,0036	
2	0,748 [0,607; 0,920]; p=0,0060	
2.5	0,758 [0,615; 0,933]; p=0,0091	
3	0,767 [0,622; 0,946]; p=0,0133	
3.5	0,776 [0,629; 0,958]; p=0,0186	
4	0,784 [0,634; 0,969]; p=0,0247	
4.5	0,792 [0,640; 0,980]; p=0,0319	
5	0,799 [0,645; 0,990]; p=0,0403	
5.5	0,805 [0,649; 0,999]; p=0,0495	
6	0,812 [0,653; 1,009]; p=0,0599	
6.7	0,818 [0,657; 1,017]; p=0,0708	
7	0,824 [0,661; 1,026]; p=0,0830	
7.5	0,829 [0,665; 1,034]; p=0,0964	
8	0,834 [0,668; 1,042]; p=0,1097	
8.5	0,840 [0,672; 1,049]; p=0,1243	
9	0,844 [0,675; 1,056]; p=0,1387	
9.5	0,849 [0,678; 1,064]; p=0,1547	
10	0,854 [0,681; 1,071]; p=0,1708	
a: TSC-assoziierte Anfälle beinhalten fokale Anfälle (Typ 1 – 3) und generalisierte Anfälle (tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch).		
b: Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines negativ-binomial Modells mit der Gesamtanzahl der Anfälle als abhängiger Variablen. Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und		

Anfallstyp	TSC-assoziierte Anfälle ^a	
Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg KG) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset. c: Alle intermittierenden fehlenden Daten für die Anzahl der TSC-assoziierten Anfälle, die sich aus nicht gemeldeten Tagen im IVRS ergaben, wurden unter Verwendung der schlechtesten (höchste Anzahl von Anfällen) der folgenden Methoden für jeden Patienten imputiert: LOCF, NOCB und die mittlere tägliche Anzahl der Anfälle während des Behandlungszeitraums (aufgerundet auf die nächste ganze Zahl) unter Verwendung der nicht fehlenden Daten. d: Die Behandlungsphase wird definiert als Tag 1 bis Tag 113 der Behandlung und schließt die Titrationsphase und die Erhaltungsphase ein. e: Imputation mittels fehlender Daten basierend auf einer multiplen Imputation (siehe Tabelle 4-17). f: Der Sensitivitätsparameter gibt den Grad der Abnahme oder Zunahme (positive Werte von k bedeuten Abnahme und negative Werte bedeuten Zunahme) der Wirksamkeit an. KI = Konfidenzintervall; TSC = tuberöse Sklerose, vs. = versus Quellen: GWEP1521 Table 8.2.7 [67]		

4.7.2 Endpunkt Morbidität: Achenbach-Verhaltens-Checkliste

Tabelle 4-71 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Achenbach-Verhaltens-Checkliste – Syndromskalen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

Version	Checkliste für Kinder (1,5–5 Jahre)		Checkliste für Kinder (6–<18 Jahre)		Checkliste für Erwachsene (18–59 Jahre)	
Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Anzahl Patienten n in der jeweiligen Altersgruppe	17	17	37	38	20	20
Aggressives Verhalten						
Tag 1						
Anzahl Patienten n	15	17	36	35	18	18
Mittelwert (SD)	16,00 (6,698)	11,35 (8,077)	8,06 (6,590)	7,09 (5,838)	6,06 (6,292)	5,56 (4,218)
Median	17,00	12,00	6,50	7,00	4,50	5,50
Minimum; Maximum	4,0; 27,0	0,0; 31,0	0,0; 27,0	0,0; 20,0	0,0; 24,0	0,0; 13,0
Behandlungsende						
Anzahl Patienten n	16	17	32	33	19	16
Mittelwert (SD)	12,63 (7,813)	11,18 (7,427)	7,78 (6,215)	7,97 (6,008)	5,68 (6,532)	6,00 (4,662)
Median	13,50	10,00	6,00	8,00	4,00	6,00
Minimum; Maximum	0,0; 29,0	1,0; 28,0	0,0; 23,0	0,0; 24,0	0,0; 25,0	0,0; 13,0
Veränderung zu Baseline						
Anzahl Patienten n	14	15	30	32	18	15
Mittelwert (SD)	-3,86 (5,921)	0,27 (5,725)	0,00 (3,723)	0,13 (3,517)	-0,78 (2,602)	0,40 (3,334)
Median	-2,50	2,00	0,00	0,00	0,00	1,00
Minimum; Maximum	-18,0; 4,0	-9,0; 9,0	-9,0; 6,0	-7,0; 8,0	-7,0; 2,0	-6,0; 7,0

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

Version	Checkliste für Kinder (1,5–5 Jahre)		Checkliste für Kinder (6–<18 Jahre)		Checkliste für Erwachsene (18–59 Jahre)	
Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Anzahl Patienten n in der jeweiligen Altersgruppe	17	17	37	38	20	20
Angstzustände / Depressionen						
Tag 1						
Anzahl Patienten n	15	17	36	35	18	18
Mittelwert (SD)	4,80 (2,808)	2,88 (2,233)	3,67 (4,369)	2,89 (2,698)	5,83 (5,586)	5,11 (5,040)
Median	5,00	2,00	2,00	2,00	5,00	4,00
Minimum; Maximum	0,0; 9,0	0,0; 7,0	0,0; 16,0	0,0; 10,0	0,0; 17,0	0,0; 16,0
Behandlungsende						
Anzahl Patienten n	16	17	32	33	19	16
Mittelwert (SD)	3,06 (2,380)	2,71 (3,077)	3,50 (3,690)	2,88 (2,547)	6,21 (7,231)	5,50 (4,913)
Median	2,00	2,00	3,00	3,00	5,00	4,00
Minimum; Maximum	0,0; 7,0	0,0; 12,0	0,0; 15,0	0,0; 10,0	0,0; 29,0	0,0; 16,0
Veränderung zu Baseline						
Anzahl Patienten n	14	15	30	32	18	15
Mittelwert (SD)	-1,43 (2,027)	-0,20 (1,781)	-0,10 (3,566)	-0,22 (2,282)	-0,89 (3,341)	0,47 (2,588)
Median	-1,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Minimum; Maximum	-5,0; 2,0	-2,0; 5,0	-9,0; 8,0	-8,0; 6,0	-9,0; 4,0	-5,0; 7,0
Aufmerksamkeitsprobleme						
Tag 1						
Anzahl Patienten n	15	17	36	35	18	18
Mittelwert (SD)	6,07 (2,052)	5,53 (2,831)	9,33 (4,296)	10,09 (3,784)	7,94 (6,412)	8,50 (5,182)
Median	6,00	6,00	9,50	10,00	8,00	7,50
Minimum; Maximum	4,0; 10,0	0,0; 9,0	0,0; 16,0	1,0; 17,0	0,0; 21,0	2,0; 22,0
Behandlungsende						
Anzahl Patienten n	16	17	32	33	19	16
Mittelwert (SD)	5,25 (1,949)	5,12 (2,619)	9,53 (3,601)	10,24 (3,437)	7,79 (7,406)	10,56 (4,718)
Median	6,00	4,00	9,00	10,00	6,00	12,50
Minimum; Maximum	2,0; 9,0	1,0; 10,0	2,0; 16,0	3,0; 17,0	0,0; 23,0	4,0; 19,0

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

Version	Checkliste für Kinder (1,5–5 Jahre)		Checkliste für Kinder (6–<18 Jahre)		Checkliste für Erwachsene (18–59 Jahre)	
Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Anzahl Patienten n in der jeweiligen Altersgruppe	17	17	37	38	20	20
Veränderung zu Baseline						
Anzahl Patienten n	14	15	30	32	18	15
Mittelwert (SD)	-1,00 (2,112)	0,00 (1,813)	-0,13 (2,825)	-0,31 (3,676)	-0,94 6,734	1,93 (3,615)
Median	-1,00	0,00	0,00	-0,50	0,00	2,00
Minimum; Maximum	-5,0; 3,0	-3,0; 4,0	-7,0; 5,0	-9,0; 11,0	-21,0; 7,0	-8,0; 8,0
Emotionale Reaktivität						
Tag 1			NA	NA	NA	NA
Anzahl Patienten n	15	17				
Mittelwert (SD)	4,60 (2,947)	3,12 (3,219)				
Median	4,00	2,00				
Minimum; Maximum	1,0; 12,0	0,0; 11,0				
Behandlungsende			NA	NA	NA	NA
Anzahl Patienten n	16	17				
Mittelwert (SD)	3,81 (2,689)	2,24 (2,796)				
Median	4,50	2,00				
Minimum; Maximum	0,0; 9,0	0,0; 11,0				
Veränderung zu Baseline			NA	NA	NA	NA
Anzahl Patienten n	14	15				
Mittelwert (SD)	-0,43 (2,738)	-0,73 (2,154)				
Median	0,00	0,00				
Minimum; Maximum	-7,0; 3,0	-5,0; 3,0				
Andere Probleme						
Tag 1						
Anzahl Patienten n	15	17	36	35	18	18
Mittelwert (SD)	19,87 (7,337)	16,71 (8,915)	6,06 (3,824)	5,34 (3,489)	8,78 (5,505)	9,83 (3,536)
Median	19,00	16,00	5,00	5,00	9,00	10,00
Minimum; Maximum	7,0; 32,0	3,0; 39,0	0,0; 17,0	0,0; 12,0	0,0 19,0	5,0; 15,0

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

Version	Checkliste für Kinder (1,5–5 Jahre)		Checkliste für Kinder (6–<18 Jahre)		Checkliste für Erwachsene (18–59 Jahre)	
Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Anzahl Patienten n in der jeweiligen Altersgruppe	17	17	37	38	20	20
Behandlungsende						
Anzahl Patienten n	16	17	32	33	19	16
Mittelwert (SD)	15,44 (6,460)	15,76 (8,497)	4,94 (3,005)	5,21 (3,267)	9,11 (6,359)	10,81 (4,916)
Median	17,00	13,00	5,00	5,00	10,00	10,50
Minimum; Maximum	4,0; 27,0	7,0; 36,0	0,0; 11,0	0,0; 10,0	0,0; 23,0	2,0; 19,0
Veränderung zu Baseline						
Anzahl Patienten n	14	15	30	32	18	15
Mittelwert (SD)	-4,21 (5,221)	-0,80 (7,702)	-0,93 (3,269)	-0,19 (2,856)	-0,11 (5,178)	1,07 (3,826)
Median	-3,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
Minimum; Maximum	-14,0; 4,0	-16,0; 11,0	-9,0; 5,0	-8,0; 8,0	-13,0; 7,0	-6,0; 9,0
Schlafprobleme						
Tag 1			NA	NA	NA	NA
Anzahl Patienten n	15	17				
Mittelwert (SD)	4,20 (3,098)	3,59 (2,895)				
Median	4,00	3,00				
Minimum; Maximum	0,0; 11,0	0,0; 9,0				
Behandlungsende			NA	NA	NA	NA
Anzahl Patienten n	16	17				
Mittelwert (SD)	4,00 (3,266)	2,41 (2,501)				
Median	4,00	2,00				
Minimum; Maximum	0,0; 12,0	0,0; 9,0				
Veränderung zu Baseline			NA	NA	NA	NA
Anzahl Patienten n	14	15				
Mittelwert (SD)	-0,29 (1,637)	-0,87 (1,995)				
Median	-0,50	0,00				
Minimum; Maximum	-4,0; 2,0	-5,0; 2,0				

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

Version	Checkliste für Kinder (1,5–5 Jahre)		Checkliste für Kinder (6–<18 Jahre)		Checkliste für Erwachsene (18–59 Jahre)	
Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Anzahl Patienten n in der jeweiligen Altersgruppe	17	17	37	38	20	20
Somatische Beschwerden						
Tag 1						
Anzahl Patienten n	15	17	36	35	18	18
Mittelwert (SD)	2,73 (1,792)	2,00 (1,904)	2,72 (2,835)	2,71 (2,585)	4,39 (3,928)	4,28 (2,740)
Median	3,00	2,00	2,50	2,00	4,00	3,50
Minimum; Maximum	0,0; 6,0	0,0; 7,0	0,0; 11,0	0,0; 10,0	0,0; 11,0	0,0; 10,0
Behandlungsende						
Anzahl Patienten n	16	17	32	33	19	16
Mittelwert (SD)	2,25 (2,324)	1,76 (2,278)	2,66 (2,573)	2,21 (2,643)	4,32 (4,473)	4,56 (4,546)
Median	1,50	1,00	2,00	2,00	4,00	3,00
Minimum; Maximum	0,0; 7,0	0,0; 10,0	0,0; 9,0	0,0; 10,0	0,0; 17,0	0,0; 16,0
Veränderung zu Baseline						
Anzahl Patienten n	14	15	30	32	18	15
Mittelwert (SD)	-0,29 (1,541)	-0,13 (3,226)	0,03 (2,553)	-0,56 (3,360)	-0,06 (4,893)	-0,07 (2,764)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Minimum; Maximum	-4,0; 1,0	-7,0; 8,0	-5,0; 6,0	-8,0; 8,0	-9,0; 12,0	-5,0; 6,0
Zurückgezogenheit / (Depression)						
Tag 1						
Anzahl Patienten n	15	17	36	35	18	18
Mittelwert (SD)	4,80 (2,569)	4,94 (2,861)	3,14 (2,002)	3,11 (2,742)	3,56 (2,526)	3,67 (3,236)
Median	5,00	5,00	3,00	3,00	4,00	3,00
Minimum; Maximum	0,0; 9,0	0,0; 9,0	0,0; 7,0	0,0; 10,0	0,0; 8,0	0,0; 9,0
Behandlungsende						
Anzahl Patienten n	16	17	32	33	19	16
Mittelwert (SD)	4,50 (2,852)	4,35 (2,668)	2,94 (2,213)	3,21 (2,547)	4,05 (3,257)	3,88 (3,594)
Median	4,50	5,00	2,00	3,00	4,00	3,00
Minimum; Maximum	1,0; 9,0	0,0; 9,0	0,0; 8,0	0,0; 9,0	0,0; 11,0	0,0; 12,0

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

Version	Checkliste für Kinder (1,5–5 Jahre)		Checkliste für Kinder (6–<18 Jahre)		Checkliste für Erwachsene (18–59 Jahre)	
Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Anzahl Patienten n in der jeweiligen Altersgruppe	17	17	37	38	20	20
Veränderung zu Baseline						
Anzahl Patienten n	14	15	30	32	18	15
Mittelwert (SD)	-0,29 (2,525)	-0,87 (1,995)	0,00 (1,912)	-0,06 (2,109)	0,39 (3,109)	0,53 (2,326)
Median	0,00	-1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Minimum; Maximum	-5,0; 3,0	-4,0; 2,0	-3,0; 3,0	-6,0; 4,0	-6,0; 7,0	-4,0; 4,0
Regelverletztes Verhalten						
Tag 1						
Anzahl Patienten n	NA	NA	36	35	18	18
Mittelwert (SD)			2,22 (2,531)	1,86 (2,171)	2,72 (3,159)	2,22 (2,756)
Median			2,00	1,00	1,50	1,00
Minimum; Maximum			0,0; 10,0	0,0; 9,0	0,0; 10,0	0,0; 9,0
Behandlungsende						
Anzahl Patienten n	NA	NA	32	33	19	16
Mittelwert (SD)			2,53 (2,590)	2,00 (2,031)	3,32 (4,110)	3,00 (2,582)
Median			2,00	2,00	2,00	3,00
Minimum; Maximum			0,0; 9,0	0,0; 8,0	0,0; 13,0	0,0; 8,0
Veränderung zu Baseline						
Anzahl Patienten n	NA	NA	30	32	18	15
Mittelwert (SD)			0,23 (1,406)	0,06 (1,703)	0,22 (2,184)	1,00 (1,964)
Median			0,00	0,00	0,00	0,00
Minimum; Maximum			-3,0; 4,0	-5,0; 3,0	-5,0; 6,0	-1,0; 6,0
Soziale Probleme						
Tag 1						
Anzahl Patienten n	NA	NA	36	35	NA	NA
Mittelwert (SD)			6,61 (3,981)	6,34 (3,489)		
Median			6,00	6,00		
Minimum; Maximum			0,0; 19,0	1,0; 15,0		

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

Version	Checkliste für Kinder (1,5–5 Jahre)		Checkliste für Kinder (6–<18 Jahre)		Checkliste für Erwachsene (18–59 Jahre)	
Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Anzahl Patienten n in der jeweiligen Altersgruppe	17	17	37	38	20	20
Behandlungsende						
Anzahl Patienten n	NA	NA	32	33	NA	NA
Mittelwert (SD)			6,31 (3,587)	6,70 (3,566)		
Median			5,00	7,00		
Minimum; Maximum			1,0; 16,0	0,0; 16,0		
Veränderung zu Baseline						
Anzahl Patienten n	NA	NA	30	32	NA	NA
Mittelwert (SD)			-0,17 (2,614)	0,16 (2,464)		
Median			0,00	0,00		
Minimum; Maximum			-8,0; 5,0	-4,0; 9,0		
Gedankliche Probleme						
Tag 1						
Anzahl Patienten n	NA	NA	36	35	18	18
Mittelwert (SD)			4,83 (4,392)	4,83 (3,899)	2,61 (2,090)	3,67 (2,351)
Median			3,50	4,00	3,00	4,00
Minimum; Maximum			0,0; 15,0	0,0; 19,0	0,0; 8,0	0,0; 7,0
Behandlungsende						
Anzahl Patienten n	NA	NA	32	33	19	16
Mittelwert (SD)			4,22 (3,396)	4,58 (3,969)	2,37 (1,892)	2,94 (1,692)
Median			4,00	4,00	3,00	3,00
Minimum; Maximum			0,0; 13,0	0,0; 19,0	0,0; 6,0	0,0; 7,0
Veränderung zu Baseline						
Anzahl Patienten n	NA	NA	30	32	18	15
Mittelwert (SD)			-0,67 (2,952)	-0,31 (2,705)	-0,28 (1,904)	-0,67 (1,676)
Median			0,00	0,00	0,00	-1,00
Minimum; Maximum			-8,0; 3,0	-6,0; 5,0	-4,0; 3,0	-3,0; 2,0

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

Version	Checkliste für Kinder (1,5–5 Jahre)		Checkliste für Kinder (6–<18 Jahre)		Checkliste für Erwachsene (18–59 Jahre)	
Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Anzahl Patienten n in der jeweiligen Altersgruppe	17	17	37	38	20	20
Aufdringlich						
Tag 1						
Anzahl Patienten n	NA	NA	NA	NA	18	18
Mittelwert (SD)					2,50 (2,640)	2,33 (1,680)
Median					1,50	2,00
Minimum; Maximum					0,0; 8,0	0,0; 6,0
Behandlungsende						
Anzahl Patienten n	NA	NA	NA	NA	19	16
Mittelwert (SD)					2,95 (3,100)	1,88 (1,708)
Median					3,00	1,50
Minimum; Maximum					0,0; 9,0	0,0; 5,0
Veränderung zu Baseline						
Anzahl Patienten n	NA	NA	NA	NA	18	15
Mittelwert (SD)					0,17 (1,098)	-0,27 (1,033)
Median					0,00	0,00
Minimum; Maximum					-1,0; 3,0	-2,0; 2,0
SD = Standardabweichung						
Quellen: GWEP1521 Table 9.16.1.1, Table 9.16.2.1 [67]						

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

Tabelle 4-72 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Achenbach-Verhaltens-Checkliste – Weitere Skalen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

Version	Checkliste für Kinder (6–18 Jahre)		Checkliste für Erwachsene (18–59 Jahre)	
Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Anzahl Patienten n in der jeweiligen Altersgruppe	37	38	20	20
Gesamtkompetenz				
Tag 1			NA	NA
Anzahl Patienten n	22	17		
Mittelwert (SD)	11,00 (5,880)	10,56 (5,150)		
Median	11,00	10,00		
Minimum; Maximum	1,5; 22,0	4,0; 26,0		
Behandlungsende			NA	NA
Anzahl Patienten n	17	17		
Mittelwert (SD)	12,50 (5,494)	11,15 (6,259)		
Median	13,00	10,00		
Minimum; Maximum	0,0; 23,5	3,5; 27,0		
Veränderung zu Baseline			NA	NA
Anzahl Patienten n	14	13		
Mittelwert (SD)	0,57 (2,093)	0,77 (2,587)		
Median	1,25	0,50		
Minimum; Maximum	-3,5; 3,5	-3,5; 5,5		
Aktivitäten				
Tag 1			NA	NA
Anzahl Patienten n	34	36		
Mittelwert (SD)	4,75 (4,017)	3,99 (3,328)		
Median	4,50	4,00		
Minimum; Maximum	0,0; 12,5	0,0; 13,0		
Behandlungsende			NA	NA
Anzahl Patienten n	30	32		
Mittelwert (SD)	5,20 (3,912)	4,84 (3,738)		
Median	4,75	4,50		

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

Version	Checkliste für Kinder (6–18 Jahre)		Checkliste für Erwachsene (18–59 Jahre)	
Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Anzahl Patienten n in der jeweiligen Altersgruppe	37	38	20	20
Minimum; Maximum	0,0; 13,0	0,0; 13,0		
Veränderung zu Baseline			NA	NA
Anzahl Patienten n	28	32		
Mittelwert (SD)	0,05 (1,595)	0,75 (1,934)		
Median	0,00	0,00		
Minimum; Maximum	-4,0; 3,0	-2,0; 7,0		
Soziale Kompetenzen				
Tag 1			NA	NA
Anzahl Patienten n	35	35		
Mittelwert (SD)	2,57 (2,156)	2,81 (2,304)		
Median	2,00	2,00		
Minimum; Maximum	0,0; 8,5	0,0; 10,5		
Behandlungsende			NA	NA
Anzahl Patienten n	31	31		
Mittelwert (SD)	2,94 (2,048)	3,11 (2,344)		
Median	2,00	3,00		
Minimum; Maximum	0,0; 7,0	0,5; 9,5		
Veränderung zu Baseline			NA	NA
Anzahl Patienten n	29	31		
Mittelwert (SD)	0,16 (1,402)	0,13 (1,396)		
Median	0,00	0,00		
Minimum; Maximum	-3,0; 2,5	-3,5; 3,0		
Schule				
Tag 1			NA	NA
Anzahl Patienten n	22	19		
Mittelwert (SD)	2,30 (1,172)	2,05 (1,079)		
Median	2,00	2,00		
Minimum; Maximum	1,0; 5,5	0,0; 4,5		

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

Version	Checkliste für Kinder (6–18 Jahre)		Checkliste für Erwachsene (18–59 Jahre)	
Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Anzahl Patienten n in der jeweiligen Altersgruppe	37	38	20	20
Behandlungsende				
Anzahl Patienten n	18	19	NA	NA
Mittelwert (SD)	2,22 (1,364)	1,66 (1,302)		
Median	2,00	1,50		
Minimum; Maximum	0,0; 5,5	0,0; 5,5		
Veränderung zu Baseline				
Anzahl Patienten n	15	15	NA	NA
Mittelwert (SD)	0,00 (0,535)	-0,17 (0,816)		
Median	0,00	0,00		
Minimum; Maximum	-1,0; 1,0	-1,0; 2,0		
Freunde				
Tag 1				
Anzahl Patienten n	NA	NA	19	16
Mittelwert (SD)			5,42 (3,580)	4,75 (4,155)
Median			5,00	2,50
Minimum; Maximum			0,0; 11,0	0,0; 12,0
Behandlungsende				
Anzahl Patienten n	NA	NA	18	16
Mittelwert (SD)			6,06 (3,386)	5,19 (4,053)
Median			6,00	4,50
Minimum; Maximum			0,0; 12,0	0,0; 12,0
Veränderung zu Baseline				
Anzahl Patienten n	NA	NA	18	15
Mittelwert (SD)			0,33 (1,970)	0,33 (2,289)
Median			0,00	0,00
Minimum; Maximum			-3,0; 6,0	-4,0; 4,0

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

Version	Checkliste für Kinder (6–18 Jahre)		Checkliste für Erwachsene (18–59 Jahre)	
Behandlung	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)	Epidyolex® (25 mg/kg/Tag) (N = 75)	PIAT + Placebo (N = 76)
Anzahl Patienten n in der jeweiligen Altersgruppe	37	38	20	20
Kritische Elemente				
Tag 1				
Anzahl Patienten n	NA	NA	17	17
Mittelwert (SD)			4,94 (4,145)	6,29 (3,037)
Median			5,00	7,00
Minimum; Maximum			0,0; 16,0	0,0; 11,0
Behandlungsende				
Anzahl Patienten n	NA	NA	19	16
Mittelwert (SD)			4,21 (4,250)	6,13 (3,008)
Median			3,00	6,00
Minimum; Maximum			0,0; 15,0	0,0; 12,0
Veränderung zu Baseline				
Anzahl Patienten n	NA	NA	17	14
Mittelwert (SD)			-0,94 (2,727)	-0,21 (1,888)
Median			0,00	0,00
Minimum; Maximum			-8,0; 3,0	-4,0; 2,0
SD = Standardabweichung				
Quellen: GWEP1521 Table 9.16.1.1; Table 9.16.2.1 [67]				

4.7.3 Endpunkt Verträglichkeit

Tabelle 4-73 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Umfrage zum Verbrauch der Studienmedikation und dem Verhalten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).

Behandlung		Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)	PIAT + Placebo
Anzahl Patienten N		75	76
Mittlere (SD) Behandlungsdauer in Tagen		102.6 (28.68)	113.4 (2.66)
Anzahl Patienten n mit Angaben zur Umfrage		38	36
Dosierung der Studienmedikation – Anzahl an Patienten n (%)			
1) Wie oft ging dem Patienten zwischen den geplanten Klinikbesuchen das Studienmedikament aus?	Nie	38 (100%)	36 (100%)
	Selten	0	0
	Manchmal	0	0
	Oft	0	0
2a) Wie oft hat der Patient mehr als die maximale Tagesdosis des Studienmedikaments eingenommen?	Nie	38 (100%)	35 (97.2%)
	Selten	0	1 (2.8%)
	Manchmal	0	0
	Oft	0	0
2b) Wie oft hat der Patient versehentlich (d. h. ungewollt) zusätzliches Studienmedikament eingenommen?	Nie	22 (100%)	15 (93.8%)
	Selten	0	1 (6.3%)
	Manchmal	0	0
	Oft	0	0
2c) Wie oft hat der Patient zusätzliches Studienmedikament eingenommen, um die Linderung der Anfälle zu verbessern?	Nie	22 (100%)	16 (100%)
	Selten	0	0
	Manchmal	0	0
	Oft	0	0
2d) Wie oft hat der Patient zusätzliche Studienmedikamente eingenommen, um andere Symptome als Krampfanfälle zu behandeln?	Nie	22 (100%)	16 (100%)
	Selten	0	0
	Manchmal	0	0
	Oft	0	0
2e) Wie oft hat der Patient zusätzliches Studienmedikament eingenommen, um sich zu berauschen oder einfach nur gut zu fühlen?	Nie	21 (100%)	16 (100%)
	Selten	0	0
	Manchmal	0	0
	Oft	0	0

Behandlung		Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)	PIAT + Placebo
Anzahl Patienten N		75	76
Mittlere (SD) Behandlungsdauer in Tagen		102.6 (28.68)	113.4 (2.66)
Anzahl Patienten n mit Angaben zur Umfrage		38	36
2f) Wie oft hat der Patient zusätzliches Studienmedikament eingenommen, um sein Leben zu beenden?	Nie	21 (100%)	16 (100%)
	Selten	0	0
	Manchmal	0	0
	Oft	0	0
Art der Anwendung – Anzahl Patienten n (%)			
3) Wie oft hat der Patient das Studienmedikament geschnupft (d. h. durch die Nase eingenommen)?	Nie	38 (100%)	36 (100%)
	Selten	0	0
	Manchmal	0	0
	Oft	0	0
4) Wie oft hat der Patient das Studienmedikament geraucht (z. B. in eine Zigarette oder in Tabak in einer Pfeife gesteckt und geraucht)?	Nie	38 (100%)	36 (100%)
	Selten	0	0
	Manchmal	0	0
	Oft	0	0
5) Wie oft hat der Patient die Flasche mit dem Studienmedikament aufgebrochen, um es anders als eine orale Lösung zu verwenden?	Nie	37 (97.4%)	36 (100%)
	Selten	1 (2.6%)	0
	Manchmal	0	0
	Oft	0	0
6) Wie oft hat sich der Patient das Studienmedikament gespritzt?	Nie	38 (100%)	36 (100%)
	Selten	0	0
	Manchmal	0	0
	Oft	0	0
Abweichungen – Anzahl Patienten n (%)			
7) Wie oft hat jemand anderes als der Patient das Studienmedikament eingenommen oder verwendet?	Nie	38 (100%)	36 (100%)
	Selten	0	0
	Manchmal	0	0
	Oft	0	0
Einfluss der Dosis – Anzahl Patienten n (%)			
8) Fühlte sich der Patient nach der Einnahme einer Dosis des Studienmedikaments high oder berauscht/betrunken?	Nie	35 (94.6%)	36 (100%)
	Selten	2 (5.4%)	0
	Manchmal	0	0
	Oft	0	0
9) Hat der Patient während der Studie neue emotionale oder psychologische Probleme entwickelt, wie z. B. ungewöhnlich depressiv, reizbar oder paranoid zu sein, die auf die Studienmedikation zurückzuführen sind?	Nie	36 (97.3%)	36 (100%)
	Selten	1 (2.7%)	0
	Manchmal	0	0
	Oft	0	0
10) Haben wichtige Bezugspersonen oder Betreuungspersonen Bedenken hinsichtlich der Einnahme von Studienmedikamenten oder deren Auswirkungen auf den Patienten geäußert, die nicht auf die Kontrolle von Anfällen beschränkt sind?	Nie	35 (92.1%)	35 (97.2%)
	Selten	1 (2.6%)	1 (2.8%)
	Manchmal	1 (2.6%)	0
	Oft	1 (2.6%)	0
11) Hat das Studienmedikament die normalen Aktivitäten bei der Arbeit, in der Schule oder zu Hause beeinträchtigt?	Nie	36 (97.3%)	34 (94.4%)
	Selten	1 (2.7%)	2 (5.6%)
	Manchmal	0	0

Behandlung		Epidyolex® (25 mg/kg/Tag)	PIAT + Placebo
Anzahl Patienten N		75	76
Mittlere (SD) Behandlungsdauer in Tagen		102.6 (28.68)	113.4 (2.66)
Anzahl Patienten n mit Angaben zur Umfrage		38	36
12) Hat die Einnahme von Studienmedikamenten zu Problemen mit der Polizei oder anderen Aktivitäten geführt?	Oft	1 (2.7%)	0
	Nie	38 (100%)	35 (97.2%)
	Selten	0	1 (2.8%)
	Manchmal	0	0
	Oft	0	0
13) Hatte der Patient das Gefühl, dass gegenüber anderen Personen nicht ganz ehrlich über die Einnahme ihrer Studienmedikation sein zu können?	Nie	38 (100%)	36 (100%)
	Selten	0	0
	Manchmal	0	0
	Oft	0	0
Entzugssymptome – Anzahl Patienten n (%)			
15a) Wie oft hat der Patient während der Studie die Einnahme des Studienmedikaments über einen längeren Zeitraum unterbrochen (d. h. mehr als nur eine Dosis ausgelassen)?	Nie	37 (97.4%)	36 (100%)
	Selten	1 (2.6%)	0
	Manchmal	0	0
	Oft	0	0
15c) Sind die in Frage 15b genannten Anzeichen und Symptome mit dem Entzugssyndrom vereinbar?	Ja	1 (16.7%)	2 (40.0%)
	Nein	5 (83.3%)	3 (60.0%)
	Möglicherweise	0	0
Gewünschte Verwendung – Anzahl Patienten n (%)			
16) Wie stark war der Wunsch des Patienten, sein Studienmedikament aus anderen Gründen als zur Anfallskontrolle zu verwenden?	1 (kein Wunsch)	36 (100%)	31 (100%)
	2	0	0
	3	0	0
	4	0	0
	5 (starker Wunsch)	0	0
17) Wie viel Zeit hat der Patient damit verbracht, über seine Studienmedikation nachzudenken, und zwar aus anderen Gründen als zur Anfallskontrolle?	1 (gar nicht)	36 (100%)	31 (100%)
	2	0	0
	3	0	0
	4	0	0
	5 (sehr viel)	0	0
18) Inwieweit macht sich der Patient sich Sorgen, dass er von dem Studienmedikament abhängig werden könnte?	1 (gar nicht)	36 (100%)	31 (100%)
	2	0	0
	3	0	0
	4	0	0
	5 (sehr viel)	0	0
SD = Standardabweichung Quellen: GWEP1521 Table 14.10 [67]			

4.8 Subgruppenanalysen

4.8.1 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Veränderung der Häufigkeit

Tabelle 4-74 (Anhang): Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle pro 28 Tagen mittels negativ-binomial Modell – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

Merkmal	Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle pro 28 Tage (neg. bin. Modell ^b)					
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		Verhältnis [95 %-KI] Epidyolex® / PIAT + Placebo	Interaktions- test
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Verhältnis [95 %-KI] Behandlungsphase ^c / Baseline-Phase	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Verhältnis [95 %-KI] Behandlungsphase ^c / Baseline-Phase		
Gesamtpopulation						
Gesamt	75	0,519	76	0,731	0,709 [0,576; 0,873]	Nicht zutreffend
Altersgruppe						
1 – 6 Jahre	21	0,5956	22	0,8455	0,7044 [0,4707; 1,0540]	p=0,328
7 – 11 Jahre	18	0,5493	18	0,6748	0,8139 [0,5235; 1,2656]	
12 – 17 Jahre	16	0,5146	16	0,8314	0,6189 [0,3844; 0,9964]	
18 – 65 Jahre	20	0,4635	20	0,6856	0,6761 [0,4426; 1,0327]	
Geschlecht						
Weiblich	32	0,5252	31	0,8165	0,6432 [0,4834; 0,8559]	p=0,450
Männlich	43	0,5392	45	0,6692	0,8058 [0,5750; 1,1292]	
Region						
Rest der Welt	39	0,4810	34	0,8247	0,5832 [0,4306; 0,7898]	p=0,064
USA	36	0,5821	42	0,6775	0,8591 [0,6290; 1,1735]	
Aktuelle Clobazam-Einnahme						
Nein	58	0,5791	51	0,7610	0,7610 [0,5904; 0,9809]	p=0,190
Ja	17	0,3930	25	0,7400	0,5311 [0,3482; 0,8100]	

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

Merkmal	Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle pro 28 Tage (neg. bin. Modell ^b)					
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		Verhältnis [95 %-KI] Epidyolex® / PIAT + Placebo	Interaktions- test
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Verhältnis [95 %-KI] Behandlungsphase ^c / Baseline-Phase	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Verhältnis [95 %-KI] Behandlungsphase ^c / Baseline-Phase		
Gesamtpopulation						
Gesamt	75	0,519	76	0,731	0,709 [0,576; 0,873]	Nicht zutreffend
Aktuelle Valproat-Einnahme						
Nein	46	0,5453	41	0,7670	0,7110 [0,5330; 0,9483]	p=0,183
Ja	29 /	0,5095	35	0,7391	0,6894 [0,4909; 0,9682]	
Aktuelle Levetiracetam-Einnahme						
Nein	56	0,5444	52	0,7514	0,7246 [0,5589; 0,9393]	p=0,981
Ja	19	0,4960	24	0,7583	0,6541 [0,4335; 0,9868]	
Aktuelle Vigabatrin-Einnahme						
Nein	47	0,4715	59	0,7667	0,6150 [0,4740; 0,7981]	p=0,174
Ja	28	0,6475	17	0,7144	0,9063 [0,6040; 1,3597]	
Mittlere Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle pro 28 Tagen zu Baseline						
≤ 36	29	0,6303	29	0,8262	0,7629 [0,5293; 1,0995]	p=0,910
>36 – ≤92	23	0,5516	24	0,7372	0,7482 [0,5107; 1,0961]	
>92	23	0,5167	23	0,7482	0,6906 [0,4732; 1,0078]	
Anzahl aktueller ASM						
<3	30	0,5084	35	0,7373	0,6896 [0,4918; 0,9669]	p=0,910
≥3	45	0,5463	41	0,7676	0,7117 [0,5334; 0,9496]	
Anzahl vorheriger ASM						
<4	41	0,5446	42	0,7414	0,7345 [0,5462; 0,9877]	p=0,708
≥4	34	0,5158	34	0,7691	0,6706 [0,4845; 0,9283]	
Anzahl vorheriger und aktueller ASM						
<8	43	0,5799	44	0,7147	0,8114 [0,6086; 1,0817]	p=0,693
≥8	32	0,4756	32	0,8108	0,5866 [0,4210; 0,8173]	

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

Merkmal	Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle pro 28 Tage (neg. bin. Modell ^b)					
	Epidyolex [®] 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		Verhältnis [95 %-KI] Epidyolex [®] / PIAT + Placebo	Interaktions- test
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Verhältnis [95 %-KI] Behandlungsphase ^c / Baseline-Phase	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Verhältnis [95 %-KI] Behandlungsphase ^c / Baseline-Phase		
Gesamtpopulation						
Gesamt	75	0,519	76	0,731	0,709 [0,576; 0,873]	Nicht zutreffend

a: Die Gesamt-Krampfanfälle beinhalten die TSC-assoziierten Krampfanfälle und die anderen Krampfanfälle.

b: Das Modell enthält die Gesamtzahl der Anfälle als Antwortvariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), die Zeit (Ausgangswert und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, die Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, die Interaktion zwischen Faktor und Zeit und die Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Behandlung als feste Effekte und den Patienten als Zufalleffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset.

c: Die Behandlungsphase wird definiert als Tag 1 bis Tag 113 der Behandlung und schließt die Titrationsphase und die Erhaltungsphase ein.

ASM = anfallssuppressives Medikament; KI = Konfidenzintervall; neg. bin = negativ-binomial Modell; TSC = tuberöse Sklerose

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

Tabelle 4-75 (Anhang): Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziierter Krampfanfälle pro 28 Tagen mittels negativ-binomial Modell – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

Merkmal	Häufigkeit TSC-assoziierter ^a Krampfanfälle pro 28 Tage (neg. bin. Modell ^b)					
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		Verhältnis [95 %-KI] Epidyolex® / PIAT + Placebo	Interaktions- test
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Verhältnis Behandlungsphase ^c / Baseline-Phase	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Verhältnis Behandlungsphase ^c / Baseline-Phase		
Gesamtpopulation						
Gesamt	75	0,514	76	0,735	0,699 [0,567; 0,861]	Nicht zutreffend
Altersgruppe						
1 – 6 Jahre	21	0,567	22	0,813	0,698 [0,472; 1,032]	p=0,9287
7 – 11 Jahre	18	0,534	18	0,688	0,776 [0,504; 1,192]	
12 – 17 Jahre	16	0,506	16	0,808	0,626 [0,394; 0,995]	
18 – 65 Jahre	20	0,447	20	0,652	0,686 [0,453; 1,039]	
Geschlecht						
Weiblich	32	0,513	31	0,668	0,768 [0,554; 1,063]	p=0,4653
Männlich	43	0,514	45	0,784	0,655 [0,498; 0,863]	
Region						
Rest der Welt	39	0,558	34	0,660	0,846 [0,627; 1,141]	p=0,0813
USA	36	0,469	42	0,806	0,583 [0,435; 0,781]	
Aktuelle Clobazam-Einnahme						
Nein	58	0,556	51	0,738	0,753 [0,589; 0,963]	p=0,1535
Ja	17	0,389	25	0,729	0,534 [0,356; 0,800]	
Aktuelle Valproat-Einnahme						
Nein	46	0,529	41	0,760	0,696 [0,528; 0,919]	p=0,9776
Ja	29 /	0,490	35	0,707	0,692 [0,501; 0,957]	
Aktuelle Levetiracetam-Einnahme						
Nein	56	0,527	52	0,737	0,715 [0,558; 0,916]	p=0,7079
Ja	19	0,478	24	0,731	0,654 [0,441; 0,970]	

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

Merkmal	Häufigkeit TSC-assoziiierter ^a Krampfanfälle pro 28 Tage (neg. bin. Modell ^b)					
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		Verhältnis [95 %-KI] Epidyolex® / PIAT + Placebo	Interaktions- test
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Verhältnis Behandlungsphase ^c / Baseline-Phase	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Verhältnis Behandlungsphase ^c / Baseline-Phase		
Gesamtpopulation						
Gesamt	75	0,514	76	0,735	0,699 [0,567; 0,861]	Nicht zutreffend
Aktuelle Vigabatrin-Einnahme						
Nein	47	0,458	59	0,739	0,619 [0,481; 0,797]	p=0,1646
Ja	28	0,623	17	0,723	0,861 [0,582; 1,273]	
Mittlere Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle pro 28 Tagen zu Baseline						
≤ 36	29	0,632	29	0,791	0,800 [0,562; 1,137]	p=0,7783
>36 – ≤92	23	0,526	24	0,729	0,721 [0,499; 1,043]	
>92	23	0,513	23	0,769	0,667 [0,463; 0,961]	
Anzahl aktueller ASM						
<3	30	0,486	35	0,712	0,682 [0,495; 0,941]	p=0,8761
≥3	45	0,532	41	0,754	0,706 [0,535; 0,931]	
Anzahl vorheriger ASM						
<4	41	0,526	42	0,714	0,736 [0,555; 0,977]	p=0,5938
≥4	34	0,500	34	0,761	0,657 [0,481; 0,896]	
Anzahl vorheriger und aktueller ASM						
<8	43	0,552	44	0,692	0,798 [0,605; 1,052]	p=0,1557
≥8	32	0,469	32	0,797	0,588 [0,427; 0,809]	
a: TSC-assoziierte Anfälle beinhalten fokale Anfälle (Typ 1 – 3) und generalisierte Anfälle (tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch)						
b: Das Modell enthält die Gesamtzahl der Anfälle als Antwortvariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), die Zeit (Ausgangswert und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, die Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, die Interaktion zwischen Faktor und Zeit und die Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Behandlung als feste Effekte und den Patienten als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset.						
c: Die Behandlungsphase wird definiert als Tag 1 bis Tag 113 der Behandlung und schließt die Titrationsphase und die Erhaltungsphase ein.						
ASM = anfallssuppressives Medikament; KI = Konfidenzintervall; neg. bin = negativ-binomial Modell; TSC = tuberöse Sklerose						
Quelle: CSR Table 9.19.1 [67]						

4.8.2 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle - Responder

Tabelle 4-76 (Anhang): Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Reduktion der Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle pro 28 Tagen, Responder (≥ 50 % Reduktion) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

Merkmal	Häufigkeit TSC-assoziiierter ^a Krampfanfälle pro 28 Tage – Responder ^b (≥50 % Reduktion)					
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		OR [95 %-KI]	Interaktions- test
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl Responder n (%)	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl Responder n (%)		
Gesamtpopulation						
Gesamt	75	27 (36,0%)	76	17 (22,4%)	1,96 [0,96; 4,03]	Nicht zutreffend
Altersgruppe						
1 – 6 Jahre	21	7 (33,3%)	22	4 (18,2%)	2,25 [0,55; 9,24]	p=0,9351
7 – 11 Jahre	18	6 (33,3%)	18	5 (27,8%)	1,30 [0,31; 5,39]	
12 – 17 Jahre	16	7 (43,8%)	16	4 (25,0%)	2,33 [0,52; 10,48]	
18 – 65 Jahre	20	7 (35,0%)	20	4 (20,0%)	2,15 [0,52; 9,00]	
Geschlecht						
Weiblich	32	11 (34,4%)	31	10 (32,3%)	1,07 [0,37; 3,08]	p=0,1340
Männlich	43	16 (37,2%)	45	7 (15,6%)	3,31 [1,19; 9,19]	
Region						
Rest der Welt	39	11 (28,2%)	34	11 (32,4%)	0,83 [0,30; 2,26]	p=0,0205
USA	36	16 (44,4%)	42	6 (14,3%)	4,82 [1,61; 14,37]	
Aktuelle Clobazam-Einnahme						
Nein	58	19 (32,8%)	51	12 (23,5%)	1,62 [0,69; 3,79]	p=0,3704
Ja	17	8 (47,1%)	25	5 (20,0%)	3,39 [0,86; 13,38]	
Aktuelle Valproat-Einnahme						
Nein	46	17 (37,0%)	41	8 (19,5%)	2,49 [0,93; 6,65]	p=0,4853
Ja	29	10 (34,5%)	35	9 (25,7%)	1,47 [0,50; 4,36]	

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

Merkmal	Häufigkeit TSC-assoziiierter ^a Krampfanfälle pro 28 Tage – Responder ^b (≥50 % Reduktion)					
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		OR [95 %-KI]	Interaktions- test
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl Responder n (%)	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl Responder n (%)		
Gesamtpopulation						
Gesamt	75	27 (36,0%)	76	17 (22,4%)	1,96 [0,96; 4,03]	Nicht zutreffend
Aktuelle Levetiracetam-Einnahme						
Nein	56	22 (39,3%)	52	12 (23,1%)	2,13 [0,92; 4,94]	p=0,6526
Ja	19	5 (26,3%)	24	5 (20,8%)	1,45 [0,35; 6,07]	
Aktuelle Vigabatrin-Einnahme						
Nein	47	19 (40,4%)	59	12 (20,3%)	2,72 [1,14; 6,49]	p=0,2129
Ja	28	8 (28,6%)	17	5 (29,4%)	0,98 [0,26; 3,73]	
Mittlere Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle pro 28 Tagen zu Baseline						
≤ 36	29	9 (31,0%)	29	6 (20,7%)	1,86 [0,56; 6,24]	p=0,1769
>36 – ≤92	23	6 (26,1%)	24	7 (29,2%)	0,82 [0,22; 3,03]	
>92	23	12 (52,2%)	23	4 (17,4%)	4,97 [1,27; 19,42]	
Anzahl aktueller ASM						
<3	30	13 (43,3%)	35	9 (25,7%)	2,20 [0,77; 6,34]	p=0,8292
≥3	45	14 (31,1%)	41	8 (19,5%)	1,87 [0,69; 5,12]	
Anzahl vorheriger ASM						
<4	41	14 (34,1%)	42	11 (26,2%)	1,42 [0,55; 3,66]	p=0,3147
≥4	34	13 (38,2%)	34	6 (17,6%)	3,03 [0,98; 9,37]	
Anzahl vorheriger und aktueller ASM						
<8	43	14 (32,6%)	44	13 (29,5%)	1,15 [0,46; 2,88]	p=0,0729
≥8	32	13 (40,6%)	32	4 (12,5%)	4,83 [1,36; 17,19]	

a: TSC-assoziierte Anfälle beinhalten fokale Anfälle (Typ 1 – 3) und generalisierte Anfälle (tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch)

b: Die Responder werden anhand eines logistischen Regressionsmodells mit der Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), der Behandlung, dem Faktor und der Faktor-Behandlungs-Interaktion als Kovariaten analysiert.

ASM = anfallssuppressives Medikament; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; TSC = tuberöse Sklerose

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

Merkmal	Häufigkeit TSC-assoziiierter ^a Krampfanfälle pro 28 Tage – Responder ^b (≥50 % Reduktion)					
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		OR [95 %-KI]	Interaktions- test
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl Responder n (%)	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl Responder n (%)		
Gesamtpopulation						
Gesamt	75	27 (36,0%)	76	17 (22,4%)	1,96 [0,96; 4,03]	Nicht zutreffend
Quelle: GWEP1521 Table 9.19.2 [67]						

4.8.3 Endpunkt Morbidität: Epileptische Krampfanfälle – Längste Anzahl konsekutiver Tage ohne jegliche Krampfanfälle

Tabelle 4-77 (Anhang): Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Krampfanfälle – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

Merkmal	Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle pro 28 Tage (neg. bin. Modell ^b)					
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		Verhältnis [95 %-KI] Epidyolex® / PIAT + Placebo	Interaktions- test
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Verhältnis Behandlungsphase ^c / Baseline-Phase	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Verhältnis Behandlungsphase ^c / Baseline-Phase		
Gesamtpopulation						
Gesamt	75	1,4412	76	0,7823	1,8423 [1,2085; 2,8086]	Nicht zutreffend
Altersgruppe						
1 – 6 Jahre	21	1,7619	22	1,1128	1,5833 [0,6854; 3,6575]	0,993
7 – 11 Jahre	18	1,8710	18	1,2106	1,5456 [0,6054; 3,9455]	
12 – 17 Jahre	16	1,1863	16	0,5755	2,0612 [0,8790; 4,8333]	
18 – 65 Jahre	20	0,5334	20	0,6649	2,3063 [1,0678; 4,9810]	
Geschlecht						
Weiblich	32	1,7530	31	0,8416	2,0829 [1,1831; 3,6671]	0,348
Männlich	43	1,3290	45	0,8221	1,6166 [0,8407; 3,1086]	
Region						
Rest der Welt	39	1,4999	34	0,7995	1,8761 [1,0445; 3,3699]	0,501
USA	36	1,6254	42	0,8763	1,8549 [0,9882; 3,4817]	
Aktuelle Clobazam-Einnahme						
Nein	58	1,4157	51	0,8968	1,5786 [0,9549; 2,6097]	0,205
Ja	17	2,1186	25	0,7122	2,9747 [1,3072; 6,7690]	

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

Merkmal	Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle pro 28 Tage (neg. bin. Modell ^{b)})					
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		Verhältnis [95 %-KI] Epidyolex® / PIAT + Placebo	Interaktions- test
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Verhältnis Behandlungsphase ^c / Baseline-Phase	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Verhältnis Behandlungsphase ^c / Baseline-Phase		
Gesamtpopulation						
Gesamt	75	1,4412	76	0,7823	1,8423 [1,2085; 2,8086]	Nicht zutreffend
Aktuelle Valproat-Einnahme						
Nein	46	1,4717	41	0,8380	1,7562 [1,0021; 3,0779]	0,486
Ja	29	1,7129	35	0,8264	2,0728 [1,0613; 4,0485]	
Aktuelle Levetiracetam-Einnahme						
Nein	56	1,4107	52	0,8638	1,6331 [0,9895; 2,6953]	0,233
Ja	19	2,1418	24	0,7653	2,7987 [1,2267; 6,3850]	
Aktuelle Vigabatrin-Einnahme						
Nein	47	1,5728	59	0,7680	2,0480 [1,2381; 3,3878]	0,428
Ja	28	1,5284	17	1,1752	1,3006 [0,5532; 3,0575]	
Mittlere Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle pro 28 Tagen zu Baseline						
≤ 36	29	1,1492	29	0,6530	1,7598 [0,9888; 3,1321]	0,815
>36 – ≤92	23	2,2129	24	1,0371	2,1338 [0,9725; 4,6818]	
>92	23	3,3273	23	1,6089	2,0681 [0,6883; 6,2138]	
Anzahl aktueller ASM						
<3	30	1,6135	35	0,8547	1,8877 [0,9858; 3,6148]	0,869
≥3	45	1,5235	41	0,8140	1,8717 [1,0541; 3,3235]	
Anzahl vorheriger ASM						
<4	41	1,6253	42	0,9303	1,7470 [0,9867; 3,0934]	0,788
≥4	34	1,4809	34	0,7142	2,0737 [1,0898; 3,9459]	
Anzahl vorheriger und aktueller ASM						
<8	43	1,3042	44	0,9569	1,3629 [0,7852; 2,3656]	0,191
≥8	32	2,0694	32	0,6823	3,0329 [1,5477; 5,9436]	

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

Merkmal	Häufigkeit der Gesamt-Krampfanfälle pro 28 Tage (neg. bin. Modell ^b)					
	Epidyolex [®] 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		Verhältnis [95 %-KI] Epidyolex [®] / PIAT + Placebo	Interaktions- test
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Verhältnis Behandlungsphase ^c / Baseline-Phase	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Verhältnis Behandlungsphase ^c / Baseline-Phase		
Gesamtpopulation						
Gesamt	75	1,4412	76	0,7823	1,8423 [1,2085; 2,8086]	Nicht zutreffend

a: Die Gesamt-Krampfanfälle beinhalten die TSC-assoziierten Krampfanfälle und die anderen Krampfanfälle.

b: Das Modell enthält die Gesamtzahl der Anfälle als Antwortvariable und die Altersgruppe (nur wenn das Alter nicht der getestete Faktor ist), die Zeit (Ausgangswert und Behandlungszeitraum), die Behandlung, den Faktor, die Interaktion zwischen Behandlung und Zeit, die Interaktion zwischen Faktor und Behandlung, die Interaktion zwischen Faktor und Zeit und die Interaktion zwischen Faktor und Zeit und Behandlung als feste Effekte und den Patienten als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset.

c: Die Behandlungsphase wird definiert als Tag 1 bis Tag 113 der Behandlung und schließt die Titrationsphase und die Erhaltungsphase ein.

ASM = anfallssuppressives Medikament; KI = Konfidenzintervall; neg. bin = negativ-binomial Modell; TSC = tuberöse Sklerose

4.8.4 Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung

Tabelle 4-78 (Anhang): Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Responder (jegliche Verbesserung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (ITT-Population).

Merkmal	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC), Responder (jegliche Verbesserung)						
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		OR [95 %-KI], p-Wert ^a	rRR [95 %-KI]	Interaktions- test ^b
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl Responder n (%)	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl Responder n (%)			
Gesamtpopulation							
Gesamt	66	45 (68,2%)	72	27 (37,5%)	3,571 [1,766; 7,222], p<0,001	0,550 [0,391; 0,773]	Nicht zutreffend
Altersgruppe							
1 – 6 J	20	14 (70,0%)	22	6 (27,3%)	6,222 [1,630; 23,757], p=0,012	0,390 [0,186; 0,817]	p=0,626
7 – 11 J	17	11 (64,7%)	18	7 (38,9%)	2,881 [0,729; 11,381], p=0,181	0,601 [0,305; 1,183]	
12 – 17 J	13	10 (76,9%)	15	6 (40,0%)	5,000 [0,958; 26,108], p=0,067	0,520 [0,261; 1,034]	
18 – 65 J	16	10 (62,5%)	17	8 (47,1%)	1,875 [0,467; 7,526], p=0,491	0,753 [0,401; 1,415]	
Geschlecht							
Weiblich	28	19 (67,9%)	29	14 (48,3%)	2,262 [0,771; 6,639], p=0,182	0,711 [0,451; 1,121]	p=0,277
Männlich	38	26 (68,4%)	43	13 (30,2%)	5,000 [1,945; 12,853], p<0,001	0,442 [0,267; 0,731]	
Region							
Rest der Welt	36	21 (58,3%)	33	11 (33,3%)	2,800 [1,050; 7,470], p=0,054	0,571 [0,328; 0,996]	p=0,337
USA	30	24 (80,0%)	39	16 (41,0%)	5,750 [1,916; 17,254], p=0,001	0,513 [0,338; 0,778]	

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

Merkmal	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC), Responder (jegliche Verbesserung)						
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		OR [95 %-KI], p-Wert ^a	rRR [95 %-KI]	Interaktions- test ^b
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl Responder n (%)	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl Responder n (%)			
Gesamtpopulation							
Gesamt	66	45 (68,2%)	72	27 (37,5%)	3,571 [1,766; 7,222], p<0,001	0,550 [0,391; 0,773]	Nicht zutreffend
Aktuelle Clobazam-Einnahme							
Nein	52	35 (67,3%)	47	17 (36,2%)	3,633 [1,583; 8,336], p=0,003	0,537 [0,352; 0,821]	p=0,970
Ja	14	10 (71,4%)	25	10 (40,0%)	3,750 [0,917; 15,342], p=0,096	0,560 [0,313; 1,003]	
Aktuelle Valproat-Einnahme							
Nein	39	27 (69,2%)	38	14 (36,8%)	3,857 [1,496; 9,944], p=0,006	0,532 [0,334; 0,848]	p=0,807
Ja	27	18 (66,7%)	34	13 (38,2%)	3,231 [1,122; 9,303], p=0,040	0,574 [0,347; 0,949]	
Aktuelle Levetiracetam-Einnahme							
Nein	49	34 (69,4%)	51	19 (37,3%)	3,818 [1,662; 8,768], p=0,001	0,537 [0,359; 0,802]	p=0,756
Ja	17	11 (64,7%)	21	8 (38,1%)	2,979 [0,789; 11,248], p=0,191	0,589 [0,308; 1,126]	
Aktuelle Vigabatrin-Einnahme							
Nein	40	28 (70,0%)	56	20 (35,7%)	4,200 [1,760; 10,020], p=0,002	0,510 [0,340; 0,766]	p=0,486
Ja	26	17 (65,4%)	16	7 (43,8%)	2,429 [0,678; 8,701], p=0,210	0,669 [0,359; 1,246]	
Mittlere Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle pro 28 Tagen zu Baseline							
≤ 36	24	13 (54,2%)	27	6 (22,2%)	4,136 [1,232; 13,893], p=0,023	0,410 [0,185; 0,909]	p=0,879
>36 – ≤92	21	16 (76,2%)	23	12 (52,2%)	2,933 [0,803; 10,712], p=0,125	0,685 [0,433; 1,083]	
>92	21	16 (76,2%)	22	9 (40,9%)	4,622 [1,240; 17,226], p=0,031	0,537 [0,308; 0,936]	

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

Merkmal	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC), Responder (jegliche Verbesserung)						
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		OR [95 %-KI], p-Wert ^a	rRR [95 %-KI]	Interaktions- test ^b
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl Responder n (%)	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl Responder n (%)			
Gesamtpopulation							
Gesamt	66	45 (68,2%)	72	27 (37,5%)	3,571 [1,766; 7,222], p<0,001	0,550 [0,391; 0,773]	Nicht zutreffend
Anzahl aktueller ASM							
<3	28	21 (75,0%)	34	10 (29,4%)	7,200 [2,327; 22,279], p=<0,001	0,392 [0,223; 0,689]	p=0,098
≥3	38	24 (63,2%)	38	17 (44,7%)	2,118 [0,845; 5,305], p=0,167	0,708 [0,461; 1,088]	
Anzahl vorheriger ASM							
<4	40	29 (72,5%)	42	15 (35,7%)	4,745 [1,857; 12,125], p<0,001	0,493[0,315; 0,771]	p=0,349
≥4	26	16 (61,5%)	30	12 (40,0%)	2,400 [0,818; 7,039], p=0,180	0,650[0,381; 1,108]	
Anzahl vorheriger und aktueller ASM							
<8	38	24 (63,2%)	41	14 (34,1%)	3,306 [1,314; 8,317], p=0,013	0,541 [0,331; 0,882]	p=0,757
≥8	28	21 (75,0%)	31	13 (41,9%)	1,787 [1,116; 2,863], p=0,017	0,559 [0,351; 0,891]	
a: Exakter Test nach Fischer b: Breslow-Day Test zur Berechnung der Homogenität der Odds Ratio ASM = anfallssuppressives Medikament; J = Jahre; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; rRR = reverse Risk Ratio; TSC = tuberöse Sklerose							

4.8.5 Endpunkt Verträglichkeit

Tabelle 4-79 (Anhang): Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit: Gesamtrate der TEAEs – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).

Merkmal	Gesamtrate der TEAEs						
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		OR [95 %-KI], p-Wert ^a	rRR [95 %-KI]	Interaktions- test ^b
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl der Patienten n (%) mit mind. 1 TEAE	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl der Patienten n (%) mit mind. 1 TEAE			
Gesamtpopulation							
Gesamt	75	70	76	72	0,778 [0,201; 3,016], p=0,745	1,015 [0,937; 1,100]	Nicht zutreffend
Altersgruppe							
1 – 6 Jahre	21	20 (95,2%)	22	21 (95,5%)	0,952 [0,056; 16,279], p=1,00	1,002 [0,878; 1,144]	p=0,565
7 – 11 Jahre	18	18 (100%)	18	17 (94,4%)	0,944 [0,844; 1,056], p=1,00	0,944 [0,844; 1,056]	
12 – 17 Jahre	16	15 (93,8%)	16	15 (93,8%)	1,000 [0,057; 17,509], p=1,00	1,000 [0,836; 1,196]	
18 – 65 Jahre	20	17 (85%)	20	19 (95%)	0,298 [0,028; 3,146], p=0,605	1,118 [0,906; 1,379]	
Geschlecht							
Weiblich	32	32 (100%)	31	29 (93,5%)	0,935 [0,853; 1,026], p=0,238	0,935 [0,853; 1,026]	p=0,058
Männlich	43	38 (88,4%)	45	43 (95,6%)	0,353 [0,065; 1,929], p=0,261	1,081 [0,954; 1,226]	
Region							
Rest der Welt	39	36 (92,3%)	34	30 (88,2%)	1,600 [0,332; 7,717], p=0,698	0,956 [0,821; 1,113]	p=0,102
USA	36	34 (94,4%)	42	42 (100%)	1,059 [0,978; 1,146], p=0,210	1,059 [0,978; 1,146]	

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

Merkmal	Gesamtrate der TEAEs						
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		OR [95 %-KI], p-Wert ^a	rRR [95 %-KI]	Interaktions- -test ^b
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl der Patienten n (%) mit mind. 1 TEAE	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl der Patienten n (%) mit mind. 1 TEAE			
Gesamtpopulation							
Gesamt	75	70	76	72	0,778 [0,201; 3,016], p=0,745	1,015 [0,937; 1,100]	Nicht zutreffend
Aktuelle Clobazam-Einnahme							
Nein	58	53 (91,4%)	51	47 (92,2%)	0,902 [0,229; 3,558], p=1,00	1,009 [0,901; 1,129]	NA ^c
Ja	17	17 (100%)	25	25 (100%)	NA ^c	NA ^c	
Aktuelle Valproat-Einnahme							
Nein	46	41 (89,1%)	41	41 (100%)	NA ^c , p=0,057	NA ^c	NA ^c
Ja	29	29 (100%)	35	31 (88,6%)	NA ^c , p=1,20	NA ^c	
Aktuelle Levetiracetam-Einnahme							
Nein	56	54 (96,4%)	52	49 (94,2%)	1,653 [0,265; 10,310], p=0,670	0,977 [0,898; 1,063]	p=0,180
Ja	19	16 (84,2%)	24	23 (95,8%)	0,232 [0,022; 2,435], p=0,306	1,138 [0,921; 1,407]	
Aktuelle Vigabatrin-Einnahme							
Nein	47	43 (91,5%)	59	56 (94,9%)	0,576 [0,122; 2,710], p=0,697	1,037 [0,934; 1,153]	p=0,506
Ja	28	27 (96,4%)	17	16 (94,1%)	1,688 [0,099; 28,881], p=1,000	0,976 [0,850; 1,121]	
Mittlere Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle pro 28 Tagen zu Baseline							
≤ 36	29	27 (93,1%)	29	27 (93,1%)	1,000 [0,131; 7,624], p=1,000	1,000 [0,869; 1,150]	p=0,351
>36 – ≤92	23	20 (87,0%)	24	23 (95,8%)	0,290 [0,028; 3,013], p=0,348	1,102 [0,922; 1,318]	
>92	23	23 (100%)	23	22 (95,7%)	0,957 [0,877; 1,044], p=1,000	0,957 [0,877; 1,044]	

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

Merkmal	Gesamtrate der TEAEs						
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		OR [95 %-KI], p-Wert ^a	rRR [95 %-KI]	Interaktions- -test ^b
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl der Patienten n (%) mit mind. 1 TEAE	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl der Patienten n (%) mit mind. 1 TEAE			
Gesamtpopulation							
Gesamt	75	70	76	72	0,778 [0,201; 3,016], p=0,745	1,015 [0,937; 1,100]	Nicht zutreffend
Anzahl aktueller ASM							
<3	30	27 (90,0%)	35	34 (97,1%)	0,265 [0,026; 2,691], p=0,328	1,079 [0,946; 1,232]	p=0,203
≥3	45	43 (95,6%)	41	38 (92,7%)	1,697 [0,269; 10,705], p=0,666	0,970 [0,872; 1,079]	
Anzahl vorheriger ASM							
<4	30	29 (96,7%)	33	32 (97,0%)	0,906 [0,054; 15,158], p=1,000	1,003 [0,917; 1,097]	p=0,920
≥4	45	41 (91,1%)	43	40 (93,0%)	0,769 [0,162; 3,655], p=1,000	1,021 [0,903; 1,154]	
Anzahl vorheriger und aktueller ASM							
<8	43	42 (97,7%)	44	42 (95,5%)	2,000 [0,175; 22,906], p=1,000	0,977 [0,90; 1,058]	p=0,332
≥8	32	28 (87,5%)	32	30 (93,8%)	0,467 [0,079; 2,750], p=0,672	1,071 [0,914; 1,256]	
a: Exakter Test nach Fischer b: Breslow-Day Test zur Berechnung der Homogenität der Odds Ratio c: Nicht auswertbar, da in mind. einem Behandlungsarmen mind. einer Subgruppe 0 Patienten ohne Event vorhanden waren. ASM = anfallssuppressives Medikament; KI = Konfidenzintervall; NA = nicht auswertbar; n. b. = nicht berechnet							

Tabelle 4-80 (Anhang): Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit: Gesamtrate der schwerwiegenden TEAEs (SUEs) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie GWEP1521 (Sicherheits-Population).

Merkmal	Rate der SUEs						
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		OR [95 %-KI], p-Wert ^a	RR [95 %-KI]	Interaktions- -test ^b
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl der Patienten n (%) mit mind. 1 SUE	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl der Patienten n (%) mit mind. 1 SUE			
Gesamtpopulation							
Gesamt	75	16 (21,3%)	76	2 (2,6%)	10,034 [2,218; 45,387], p<0,001	0,123 [0,029; 0,518]	Nicht zutreffend
Altersgruppe							
1 – 6 Jahre	21	6 (28,6%)	22	0 (0,0%)	NA ^c , p=0,009	NA ^c	NA ^c
7 – 11 Jahre	18	2 (11,1%)	18	1 (5,6%)	2,125 [0,175; 25,775], p=1,000	0,500 [0,050; 5,036]	
12 – 17 Jahre	16	4 (25,0%)	16	0 (0,0%)	NA ^c , p=0,101	NA ^c	
18 – 65 Jahre	20	4 (25,0%)	20	1 (5,0%)	4,750 [0,481; 46,906], p=0,342	0,250 [0,031; 2,045]	
Geschlecht							
Weiblich	32	6 (18,8%)	31	0 (0,0%)	NA ^c , p=0,024	NA ^c	NA ^c
Männlich	43	10 (23,3%)	45	2 (4,4%)	6,515 [1,336; 31,773], p=0,013	0,191 [0,044; 0,823]	
Region							
Rest der Welt	39	6 (15,4%)	34	1 (2,9%)	6,000 [0,684; 52,618], p=0,113	0,191 [0,024; 1,510]	p=0,527
USA	36	10 (27,8%)	42	1 (2,4%)	15,769 [1,905; 130,530], p=0,002	0,086 [0,012; 0,638]	
Aktuelle Clobazam-Einnahme							
Nein	58	9 (15,5)	51	1 (2,0%)	9,184 [1,121; 75,237], p=0,018	0,126 [0,017; 0,964]	n.b. ^d
Ja	17	7 (41,2%)	25	1 (4,0%)	16,800 [1,822; 154.894], p=0,004	0,097 [0,013; 0,720]	

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

Merkmal	Rate der SUEs						
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		OR [95 %-KI], p-Wert ^a	RR [95 %-KI]	Interaktions- -test ^b
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl der Patienten n (%) mit mind. 1 SUE	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl der Patienten n (%) mit mind. 1 SUE			
Gesamtpopulation							
Gesamt	75	16 (21,3%)	76	2 (2,6%)	10,034 [2,218; 45,387], p<0,001	0,123 [0,029; 0,518]	Nicht zutreffend
Aktuelle Valproat-Einnahme							
Nein	46	9 (19,6%)	41	1 (2,4%)	9,730 [1,175; 80,559], p=0,017	0,125 [0,016; 0,942]	n.b. ^d
Ja	29	7 (24,1%)	35	1 (2,9%)	10,818 [1,244; 94,072], p=0,019	0,118 [0,015; 0,907]	
Aktuelle Levetiracetam-Einnahme							
Nein	56	13 (23,2%)	52	1 (1,9%)	15,419 [1,938; 122,684], p=0,001	0,083 [0,011; 0,611]	p=0,406
Ja	19	3 (15,8%)	24	1 (4,2%)	4,313 [0,411; 45,282], p=0,306	0,264 [0,030; 2,338]	
Aktuelle Vigabatrin-Einnahme							
Nein	47	10 (21,3%)	59	1 (1,7%)	15,676 [1,926; 127,574], p=0,002	0,080 [0,011; 0,600],	p=0,401
Ja	28	6 (21,4%)	17	1 (5,9%)	4,364 [0,477; 39,888], p=0,227	0,275 [0,036; 2,089]	
Mittlere Häufigkeit TSC-assoziiierter Krampfanfälle pro 28 Tagen zu Baseline							
≤ 36	29	5 (17,2%)	29	1 (3,4%)	5,833 [0,637; 53,451], p=0,194	0,200 [0,025; 1,608]	NA ^c
>36 – ≤92	23	5 (21,7%)	24	0 (0,0%)	NA ^c , p=0,022	NA ^c	
>92	23	6 (26,1%)	23	1 (4,3%)	7,765 [0,852; 70,752], p=0,096	0,167 [0,022; 1,277]	
Anzahl aktueller ASM							
<3	30	6 (20,0%)	35	0 (0,0%)	NA ^c , p=,007	NA ^c	NA ^c
≥3	45	10 (22,2%)	41	2 (4,9%)	5,571 [1,142; 27,192], p=0,028	0,220 [0,051; 0,943]	

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

Merkmal	Rate der SUEs						
	Epidyolex® 25 mg/kg/Tag (N = 75)		PIAT + Placebo (N = 76)		OR [95 %-KI], p-Wert ^a	RR [95 %-KI]	Interaktions- -test ^b
	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl der Patienten n (%) mit mind. 1 SUE	Anzahl Patienten n der Subgruppe	Anzahl der Patienten n (%) mit mind. 1 SUE			
Gesamtpopulation							
Gesamt	75	16 (21,3%)	76	2 (2,6%)	10,034 [2,218; 45,387], p<0,001	0,123 [0,029; 0,518]	Nicht zutreffend
Anzahl vorheriger ASM							
<4	30	3 (10,0%)	33	2 (6,1%)	1,722 [0,268; 11,086], p=0,662	0,606 [0,109; 3,383]	NA ^c
≥4	45	13 (28,9%)	43	0 (0,0%)	NA ^c , p<0,001	NA ^c	
Anzahl vorheriger und aktueller ASM							
<8	43	8 (18,6%)	44	2 (4,5%)	4,800 [0,956; 24,088], p=0,049	0,244 [0,055; 1,086]	NA ^c
≥8	32	8 (25,0%)	32	0 (0,0%)	NA ^c , p=0,005	NA ^c	
a: Exakter Test nach Fischer b: Breslow-Day Test zur Berechnung der Homogenität der Odds Ratio c: Nicht auswertbar, da in mind. einem Behandlungsarm einer Subgruppe 0 Patienten ohne Event vorhanden waren. d: Nicht berechnet, da in keiner Subgruppe ≥ 10 Patienten mit Event auftraten. ASM = anfallssuppressives Medikament; KI = Konfidenzintervall; NA = nicht auswertbar; n. b. = nicht berechnet, SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis							