

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

Cannabidiol (Epidyolex[®])

GW Pharmaceuticals plc

Modul 4 A

*Zusammen mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren für
die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im
Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	18
Abkürzungsverzeichnis	39
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	42
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	43
4.2 Methodik.....	67
4.2.1 Fragestellung.....	67
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	69
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	71
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	71
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	72
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	74
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	77
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	77
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	80
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	80
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	80
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	88
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	90
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	91
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	92
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	94
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	94
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	97
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	100
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	101
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	103
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	125
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	126
4.3.1.3.1 Darstellung der Endpunkte – RCT.....	126
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben – RCT.....	129
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: Epileptische Anfälle – RCT.....	131

4.3.1.3.1.3	Endpunkt Morbidität: Status epilepticus – RCT.....	224
4.3.1.3.1.4	Endpunkt Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung – RCT.....	233
4.3.1.3.1.5	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE) – RCT.....	257
4.3.1.3.1.6	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition) – RCT...	282
4.3.1.3.1.7	Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT	314
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	363
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	365
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	366
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	366
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	366
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	366
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	367
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	367
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	370
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	370
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	370
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	370
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	371
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	372
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	372
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	373
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	374
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	374
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	374
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	375
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	375
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	375
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	376
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	376
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	376
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	376
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	379
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	393
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	395
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	395
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	395

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	395
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	395
4.6 Referenzliste.....	397
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	401
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	405
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	408
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	410
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	424
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	459

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	44
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex Epidyolex in der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag auf Endpunktebene.....	53
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex Epidyolex in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag auf Endpunktebene.....	59
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen	70
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1424 (Epidyolex-Dosis: 10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag), in-Label Population (Sicherheitspopulation)	108
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1424 (Epidyolex-Dosis: 10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag), gesamte Studienpopulation (Sicherheitspopulation).....	110
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1332B (Epidyolex-Dosis: 20 mg/kg/Tag), in-Label Population (Sicherheitspopulation).....	112
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1332B (Epidyolex-Dosis: 20 mg/kg/Tag), gesamte Studienpopulation (Sicherheitspopulation).....	114
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-18: Operationalisierung von "Mortalität: Gesamtüberleben"	129

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Mortalität: Gesamtüberleben" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-20: Ergebnisse für "Mortalität: Gesamtüberleben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-21: Ergebnisse für "Mortalität: Gesamtüberleben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-22: Operationalisierung von "Morbidität: Epileptische Anfälle"	132
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Morbidität: Epileptische Anfälle" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	135
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	135
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	136
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	136
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	137
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	137
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	138
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	138
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	139
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie	

GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	139
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	140
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	140
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Negativ-Binomial-Modell" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	142
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Negativ-Binomial-Modell" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	142
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	144
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	144
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	145
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	145
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Negativ-Binomial-Modell" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	146
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Negativ-Binomial-Modell" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	146
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Negativ-Binomial-Modell" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	147

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Negativ-Binomial-Modell" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	147
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	149
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	149
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	150
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	150
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	151
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	151
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	152
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	152
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ " aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	156
Tabelle 4-55: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	156
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ " aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)). .	157
Tabelle 4-57: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)). .	157

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ " aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	158
Tabelle 4-59: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	159
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ " aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	160
Tabelle 4-61: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	160
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ " aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	161
Tabelle 4-63: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	161
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ " aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	162
Tabelle 4-65: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	163
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline " aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	176
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	176
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	177
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	178
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	178

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	178
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz convulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	180
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz convulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	182
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz convulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	185
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz convulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	186
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz convulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	188
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz convulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	190
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	196
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	196
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	197
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	198
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, bereinigt" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	199
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, bereinigt" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	200
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	200

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	201
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt "Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	217
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt "Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	217
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt "Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	218
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt "Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	219
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt "Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	219
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt "Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	220
Tabelle 4-92: Operationalisierung von "Morbidität: Status epilepticus"	224
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Morbidität: Status epilepticus" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt "Status epilepticus" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	225
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Status epilepticus“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	225
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt "Status epilepticus" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	227
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt "Status epilepticus" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	227
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt "Status epilepticus" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	228
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt "Status epilepticus" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	229

Tabelle 4-100: Operationalisierung von "Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung"	233
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	235
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	235
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	236
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	236
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	237
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	238
Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	238
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	239
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	240
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	240
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	241

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	241
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	245
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)). .	245
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	246
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	246
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	247
Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	247
Tabelle 4-120: Operationalisierung von "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie"	257
Tabelle 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	257
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	258
Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)). .	260
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	262
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	264
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	266
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	268

Tabelle 4-128: Operationalisierung von "Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)"	283
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	283
Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt "Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	284
Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt "Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	286
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt "Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	289
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt "Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	292
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt "Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	294
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt "Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	296
Tabelle 4-136: Operationalisierung von "Unerwünschte Ereignisse (UE)"	314
Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	316
Tabelle 4-138: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	316
Tabelle 4-139: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der gesamten Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	317
Tabelle 4-140: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Drogenmissbrauch und Abhängigkeit" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	318

Tabelle 4-141: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	319
Tabelle 4-142: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	319
Tabelle 4-143: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	321
Tabelle 4-144: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	321
Tabelle 4-145: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	322
Tabelle 4-146: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	322
Tabelle 4-147: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	323
Tabelle 4-148: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der gesamten Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	324
Tabelle 4-149: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	324
Tabelle 4-150: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der gesamten Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	325
Tabelle 4-151: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Drogenmissbrauch und Abhängigkeit" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	326
Tabelle 4-152: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Drogenmissbrauch und Abhängigkeit" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	327

Tabelle 4-153: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	328
Tabelle 4-154: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	329
Tabelle 4-155: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	330
Tabelle 4-156: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	330
Tabelle 4-157: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	333
Tabelle 4-158: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	333
Tabelle 4-159: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	334
Tabelle 4-160: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	335
Tabelle 4-161: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	335
Tabelle 4-162: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	336
Tabelle 4-163: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	337

Tabelle 4-164: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	338
Tabelle 4-165: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA PT" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	339
Tabelle 4-166: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA PT" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	340
Tabelle 4 -4-167 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	364
Tabelle 4-4-168: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	364
Tabelle 4-169: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	367
Tabelle 4-170: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	367
Tabelle 4-171: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	368
Tabelle 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	368
Tabelle 4-173: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	369
Tabelle 4-174: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	371
Tabelle 4-175: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	372
Tabelle 4-176: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	372
Tabelle 4-177: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	373
Tabelle 4-178: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	375
Tabelle 4-179: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	375
Tabelle 4-180: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex Epidyolex in der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag auf Endpunktebene.....	380
Tabelle 4-181: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex Epidyolex in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag auf Endpunktebene.....	386
Tabelle 4-182: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	394
Tabelle 4-183 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	424
Tabelle 4-184 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GWEP1424.....	427
Tabelle 4-185 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie GWEP1332B	443

Tabelle 4-186 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GWEP1424..... 460

Tabelle 4-187 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GWEP1332B 471

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Abbildung 4-2: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Häufigkeit konvulsiver Anfälle, Negativ-Binomial-Modell, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	153
Abbildung 4-3: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Häufigkeit konvulsiver Anfälle, Negativ-Binomial-Modell, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag)...	154
Abbildung 4-4: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Häufigkeit konvulsiver Anfälle, Negativ-Binomial-Modell, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	154
Abbildung 4-5: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Häufigkeit konvulsiver Anfälle, Negativ-Binomial-Modell, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag)...	154
Abbildung 4-6: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	165
Abbildung 4-7: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	165
Abbildung 4-8: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	165
Abbildung 4-9: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	166
Abbildung 4-10: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	166
Abbildung 4-11: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$,	

Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	166
Abbildung 4-12: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	167
Abbildung 4-13: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	167
Abbildung 4-14: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 75\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	167
Abbildung 4-15: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 75\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	168
Abbildung 4-16: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 75\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	168
Abbildung 4-17: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 75\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	168
Abbildung 4-18: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 75\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	169
Abbildung 4-19: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 75\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	169
Abbildung 4-20: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 75\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	169
Abbildung 4-21: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 75\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	170
Abbildung 4-22: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$,	

Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	170
Abbildung 4-23: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	170
Abbildung 4-24: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	171
Abbildung 4-25: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	171
Abbildung 4-26: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	171
Abbildung 4-27: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	172
Abbildung 4-28: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	172
Abbildung 4-29: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	172
Abbildung 4-30: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100% , Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	173
Abbildung 4-31: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100% , Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	173
Abbildung 4-32: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100% , Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	173
Abbildung 4-33: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100% ,	

Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	174
Abbildung 4-34: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	174
Abbildung 4-35: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	174
Abbildung 4-36: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	175
Abbildung 4-37: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	175
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	181
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).	182
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	183
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).....	184
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	185
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	186
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1424 mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	187
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	188
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	189
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	190
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	191
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	192
Abbildung 4-50: Ergebnisse der Meta-Analyse der Hazard Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Zeit bis zur Baseline-Frequenz von konvulsiven Anfällen im Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	194
Abbildung 4-51: Ergebnisse der Meta-Analyse der Hazard Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Zeit bis zur Baseline-Frequenz von konvulsiven Anfällen im Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	194
Abbildung 4-52: Ergebnisse der Meta-Analyse der Hazard Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Zeit bis zur Baseline-Frequenz von konvulsiven Anfällen im Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	195
Abbildung 4-53: Ergebnisse der Meta-Analyse der Hazard Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Zeit bis zur Baseline-Frequenz von konvulsiven Anfällen im Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	195
Abbildung 4-54: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	203
Abbildung 4-55: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 1,	

aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	203
Abbildung 4-56: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	204
Abbildung 4-57: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	204
Abbildung 4-58: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 15, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	205
Abbildung 4-59: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 15, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	205
Abbildung 4-60: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 15, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	206
Abbildung 4-61: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 15, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	206
Abbildung 4-62: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 29, Epidyolex in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen Placebo, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	207
Abbildung 4-63: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 29, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	207
Abbildung 4-64: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 29, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	207
Abbildung 4-65: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 29, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	208

Abbildung 4-66: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 43, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	208
Abbildung 4-67: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 43, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	208
Abbildung 4-68: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 43, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	209
Abbildung 4-69: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 43, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	209
Abbildung 4-70: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 57, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	210
Abbildung 4-71: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 57, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	210
Abbildung 4-72: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 57, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	211
Abbildung 4-73: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 57, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	211
Abbildung 4-74: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 71, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	212
Abbildung 4-75: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 71, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	212
Abbildung 4-76: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 71, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	212

Abbildung 4-77: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 71, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	213
Abbildung 4-78: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	213
Abbildung 4-79: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	213
Abbildung 4-80: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	214
Abbildung 4-81: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	214
Abbildung 4-82: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	215
Abbildung 4-83: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	215
Abbildung 4-84: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	215
Abbildung 4-85: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	216
Abbildung 4-86: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Nicht-convulsiver Status epilepticus, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	231
Abbildung 4-87: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Nicht-convulsiver Status epilepticus, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	231

Abbildung 4-88: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	242
Abbildung 4-89: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	243
Abbildung 4-90: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	243
Abbildung 4-91: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	243
Abbildung 4-92: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer von Absenzen, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	249
Abbildung 4-93: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer atonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	249
Abbildung 4-94: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer atonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	249
Abbildung 4-95: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer klonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	250
Abbildung 4-96: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer zählbarer partieller Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	251
Abbildung 4-97: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer zählbarer partieller Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	251
Abbildung 4-98: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer myoklonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	252

Abbildung 4-99: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer myoklonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	252
Abbildung 4-100: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer anderer partieller Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	253
Abbildung 4-101: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer tonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	254
Abbildung 4-102: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer tonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	254
Abbildung 4-103: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer tonisch-klonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	255
Abbildung 4-104: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer tonisch-klonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	255
Abbildung 4-105: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Physische Einschränkungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	270
Abbildung 4-106: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Physische Einschränkungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	271
Abbildung 4-107: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Energie/Müdigkeit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	271
Abbildung 4-108: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Energie/Müdigkeit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	271
Abbildung 4-109: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Aufmerksamkeit/Konzentration, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	272

Abbildung 4-110: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Aufmerksamkeit/Konzentration, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	272
Abbildung 4-111: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Gedächtnis, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	272
Abbildung 4-112: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Gedächtnis, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	273
Abbildung 4-113: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Sprache, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	273
Abbildung 4-114: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Sprache, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	273
Abbildung 4-115: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Andere kognitive Fähigkeiten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	274
Abbildung 4-116: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Andere kognitive Fähigkeiten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	274
Abbildung 4-117: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Depression, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	274
Abbildung 4-118: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Depression, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	275
Abbildung 4-119: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Angst, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	275
Abbildung 4-120: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Angst, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	275

Abbildung 4-121: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Kontrolle/Hilflosigkeit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	276
Abbildung 4-122: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Kontrolle/Hilflosigkeit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	276
Abbildung 4-123: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Selbstwertgefühl, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	276
Abbildung 4-124: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Selbstwertgefühl, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	277
Abbildung 4-125: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Soziale Interaktionen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	277
Abbildung 4-126: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Soziale Interaktionen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	277
Abbildung 4-127: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Soziale Aktivitäten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	278
Abbildung 4-128: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Soziale Aktivitäten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	278
Abbildung 4-129: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Stigma aus, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	278
Abbildung 4-130: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Stigma, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	279
Abbildung 4-131: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Verhalten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	279

Abbildung 4-132: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Verhalten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	279
Abbildung 4-133: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Allgemeine Gesundheit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	280
Abbildung 4-134: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Allgemeine Gesundheit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	280
Abbildung 4-135: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Lebensqualität, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	280
Abbildung 4-136: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Lebensqualität, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	281
Abbildung 4-137: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE: Gesamt-Lebensqualität, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	281
Abbildung 4-138: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE: Gesamt-Lebensqualität, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	281
Abbildung 4-139: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Kommunikation: aufnehmend, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	300
Abbildung 4-140: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Kommunikation: aufnehmend, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	300
Abbildung 4-141: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Kommunikation: ausdrückend, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	300
Abbildung 4-142: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Kommunikation: ausdrückend, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	301

Abbildung 4-143: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Kommunikation: schriftlich, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	301
Abbildung 4-144: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Kommunikation: schriftlich, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	301
Abbildung 4-145: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Kommunikationsdomäne, Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	302
Abbildung 4-146: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Kommunikationsdomäne, Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	302
Abbildung 4-147: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Alltagsfertigkeiten: persönlich, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	302
Abbildung 4-148: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Alltagsfertigkeiten: persönlich, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	303
Abbildung 4-149: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Alltagsfertigkeiten: häuslich, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	303
Abbildung 4-150: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Alltagsfertigkeiten: häuslich, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	303
Abbildung 4-151: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Alltagsfertigkeiten: Gemeinschaft, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	304
Abbildung 4-152: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Alltagsfertigkeiten: Gemeinschaft, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	304
Abbildung 4-153: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Alltagsfertigkeiten-Domäne, Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	304

Abbildung 4-154: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Alltagsfertigkeiten-Domäne, Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	305
Abbildung 4-155: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Soziale Fähigkeiten: zwischenmenschliche Beziehungen, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	305
Abbildung 4-156: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Soziale Fähigkeiten: zwischenmenschliche Beziehungen, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	305
Abbildung 4-157: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Spiel und Freizeit, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	306
Abbildung 4-158: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Spiel und Freizeit, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	306
Abbildung 4-159: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Bewältigungsfähigkeiten, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	306
Abbildung 4-160: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Bewältigungsfähigkeiten, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	307
Abbildung 4-161: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Soziale Fähigkeiten Domäne, Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	307
Abbildung 4-162: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Soziale Fähigkeiten Domäne, Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	307
Abbildung 4-163: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Motorische Fähigkeiten: grobmotorisch, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	308
Abbildung 4-164: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Motorische Fähigkeiten: grobmotorisch, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	308

Abbildung 4-165: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Motorische Fähigkeiten: feinmotorisch, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	308
Abbildung 4-166: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Motorische Fähigkeiten: feinmotorisch, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	309
Abbildung 4-167: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Motorische Fähigkeiten Domäne, Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	309
Abbildung 4-168: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Motorische Fähigkeiten Domäne, Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	309
Abbildung 4-169: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Adaptives Verhalten, zusammengesetzter Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	310
Abbildung 4-170: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Adaptives Verhalten, zusammengesetzter Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	310
Abbildung 4-171: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Internalisierung, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	310
Abbildung 4-172: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Internalisierung, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	311
Abbildung 4-173: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	311
Abbildung 4-174: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	311
Abbildung 4-175: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	312

Abbildung 4-176: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	312
Abbildung 4-177: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Patienten mit UE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	342
Abbildung 4-178: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Patienten mit UE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	342
Abbildung 4-179: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Patienten mit schweren UE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	343
Abbildung 4-180: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Patienten mit schweren UE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	343
Abbildung 4-181: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Patienten mit SUE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	343
Abbildung 4-182: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Patienten mit SUE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	344
Abbildung 4-183: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	344
Abbildung 4-184: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	344
Abbildung 4-185: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	345
Abbildung 4-186: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	346
Abbildung 4-187: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	346
Abbildung 4-188: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und	

Beschwerden am Verabreichungsort, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	346
Abbildung 4-189: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	347
Abbildung 4-190: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	347
Abbildung 4-191: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	347
Abbildung 4-192: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	348
Abbildung 4-193: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Untersuchungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	348
Abbildung 4-194: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Untersuchungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	348
Abbildung 4-195: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	349
Abbildung 4-196: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	349
Abbildung 4-197: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	349
Abbildung 4-198: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	350
Abbildung 4-199: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Psychiatrische Erkrankungen, aus RCT mit dem zu	

bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	350
Abbildung 4-200: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Psychiatrische Erkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	350
Abbildung 4-201: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	351
Abbildung 4-202: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	351
Abbildung 4-203: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Aspartataminotransferase erhöht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	352
Abbildung 4-204: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Aspartataminotransferase erhöht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	352
Abbildung 4-205: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Appetit vermindert, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	352
Abbildung 4-206: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Appetit vermindert, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	353
Abbildung 4-207: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Diarrhö, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	353
Abbildung 4-208: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Diarrhö, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	353
Abbildung 4-209: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Ermüdung, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	354
Abbildung 4-210: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Ermüdung, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	354

Abbildung 4-211: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Lethargie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	354
Abbildung 4-212: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Lethargie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	355
Abbildung 4-213: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Fieber, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	355
Abbildung 4-214: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Fieber, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	355
Abbildung 4-215: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Somnolenz, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	356
Abbildung 4-216: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Somnolenz, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	356
Abbildung 4-217: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Infektion der oberen Atemwege, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	356
Abbildung 4-218: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Infektion der oberen Atemwege, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	357
Abbildung 4-219: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Erbrechen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	357
Abbildung 4-220: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Erbrechen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	357
Abbildung 4-221: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	359
Abbildung 4-222: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	359

Abbildung 4-223: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende UE nach SOC: Untersuchungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	359
Abbildung 4-224: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende UE nach SOC: Untersuchungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	360
Abbildung 4-225: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	360
Abbildung 4-226: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).....	360
Abbildung 4-227: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende UE nach PT: Status epilepticus, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	361
Abbildung 4-228: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende UE nach PT: Status epilepticus, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).	361
Abbildung 4-229: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie GWEP1424	442
Abbildung 4-230: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie GWEP1332B, Teil A und Teil B.	458

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem (besonderem) Interesse
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	<i>Analysis of Covariance</i> (Kovarianzanalyse)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	<i>Area under the Curve</i>
C-SSRS	<i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i> (Columbia-Beurteilungsskala zur Suizidalität)
CBD	Cannabidiol
CGIC	<i>Caregiver Global Impression of Change</i> (Betreuer-Gesamteindruck der Veränderung)
CGICSD	<i>Caregiver Global Impression of Change of Seizure Duration</i> (Betreuer-Gesamteindruck der Veränderung der Anfallsdauer)
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRF	<i>Case Report Form</i> (Prüfbogen)
CSR	<i>Clinical Study Report</i> (Klinischer Studienbericht)
CWS	<i>Cannabis Withdrawal Scale</i> (Cannabis-Entzugsskala)
DILI	medikations-induzierte Leberschäden
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DS	Dravet-Syndrom
EDSS	<i>Epworth Daytime Sleepiness Scale</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMBASE	<i>Excerpta Medical Database</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Registry</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio

IGF-1	<i>Insulin-like growth factor-1</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQR	<i>Interquartile Range</i> (Interquartilsabstand)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to treat</i>
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
LS-MW	Kleinste-Quadrate-Mittelwert
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	Milligramm
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
ml	Milliliter
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MWD	Mittelwertdifferenz
n.b.	Nicht berechenbar bzw. anzugeben
NRS	<i>Numerical Rating Scale</i> (Numerische Bewertungsskala)
OR	Odds Ratio
OS	<i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben)
PCWS	<i>Pediatric Cannabinoid Withdrawal Scale</i> (pädiatrische Cannainoid-Enzugsskala)
PK	Pharmakokinetik
PP	<i>Per Protocol</i>
PT	<i>Preferred Term</i> (MedDRA)
QOLCE	<i>Quality of Life in Childhood Epilepsy</i> (Lebensqualität in kindlicher Epilepsie)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko

S/CGIC	<i>Subject/Caregiver Global Impression of Change</i> (Globaler Patienten-/Betreuer-Eindruck der Veränderung)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	<i>Standard Deviation</i> (Standardabweichung)
SE	<i>Standard Error</i> (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	<i>System Organ Class</i> (MedDRA)
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUDEP	<i>sudden unexpected death in epilepsy</i>
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TBL	Totales Bilirubin
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse events</i>
THC	Δ 9-Tetrahydrocannabinol
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
VerfO	Verfahrensordnung
VPA	Valproinsäure
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHO ICTRP	WHO International Clinical Trials Registry Plattform
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 0)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Indikation Dravet-Syndrom

Das Dravet-Syndrom gehört zu den schwersten Formen der Epilepsie des Menschen mit einer Mortalität von fast 20 % bis zum 20. Lebensjahr. In der gesunden Bevölkerung stirbt in der gleichen Zeit lediglich etwa 1 % der Bevölkerung. Ein Hauptfaktor ist der so genannte SUDEP (engl. sudden unexpected death in epilepsy), also der Tod in einem Krampfanfall.[1-4] Aus der Prävalenz bzw. Inzidenz des Dravet-Syndroms lässt sich in Deutschland eine Betroffenenzahl von 1.150 – 3.079 Patienten ableiten (siehe Modul 3A).

Cannabidiol (Epidyolex®)

Epidyolex ist ein hoch aufgereinigtes Extrakt der Cannabispflanze (*Cannabis sativa* L.) und ist das erste und einzige regulatorisch zugelassene pharmazeutische Cannabidiol (CBD). Es ist eine klare Flüssigkeit mit einer Konzentration von 100 mg/ml und einer Reinheit von 98 %.

Der antiepileptische Wirkmechanismus von Cannabidiol (CBD) ist nicht eindeutig geklärt. Präklinische Studien haben aber gezeigt, dass CBD eine Reihe von synaptischen Rezeptoren und Ionenkanäle beeinflussen kann, dabei aber nicht die typischen Effekte auf Natriumkanäle aufweist wie bei einer Reihe von anderen antikonvulsiv wirkenden Medikamenten wie z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepinacetat oder Lamotrigin [5-9], die unter Umständen sogar Anfälle bei Patienten mit Dravet-Syndrom begünstigen können.[10]

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

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Epidyolex, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit auf Basis randomisierter klinischer Studien zu bewerten?

Epidyolex erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“.[11] Der Orphan Drug Status wurde am 15.10.2014 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/14/1339 erteilt [12] und bei Zulassung bestätigt.[13]

Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

bereits durch die Zulassung als belegt. Daher ist das Erbringen des Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen von Epidyolex gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 1. HS SGB V nicht erforderlich.

Im Folgenden wird daher ausschließlich das Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex anhand der Vorgaben gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bestimmt.

Datenquellen

Zur Ermittlung der Evidenz aus Studien zu Epidyolex in Kombination mit Clobazam für die Behandlung von Patienten im Alter von mindestens 2 Jahren mit Dravet-Syndrom wurden bibliographische Literaturrecherchen in den relevanten Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medical Database (EMBASE) und Cochrane Library mittels vorab definierter Schlagwörter und Suchstrategien durchgeführt. Zudem wurden Studienregister systematisch mittels vorab definierter Schlagwörter durchsucht. Weitere Daten wurden firmeninternen Datenquellen entnommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, die in die Nutzenbewertung eingehen

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
Population	E1: Patienten mit Dravet-Syndrom (DS)	A1: Patienten ohne Dravet-Syndrom (DS)
Indikation	E2: Dravet-Syndrom (DS)	A2: Kein Dravet-Syndrom (DS)
Endpunkte	<p>E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (z. B. medianes Gesamtüberleben (OS)) • Morbidität (z. B. Reduktion der Anfallshäufigkeit) • Lebensqualität (z. B. S/CGIC) • Verträglichkeit (z. B. unerwünschte Ereignisse) 	A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können

	(UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE))	
Intervention	E4: Epidyolex (Cannabidiol)	A4: Kein Epidyolex (Cannabidiol)
Dosierung/Applikation	E5: Dosierung nach Fachinformation	A5: Keine Dosierung nach Fachinformation
Publikationstyp	E6: Vollpublikationen	A6: Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind (z. B. Konferenz-Abstracts, Letters). Zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien (z. B. Reviews).
Studiendesign	E7: RCT	A7: keine RCT
Sprache	E8: Deutsch oder Englisch	A8: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	E9: Publikation mit Zusatzinformation	A9: Publikation ohne Zusatzinformation
Studienstatus	E10: Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A10: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie.		
Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer.		

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

Die aus der Literaturrecherche identifizierte randomisierte, kontrollierte Studie wird gemäß der ITEMS 1 bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements beurteilt. Neben der Checkliste des CONSORT Statements werden auch die weiteren Ausführungen zu den einzelnen ITEMS zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studie herangezogen. Das Ziel der Studie, die Interventionen, die Zielgröße(n) und die Studienpopulation sollten mittels entsprechender Kriterien klar definiert sein. Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studie bezüglich der unverzerrten Aussagekraft sind beispielsweise die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung (insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen), die Verblindung, die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden und der Umgang mit Studienaustritten und

Protokollverletzern. Da letztere Punkte eine zentrale Größe in der Beurteilung des Verzerrungspotentials der Aussagekraft von Studien haben, werden hierzu zusätzlich die vom IQWiG herausgegebenen allgemeinen Methoden herangezogen.[14] Weiterhin wird die Darstellung der Ergebnisse, die Vollständigkeit berichteter Ergebnisse und der Patientenfluss zur Beurteilung eines potentiellen Verzerrungspotentials betrachtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Epidyolex in Kombination mit Clobazam bei Patienten im Alter von mindestens 2 Jahren mit Dravet-Syndrom mit der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag wurde eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3 Studie, die Studie GWEP1424 (auch GWPCARE2 genannt), herangezogen. Ergänzend wurden für die empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag die geeigneten Daten der doppelblinden Phase 3 Studien GWEP1424 und GWEP1332B herangezogen, in denen jeweils Patienten in einen Studienarm mit der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag randomisiert und gegen eine Kontrollgruppe verglichen wurden.

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

Im vorliegenden Dossier werden folgende Endpunkte untersucht und zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen:

- Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)
- Morbidität: Epileptische Anfälle
- Morbidität: Status epilepticus
- Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Patientenrelevanz der Endpunkte

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

Mortalität: Gesamtüberleben

Operationalisierung: Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) als UE mit Todesfolge erhoben. Die UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. In den Studien traten keine UE mit Todesfolge auf, sodass keine Darstellung des Zusatznutzens in der Endpunktdimension „Mortalität“ möglich ist.

Patientenrelevanz: Das Überleben eines Patienten ist unbestritten von unmittelbarer Relevanz für den Patienten.

Morbidität: Epileptische Anfälle

Operationalisierung: Die Häufigkeit und die Art von Anfällen im Verlauf der Behandlung wurden auf verschiedene Arten analysiert, um die unterschiedlichen Ausprägungen der Anfälle zu erfassen:

- Gesamt-Anfallshäufigkeit, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline
- Häufigkeit konvulsiver Anfälle, Veränderung gegenüber Baseline (primärer Endpunkt der Studien GWEP1424 und GWEP1332)
- Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline
- Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle (prozentuale Veränderung im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline)
- Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle (Zeit während der Behandlung, bis die Frequenz konvulsiver Anfälle wieder auf dem Baseline-Niveau war)
- Epilepsiebedingte Hospitalisierungen
- Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle

Die Anfälle wurden täglich vom Patienten oder seinem Betreuer per Telefontagebuch erfasst und klassifiziert. Die Anfälle wurden folgenden Typen zugeordnet: tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch, myoklonisch, zählbar partiell, andere partiell, Absencen. Konvulsive Anfälle sind alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle, nicht-convulsive Anfälle alle myoklonischen, zählbar partiellen Anfälle, anderen partiellen Anfälle sowie Absencen.

Patientenrelevanz: Das Dravet-Syndrom ist charakterisiert durch das häufige Auftreten epileptischer Anfälle. Die Anfälle treten typischerweise plötzlich und nicht vorhersehbar auf, oft mit Verlust des Bewusstseins für die Dauer des Anfalls. Die Häufigkeit und die Schwere der Anfälle kennzeichnet die Morbidität der Erkrankung; eine Verbesserung bezüglich der Häufigkeit und der Schwere der Anfälle ist daher ein herausragendes Therapieziel beim Dravet-Syndrom. Dabei korreliert die Häufigkeit und Schwere der Anfälle direkt mit dem Mortalitätsrisiko (SUDEP, engl. sudden unexpected death in epilepsy).[1, 4] Der G-BA hat im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 26.06.2017 bestätigt, dass „Anfallshäufigkeit, Anfallstyp und Schweregrad“ ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt in der vorliegenden Indikation ist.[15] In der Nutzenbewertung des G-BA vom 15.10.2019 und im Beschluss vom 02.04.2020 sind die genannten Operationalisierungen für den Endpunkt „Epileptische Anfälle“ als patientenrelevant bewertet worden.[16, 17]

Morbidität: Status epilepticus

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

Patientenrelevanz: Von „Status epilepticus“ spricht man, wenn bilateral eine tonisch-klonische Symptomatik länger als 5 Minuten anhält. Bei fokalen Anfällen mit und ohne Bewusstseinsstörung oder bei Absencen spricht man ab einer anhaltenden Anfallsdauer von 10 Minuten von einem Status epilepticus.[18] Ein solcher Status epilepticus stellt eine extreme Belastung dar und kann ein lebensbedrohliches Ereignis sein. Daher ist der Endpunkt „Status epilepticus“ – wie auch der Endpunkt „Epileptische Anfälle“ – als patientenrelevanter Morbiditäts-Endpunkt beim Dravet-Syndrom einzustufen. Dies wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung vom 15.10.2019 und im Beschluss vom 02.04.2020 bestätigt.[16, 17]

Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung

Operationalisierung: 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“). Dargestellt wird der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende und am Ende des Studienzeitraums sowie der Anteil der Patienten mit einer

Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck. Zudem wurde der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle gegenüber Baseline anhand der folgenden Frage an den Betreuer des Patienten beurteilt: „Bitte bewerten Sie die durchschnittliche Dauer der Anfälle des Patienten seit Beginn der Behandlung (Vergleich des aktuellen Zustands mit dem Zustand vor der Behandlung) – ist die durchschnittliche Dauer der Anfälle zurückgegangen, gleich geblieben oder angestiegen?“

Patientenrelevanz: Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß Verfo des G-BA (§ 3 Abs. 1) ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts. Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung bildet den Gesundheitszustand des Patienten ab und ist daher als patientenrelevant in der Kategorie „Morbidität“ zu erachten. Dies wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung vom 15.10.2019 und im Beschluss vom 02.04.2020 bestätigt.[16, 17] 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.

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

Operationalisierung: Der Fragebogen „Quality of Life in Childhood Epilepsy“ (QOLCE) wurde eigens entwickelt und validiert zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 18 Jahren mit Epilepsie. Der Fragebogen besteht aus 77 Items in 5 Domänen (physische Funktion, emotionales Wohlbefinden, kognitive Funktion, soziale Funktion und Verhalten) mit insgesamt 16 Subskalen und wurde entwickelt auf Basis von Literaturrecherchen sowie Befragungen von betroffenen Kindern bzw. deren Eltern und medizinischem Personal.[19]

Patientenrelevanz: Bei Krankheitsbildern wie dem Dravet-Syndrom, die durch wiederkehrende epileptische Anfälle gekennzeichnet sind, ist die Lebensqualität stark eingeschränkt. Die Items des Fragebogens QOLCE bilden die Aspekte der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie gut ab. Der Fragebogen ist gekennzeichnet durch gute Validität, interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität und Sensitivität bezüglich der Schwere der Epilepsie. Im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 26.06.2017 hat der G-BA im Grundsatz bestätigt, dass die Reliabilität und Validität des Fragebogens nachgewiesen sind.[15] Dies wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung vom 15.10.2019 und im Beschluss vom 02.04.2020 bestätigt.[16, 17]

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

Operationalisierung: Die Vineland-II-Skala zum adaptiven Verhalten ist ein standardisiertes Instrument, das in der klinischen Forschung umfangreich zur Bewertung der Gesamtleistung der adaptiven Funktionalität eingesetzt wird, auch bei Kindern aller Alters- und

Entwicklungsstufen. Das Instrument umfasst die Domänen Kommunikation, Alltagsfertigkeiten, soziale und motorische Fähigkeiten.[20]

Patientenrelevanz: Die Vineland-II-Skala erfasst Einschränkungen und Störungen im adaptiven Verhalten, die beim Dravet-Syndrom relevant sind. Damit bildet das Instrument wesentliche Aspekte der Lebensqualität 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. Dies hat auch der G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 26.06.2017 bestätigt.[15] Dies wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung vom 15.10.2019 und im Beschluss vom 02.04.2020 bestätigt.[16, 17]

Unerwünschte Ereignisse

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

- Jegliche UE
- Schwere UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE von speziellem Interesse (AESI)

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 17.0. Alle UE und SUE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten.

Die UE werden insgesamt sowie nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung dargestellt.

Patientenrelevanz: UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie gemäß IQWiG-Methodenpapier „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind.[14]

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Studien GWEP1424 und GWEP1332B entsprechen nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib und sind damit für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

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

Auf Studienebene ist das Verzerrungspotential für beide Studien als niedrig einzustufen. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat generiert, zur Verblindung der Studienteilnehmer und behandelnden Ärzte wurden geeignete Maßnahmen angewandt und die Verblindung wurde über die gesamte Randomisierungsphase aufrechterhalten. Weiter wurden alle randomisierten Patienten analysiert, geeignete statistische Methoden wurden zuvor im SAP festgelegt und entsprechend angewandt sowie Effektschätzer berechnet. Punktschätzer und deren Konfidenzintervalle wurden für alle Endpunkte dargestellt, unabhängig davon ob eine statistische Signifikanz der Ergebnisse vorlag. Damit kann kein Hinweis auf selektive Berichterstattung gefunden werden.

Im Rahmen der Studien GWEP1424 und GWEP1332B wurden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben. Das Verzerrungspotenzial wird für alle patientenrelevanten Endpunkte als niedrig eingestuft.

Eine Einschränkung der Population auf die Patienten, die als Begleittherapie Clobazam erhalten haben, führt zu keiner Erhöhung des Verzerrungspotenzials. Die Patienten mussten zu Baseline mit Clobazam behandelt worden sein, um für die Selektion in die fachinformationskonforme Population in Frage zu kommen. Damit war bereits vor Randomisierung in die Behandlungsgruppen Epidyolex bzw. Placebo die Clobazam-Therapie bereits vorlag. Ein möglicher Einfluss auf die Studienergebnisse kann daher ausgeschlossen werden, da das Vorgehen nicht von dem abweicht, was bei einer a priori definierten Stratifizierung durchgeführt worden wäre.

Die Titration bis zur empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag war in der Studie GWEP1424 gemäß Studienprotokoll definiert als 2 Tage 2,5 mg/d, dann 2 Tage 5 mg und 2 Tage 7,5 mg/Tag so dass nach 7 Tagen die 10 mg/d Erhaltung-Dosierung erreicht wurde. In der Fachinformation wurde die Titration wie folgt vereinfacht: „Die empfohlene Anfangsdosis von Cannabidiol beträgt zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) über eine Woche. Nach einer Woche sollte die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/ kg/Tag) erhöht werden.“ [21] Zusammenfassend kann die Dosierung in der Fachinformation als eine von der EMA beabsichtigte Vereinfachung der in den klinischen Studien durchgeführten Titration für die Routineanwendung gesehen werden: „*Indeed the proposed titration scheme is a simplified version compared to the one used in pivotal clinical trials.*“ [22] Entsprechendes gilt für die Titration bis zur empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag.

Patienten und behandelnde Ärzte waren über den gesamten Randomisierungszeitraum adäquat verblindet. Für die Gesamtrate an UE wurde dagegen wegen der darin enthaltenen Surrogate (wie z. B. Laborwertänderungen) nur beschreibend dargestellt und nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Die bibliographische, systematische Literaturrecherche (Stand 21.07.2020), eine umfassende Recherche in Studienregistern (Stand 23.07.2020) und die ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 23.07.2020) stellen sicher, dass in die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens alle verfügbare Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien eingegangen ist.

Die Dosierung mit 20 mg/kg/Tag in der entsprechenden Behandlungsgruppe war jeweils als Zieldosis definiert. Die eingeschlossenen Patienten wurden nicht - wie es in der Fachinformation vorgesehen ist - unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos selektiert und eingeschlossen. Das heisst, dass nicht alle in die jeweilige Studie eingeschlossenen Patienten den Kriterien der Fachinformation entsprachen und nicht alle eine Dosierung oberhalb der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10mg/kg/Tag benötigt hätten. Da im Nachgang nicht geklärt werden kann, welche Patienten entsprechend der Fachinformation eine Titration der Dosis über die empfohlene Erhaltungsdosis von 10mg/kg/Tag bekommen hätten und da die Titration protokollkonform bei allen Patienten auf die Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag erfolgte, nicht aber auf eine individuell zu bestimmende Dosis bis zur Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag, entspricht die Patientenpopulation nicht der in der Fachinformation definierten Zielpopulation.

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

Epidyolex in der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex Epidyolex in der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag auf Endpunktebene

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

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

	-0,36) p = 0,0004	Nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE)	Therapieende - Physische Einschränkungen - Energie/Müdigkeit - Aufmerksamkeit/Konzentration - Gedächtnis - Sprache - Andere kognitive Fähigkeiten - Depression - Angst - Kontrolle/Hilflosigkeit - Selbstwertgefühl - Soziale Interaktion - Soziale Aktivitäten - Stigma - Verhalten - Allgemeine Gesundheit - Lebensqualität - Gesamt-Lebensqualität	Kein Zusatznutzen belegt
Vineland-II Fragebogen	Erhaltungszeitraum (12 Wochen) - Kommunikation - Alltagsfähigkeiten - Soziale Fähigkeiten - Motorische Fähigkeiten - Adaptives Verhalten - Index für fehlangepasstes Verhalten	Kein Zusatznutzen belegt
Verträglichkeit		
UE	Studienzeitraum RR = 0,93 (95 %-KI: 0,84; 1,14) 91 % vs. 98 %	Keine Bewertung aufgrund der Surrogatkomponenten
Schwere UE	Studienzeitraum RR = 2,70 (95 %-KI: 0,31; 23,91)	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
SUE	Studienzeitraum RR = 1,21 (95 %-KI: 0,53; 2,76) 23 % vs. 17 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	Studienzeitraum RR = n.b. 0 % vs. 0 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt

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

Mortalität

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

Morbidität

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

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

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

Im globalen Betreuer-Eindruck des Gesundheitszustandes zeigt sich für den gesamten Studienzeitraum ein signifikanter und relevanter Vorteil zugunsten von Epidyolex mit einer

SMD von $-0,80$ (95 %-KI $[-1,24; -0,36]$) und damit ein Zusatznutzen, der nicht quantifizierbar ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Verträglichkeit

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

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

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

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

Behandlungsgruppen. Auch in den SUE nach SOC zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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

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

Im UE von speziellem Interesse "Drogenmissbrauch und Abhängigkeit" zeigte sich in den Sicherheits-Analysesets der in-Label Population der Studie GWEP1424 in der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag kein signifikanter Unterschied im relativen Risiko zwischen den Behandlungsgruppen (jegliches AESI: RR = 2,80; 95 %-KI [0,12; 66,85]).

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

Epidyolex in der empfohlenen Höchstdosis von bis zu 20 mg/kg/Tag

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex Epidyolex in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag auf Endpunktebene

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

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

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

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

Mortalität

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

Morbidität

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

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Verträglichkeit

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

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

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

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

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

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

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

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

Das im Vergleich zur empfohlenen Erhaltungsdosis eingeschränkte Sicherheitsprofil der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag spiegelt sich im Zulassungstext der Fachinformation wieder. Dort heißt es:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Jede Dosiserhöhung über 10 mg/kg/Tag bis zur empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag sollte unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos und unter Einhaltung des vollständigen Überwachungsplans erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).“ [21]

Damit ist im Einzelfall zu prüfen, ob bis zu einer Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag hochtitriert werden soll. Die in Fachinformation festgelegte Erhaltungsdosis ist 10 mg/kg/Tag. In der Studie GWEP1332 Teil B als auch im Behandlungsarm 20 mg/kg/Tag der Studie GEWP1424 wurden die Patienten zum jeweiligen Behandlungsarm randomisiert: Es erfolgte eine kontinuierliche Titrierung der Medikation bis zur geplanten Maintenance-Dosis von 20 mg/kg/Tag. Im Titrationsprotokoll wurde nicht geprüft, welcher Patient bereits mit einer Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag ausreichend therapiert war und somit eine Titrierung auf 20 mg/kg/Tag nicht notwendig gewesen wäre.

Zudem konnten 7-18 % der Patienten in den 20 mg/kg/Tag randomisierten Studienarmen entweder nicht auf diese Höchstdosis titriert werden oder benötigten eine dauerhafte Reduktion dieser Dosis bis zum Studienabbruch bzw. Studienende. Es ist jedenfalls davon auszugehen, dass mehr als 20 % der Patienten im Behandlungsarm 20 mg/kg/Tag in der jeweiligen Studie entsprechend nicht die gemäß Fachinformation angemessene Dosierung erhielten. Eine für das Nutzenbewertungsverfahren adäquate Analyse ist damit nicht möglich, da diejenigen Patienten, die gemäß Fachinformation nach Abwägung des individuellen Nutzens/Risikos mit 20 mg/kg/Tag behandelt wurden, im Nachhinein nicht identifizierbar sind. Zudem wäre eine solch eingeschränkte Population auch für die Placebo-Gruppe von Nöten, um eine Vergleichbarkeit der Behandlungsarme sicherzustellen. Ohne geeignete Kriterien ist eine fachinformationskonforme Selektion der Patienten, für die nach Fachinformation eine Dosierung auf 20 mg/kg/Tag indiziert wäre, nicht möglich.

Gesamtschau

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

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

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Indikation Dravet-Syndrom

Das Dravet-Syndrom gehört zu den schwersten Formen der Epilepsie des Menschen mit einer Mortalität von fast 20% bis zum 20. Lebensjahr. In der gesunden Bevölkerung stirbt in der gleichen Zeit lediglich etwa 1% der Bevölkerung. Ein Hauptfaktor ist der so genannte SUDEP (engl. sudden unexpected death in epilepsy), also der Tod in einem Krampfanfall.[1, 4] Aus der Prävalenz bzw. Inzidenz des Dravet-Syndroms lässt sich in Deutschland eine Betroffenenzahl von 1.150 – 3.079 Patienten ableiten.

Cannabidiol (Epidyolex)

Epidyolex ist ein hoch aufgereinigtes Extrakt der Cannabispflanze (*Cannabis sativa* L.) und ist das erste und einzige regulatorisch zugelassene pharmazeutische Cannabidiol (CBD). Es ist eine klare Flüssigkeit mit einer Konzentration von 100mg/ml und einer Reinheit von 98%.

Der antiepileptische Wirkmechanismus von Cannabidiol (CBD) ist nicht eindeutig geklärt. Präklinische Studien haben aber gezeigt, dass CBD eine Reihe von synaptischen Rezeptoren und Ionenkanäle beeinflussen kann, dabei aber nicht die typischen Effekte auf Natriumkanäle aufweist wie bei einer Reihe von anderen antikonvulsiv wirkenden Medikamenten wie z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepinacetat oder Lamotrigin [5-9], die unter Umständen sogar Anfälle bei Patienten mit Dravet-Syndrom begünstigen können.[10]

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

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Epidyolex, zusammen mit Clobazam, bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit auf Basis randomisierter klinischer Studien zu bewerten?

Epidyolex erfüllt gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, einem sogenannten „Orphan Drug“.[11] Der Orphan Drug Status wurde am 15.10.2014 von der Europäischen Union (EU)-Kommission der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) anhand der Orphan Designation EU/3/14/1339 erteilt [12] und bei Zulassung bestätigt.[13]

Im Folgenden wird daher ausschließlich das Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex anhand der Vorgaben gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bestimmt.

Patientenpopulationen

Epidyolex ist gemäß Fachinformation zugelassen in Kombination mit Clobazam zur Behandlung von Patienten im Alter von mindestens 2 Jahren mit Dravet-Syndrom.[21]

Intervention

Die für die Nutzenbewertung relevante Therapie ist Epidyolex, ein hoch aufgereinigtes Extrakt der Cannabispflanze (*Cannabis sativa* L.) und ist das erste und einzige regulatorisch zugelassene pharmazeutische Cannabidiol (CBD). Es ist eine klare Flüssigkeit mit einer Konzentration von 100mg/ml und einer Reinheit von 98%. Der Wirkmechanismus von Epidyolex ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Vergleichstherapie

Für Orphan Drugs gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

bereits durch die Zulassung als belegt. Daher ist das Erbringen des Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen von Epidyolex gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 1. HS SGB V nicht erforderlich.

Endpunkte

Mittels geeigneter, patientenrelevanter Endpunkte, die im Rahmen methodisch hochwertiger RCT betrachtet werden, wird der Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter therapeutischer Endpunkte (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) gegenüber der Kontrollgruppe der relevanten Studie untersucht.

Studientypen

Es wird die randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 3 Studie, die Studie GWEP1424 (auch GWPCARE2 genannt), für die empfohlene Erhaltungsdosis von 10mg/kg/Tag herangezogen. Ergänzend werden die Studien GWEP1424 und GWEP1332B für die Darstellung der Ergebnisse zur empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag im Vergleich zu Placebo herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
Population	E1: Patienten mit Dravet-Syndrom (DS)	A1: Patienten ohne Dravet-Syndrom (DS)
Indikation	E2: Dravet-Syndrom (DS)	A2: Kein Dravet-Syndrom (DS)
Endpunkte	E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (z. B. medianes Gesamtüberleben (OS)) • Morbidität (z. B. Reduktion der Anfallshäufigkeit) • Lebensqualität (z. B. S/CGIC) • Verträglichkeit (z. B. unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) 	A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können
Intervention	E4: Epidyolex (Cannabidiol)	A4: Kein Epidyolex (Cannabidiol)
Dosierung/Applikation	E5: Dosierung nach Fachinformation	A5: Keine Dosierung nach Fachinformation
Publikationstyp	E6: Vollpublikationen	A6: Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind (z. B. Konferenz-Abstracts, Letters). Zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien (z. B. Reviews).
Studiendesign	E7: RCT	A7: keine RCT
Sprache	E8: Deutsch oder Englisch	A8: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	E9: Publikation mit Zusatzinformation	A9: Publikation ohne Zusatzinformation
Studienstatus	E10: Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A10: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie.

Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Bei Epidyolex handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens; der Zusatznutzen gilt bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden.

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurde trotz des Orphan Drug Status eine bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche beschränkte sich auf publizierte Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und erfolgte am 21.07.2020. Gesucht wurde in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE über die Oberfläche Ovid, sowie in der Cochrane-Library.

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

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet.[23] Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken weist hinsichtlich des Studientyps keine Einschränkung auf. Es wurden zudem keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Neben der systematischen Suche in medizinischen Datenbanken wurde auch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern durchgeführt. Das Ziel dieser Suche ist die Identifikation aller klinischen Studien mit Epidyolex, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden können.

Die Suche in den Registern gilt der Identifizierung aller abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien.

Die Suche wurde in den oben angeführten Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Plattform (WHO ICTRP), EU Clinical Trials Registry (EU-CTR), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>), in den Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und zusätzlich im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) bzw. AMIce durchgeführt. In jedem Studienregister wurde die Suche einzeln durchgeführt und an das jeweilige Studienregister angepasst. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister im Anhang 4-B getrennt dargestellt.

Die Suche wurde am 23.07.2020 bzw. am 09.10.2020 (AMIS/AMIce) durchgeführt; es wurden keine generellen Einschränkungen bei den genannten Recherchen vorgenommen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

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

Die folgenden verbliebenen Anlagen der AM-RL wurden bezüglich ihrer Relevanz von der G-BA Homepage (www.g-ba.de) am 28.07.2020 heruntergeladen und auf Beschlüsse zu den in der relevanten Indikation zugelassenen Arzneimitteln (s. Kriterium 1) bzw. nicht-medikamentösen Verfahren (s. Kriterium 2) überprüft.

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

Darüber hinaus wurde am 28.07.2020 eine Handrecherche auf der Homepage des G-BA (www.g-ba.de) mit den Begriffen „Dravet-Syndrom“ bzw. „Dravet“ durchgeführt. Zudem

wurde nach dem Wirkstoff „Cannabidiol“ sowie nach der Vorgangsnummer „2019-10-15-D-484“ gesucht.

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.

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der oben beschriebenen Methodik.

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen 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
 - Ergebnigesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des ITT-Prinzips
 - Ergebnigesteuerte 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 wurden anhand der Vorgaben des CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)-Statements beschrieben. Ausführliche Informationen zu den Items 2b bis 14 wurden jeweils dem Studienprotokoll entnommen und sind zusammen mit dem CONSORT-Flow-Chart in Anhang 4-E zu finden.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

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

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

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

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

GWEP1424 (auch GWPCARE2 genannt)

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

Die folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn wurden in der Studie GWEP1424 erhoben und berichtet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Alter (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, Isräl, Niederlande, Polen, Spanien, USA)
- Körpergröße in cm (Median, Minimum, Maximum)
- Gewicht in kg (Median, Minimum, Maximum)
- Body-Mass-Index in kg/m^2 (Median, Minimum, Maximum)
- Anfalltypen während der Baseline-Periode (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten mit Anfällen folgender Typen: Tonisch, klonisch, tonisch-klonisch, atonisch, myoklonisch, partiell (zählbar), partiell (andere), Absence, konvulsiver Status, nicht-konvulsiver Status)

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie GWEP1424 erhoben und ausgewertet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Mortalität: Gesamtüberleben (UE mit Todesfolge)
- Morbidität: Epileptische Anfälle
- Morbidität: Status epilepticus
- Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

GWEP1332B

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

Die folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn wurden in der Studie GWEP1332B erhoben und berichtet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Alter (Median, Minimum, Maximum; Anzahl und prozentualer Anteil in den Altersgruppen 2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre)
- Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl und prozentualer Anteil weiß/kaukasisch, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, nicht zutreffend, andere)
- Land (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten in Frankreich, Polen, den USA und dem UK)
- Körpergröße in cm (Median, Minimum, Maximum)
- Gewicht in kg (Median, Minimum, Maximum)

- Body-Mass-Index in kg/m^2 (Median, Minimum, Maximum)
- Anfalltypen während der Baseline-Periode (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten mit Anfällen folgender Typen: tonisch-klonisch, Absence, myoklonisch, tonisch, zählbar partiell, klonisch, atonisch, andere partielle Anfälle, nicht-convulsive Anfälle > 30 min, convulsive Anfälle > 30 min)

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie GWEP1332B erhoben und ausgewertet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Mortalität: Gesamtüberleben (fatale UE)
- Morbidität: Epileptische Anfälle
- Morbidität: Status epilepticus
- Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Weitere Endpunkte wurden zwar in der Studie erhoben, werden aber im Dossier nicht dargestellt, weil sie entweder nicht als patientenrelevant eingestuft werden oder nur in der Behandlungsphase (28 Tage) erhoben wurden und damit keine Langzeitwirkungen zeigen.

Patientenrelevanz der Endpunkte

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

Mortalität: Gesamtüberleben

Operationalisierung: Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) als UE mit Todesfolge erhoben. Die UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. In den Studien traten keine UE mit Todesfolge auf, sodass keine Darstellung des Zusatznutzens in der Endpunktdimension „Mortalität“ möglich ist.

Patientenrelevanz: Zu überleben ist unbestritten von unmittelbarer Relevanz für den Patienten.

Morbidität: Epileptische Anfälle

Operationalisierung: Die Häufigkeit und die Art von Anfällen im Verlauf der Behandlung wurden auf verschiedene Arten analysiert, um die unterschiedlichen Ausprägungen der Anfälle zu erfassen:

- Gesamt-Anfallshäufigkeit, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline
- Häufigkeit konvulsiver Anfälle, Veränderung gegenüber Baseline (primärer Endpunkt der Studien GWEP1424 und GWEP1332B)
- Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ und 100% im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline
- Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle (prozentuale Veränderung im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline)
- Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle (Zeit während der Behandlung, bis die Frequenz konvulsiver Anfälle wieder auf dem Baseline-Niveau war)
- Epilepsiebedingte Hospitalisierungen
- Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle

Die Anfälle wurden täglich vom Patienten oder seinem Betreuer per Telefontagebuch erfasst und klassifiziert. Die Anfälle wurden folgenden Typen zugeordnet: tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, atonisch, myoklonisch, zählbar partiell, andere partiell, Absencen. Konvulsive Anfälle sind alle tonisch-klonischen, tonischen, klonischen und atonischen Anfälle, nicht-konvulsive Anfälle alle myoklonischen, zählbar partiellen Anfälle, anderen partiellen Anfälle sowie Absencen.

Patientenrelevanz: Das Dravet-Syndrom ist charakterisiert durch das häufige Auftreten epileptischer Anfälle. Die Anfälle treten typischerweise plötzlich und nicht vorhersehbar auf, oft mit Verlust des Bewusstseins für die Dauer des Anfalls. Die Häufigkeit und die Schwere der Anfälle kennzeichnet die Morbidität der Erkrankung; eine Verbesserung bezüglich der

Häufigkeit und der Schwere der Anfälle ist daher ein herausragendes Therapieziel beim Dravet-Syndrom. Dabei korreliert die Häufigkeit und Schwere der Anfälle direkt mit dem Mortalitätsrisiko (SUDEP, engl. sudden unexpected death in epilepsy).[1, 4] Der G-BA hat im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 26.06.2017 bestätigt, dass „Anfallshäufigkeit, Anfallstyp und Schweregrad“ ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt in der vorliegenden Indikation ist.[15] In der Nutzenbewertung des G-BA vom 15.10.2019 sind die genannten Operationalisierungen für den Endpunkt „Epileptische Anfälle“ als patientenrelevant bewertet worden.[16]

Morbidität: Status epilepticus

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

Patientenrelevanz: Von „Status epilepticus“ spricht man, wenn bilateral eine tonisch-klonische Symptomatik länger als 5 Minuten anhält. Bei fokalen Anfällen mit und ohne Bewusstseinsstörung oder bei Absencen spricht man ab einer anhaltenden Anfallsdauer von 10 Minuten von einem Status epilepticus.[18] Ein solcher Status epilepticus stellt eine extreme Belastung dar und kann ein lebensbedrohliches Ereignis sein. Daher ist der Endpunkt „Status epilepticus“ – wie auch der Endpunkt „Epileptische Anfälle“ – als patientenrelevanter Morbiditäts-Endpunkt beim Dravet-Syndrom einzustufen. Dies wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung vom 15.10.2019 und im Beschluss vom 02.04.2020 bestätigt.[16, 17]

Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung

Operationalisierung: 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“). Dargestellt wird der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende und am Ende des Studienzeitraums sowie der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck. Zudem wurde der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle gegenüber Baseline anhand der folgenden Frage an den Betreuer des Patienten beurteilt: „Bitte bewerten Sie die durchschnittliche Dauer der Anfälle des Patienten seit Beginn der Behandlung (Vergleich des aktuellen Zustands mit dem Zustand vor der Behandlung) – ist die durchschnittliche Dauer der Anfälle zurückgegangen, gleich geblieben oder angestiegen?“

Patientenrelevanz: Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerfO des G-BA (§ 3 Abs. 1) ein Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts. Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung bildet den Gesundheitszustand des Patienten ab und ist daher als patientenrelevant in der Kategorie „Morbidität“ zu erachten. Dies wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung vom 15.10.2019 und im Beschluss vom 02.04.2020 bestätigt.[16, 17]

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.

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

Operationalisierung: Der Fragebogen „Quality of Life in Childhood Epilepsy“ (QOLCE) wurde eigens entwickelt und validiert zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen zwischen 4 und 18 Jahren mit Epilepsie. Der Fragebogen besteht aus 77 Items in 5 Domänen (physische Funktion, emotionales Wohlbefinden, kognitive Funktion, soziale Funktion und Verhalten) mit insgesamt 16 Subskalen und wurde entwickelt auf Basis von Literaturrecherchen sowie Befragungen von betroffenen Kindern bzw. deren Eltern und medizinischem Personal.[19]

Patientenrelevanz: Bei Krankheitsbildern wie dem Dravet-Syndrom, die durch wiederkehrende epileptische Anfälle gekennzeichnet sind, ist die Lebensqualität stark eingeschränkt. Die Items des Fragebogens QOLCE bilden die Aspekte der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie gut ab. Der Fragebogen ist gekennzeichnet durch gute Validität, interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität und Sensitivität bezüglich der Schwere der Epilepsie. Im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 26.06.2017 hat der G-BA im Grundsatz bestätigt, dass die Reliabilität und Validität des Fragebogens nachgewiesen sind.[15] Dies wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung vom 15.10.2019 und im Beschluss vom 02.04.2020 bestätigt.[16, 17]

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

Operationalisierung: Die Vineland-II-Skala zum adaptiven Verhalten ist ein standardisiertes Instrument, das in der klinischen Forschung umfangreich zur Bewertung der Gesamtleistung der adaptiven Funktionalität eingesetzt wird, auch bei Kindern aller Alters- und Entwicklungsstufen. Das Instrument umfasst die Domänen Kommunikation, Alltagsfertigkeiten, soziale und motorische Fähigkeiten.[20]

Patientenrelevanz: Die Vineland-II-Skala erfasst Einschränkungen und Störungen im adaptiven Verhalten, die beim Dravet-Syndrom relevant sind. Damit bildet das Instrument wesentliche Aspekte der Lebensqualität 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. Dies hat auch der G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 26.06.2017 bestätigt.[15] Dies wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung vom 15.10.2019 und im Beschluss vom 02.04.2020 bestätigt.[16, 17]

Unerwünschte Ereignisse

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

- Jegliche UE
- Schwere UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE von speziellem Interesse (AESI)

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA, Version 17.0. Alle UE und SUE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten.

Die UE werden insgesamt sowie nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung dargestellt.

Es wurden im statistischen Analyseplan der herangezogenen Studien folgende zwei UE von speziellem Interesse definiert:

- Drogenentzug (Benennung im Studien-SAP: "Withdrawal")
 - Folgende preferred Terms wurden eingeschlossen
 - Medikamentenentzugskrampfanfälle
 - Kopfschmerzen durch Medikamentenentzug
 - Medikamentenentzugsaufrechterhaltungstherapie
 - Arzneimittelentzugssyndrom
 - Arzneimittelentzugssyndrom Neugeborenes
 - Drogenrehabilitation
 - Reboundeffekt
 - Steroidentzugssyndrom
 - Entzugsarrhythmie
 - Entzugssyndrom
- Drogenmissbrauch und Abhängigkeit (Benennung im Studien-SAP: "Drug abuse and dependence")
 - Folgende preferred Terms wurden eingeschlossen
 - hedonistisch homeostatische Dysregulation
 - Drogenmissbrauch
 - Drogensuechtiger
 - Arzneimittelabhängigkeit
 - Drogenabhängigkeit, antepartal
 - Drogenabhängigkeit, postpartal

- Vorsätzliche Falschanwendung von Medikamenten
- Absichtliche Ueberdosis
- Anwendung von illegalen Drogen der Mutter
- neonatale Komplikationen durch Substanzmissbrauch
- Abhängigkeit von mehreren Substanzen
- Missbrauch einer Substanz
- Substanzmissbrauch
- Unabsichtliche Ueberdosierung
- Abhängigkeit
- Störung des Sozialverhaltens
- Unangemessener Verabreichungsort eines Arzneimittels
- Drogendetoxifikation
- Entwendung von Medikamenten
- Arzneimittelkonzentration oberhalb des therapeutischen Bereiches
- Arzneimittelkonzentration erhöht
- Drogenscreening
- Drogenscreening positiv
- Arzneimitteltoleranz
- Arzneimitteltoleranz erniedrigt
- Arzneimitteltoleranz erhöht
- Kopfschmerzen durch Uebernutzung von Medikamenten
- Narkotisches Darmsyndrom
- Nadelstichspuren
- Ueberdosis
- Verschriebene Ueberdosierung
- Fälschung eines Rezeptes
- Gebrauch von Substanzen
- Substanzbedingte affektive Störung
- Substanzbedingte psychotische Störung
- Toxizität gegenüber verschiedenen Agenzien

Patientenrelevanz: UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie gemäß IQWiG-Methodenpapier „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind.[14]

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.

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.

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

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

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

Die Berechnung erfolgte mit dem Programm R (Version 3.3.3) [24] unter Verwendung des Pakets „meta“.[25]

Meta-Analysen für unerwünschte Ereignisse werden dargestellt, wenn in mindestens einer Gruppe

- mindestens 10 % der Patienten ein AE hatten für ‚jegliche AE‘
- mindestens 5 % der Patienten einen AE für ‚schwere AE‘
- mindestens 5 % der Patienten einen AE für ‚SAE‘

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im vorliegenden Nutzendossier werden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen für ein Orphan Drug in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie

etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im vorliegenden Nutzendossier werden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen für ein Orphan Drug in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend. Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt und dargestellt.

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.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GWEP1332 Teil A (auch GWPCARE1 genannt)	ja	ja	Abgeschlossen 34 Patienten	14 Wochen	<ol style="list-style-type: none"> 1. Epidyolex 5 mg/kg/Tag; 2. Epidyolex 10 mg/kg/Tag 3. Epidyolex 20 mg/kg/Tag; 4. Placebo
GWEP1332 Teil B (auch GWPCARE1 genannt)	ja	ja	Abgeschlossen 34 Patienten	14 Wochen	<ol style="list-style-type: none"> 1. Epidyolex 20 mg/kg/Tag; 2. Placebo
GWEP1424 (auch GWPCARE2 genannt)	ja	ja	Abgeschlossen	14 Wochen	<ol style="list-style-type: none"> 1. Epidyolex 10 mg/kg/Tag; 2. Epidyolex 20 mg/kg/Tag; 3. Placebo
GWEP1415 (auch GWPCARE5 genannt)	nein	ja	laufend	3 Jahre	<ol style="list-style-type: none"> 1. Epidyolex bei Dravet Syndrom (Extension der Studien GWEP1332 (Teile A und B) und GWEP1424, gepoolte Arme der genannten Studien); 2. Epidyolex bei Lennox-Gastaut-Syndrom (Extension der Studien GWEP1423 und GWEP1414, gepoolte Arme der genannten Studien)

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

Die Angaben in Tabelle 4-5 geben den Stand zum 23.07.2020 wieder.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GWEP1332 Teil A (auch GWPCARE1 genannt)	A5: Dosisfindungsstudie; patientenrelevante Endpunkte in Teil B der Studie
GWEP1415 (auch GWPCARE5 genannt)	A7: Keine RCT, einarmig

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die umfassende bibliographische Literaturrecherche vom 21.07.2020 nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem Wirkstoff Epidyolex (bzw. auch „Epidiolex“ oder

„Cannabidiol“ oder „GWP42003-P“) im Anwendungsgebiet Dravet-Syndrom erzielte insgesamt 265 Treffer (Siehe Abbildung unten). Nach Ausschluss der Duplikate (n=100) wurden die verbleibenden 165 Publikationen auf Grundlage des Titels und Abstracts nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien gesichtet. Die Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander nach Relevanz selektiert. Für die verbleibenden 8 Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllen, wurden im Anschluss die Volltexte hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 6 nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (siehe auch Anhang 4-C). Somit ergab die bibliographische Literaturrecherche 2 relevante Publikationen für die Indikation Dravet-Syndrom.

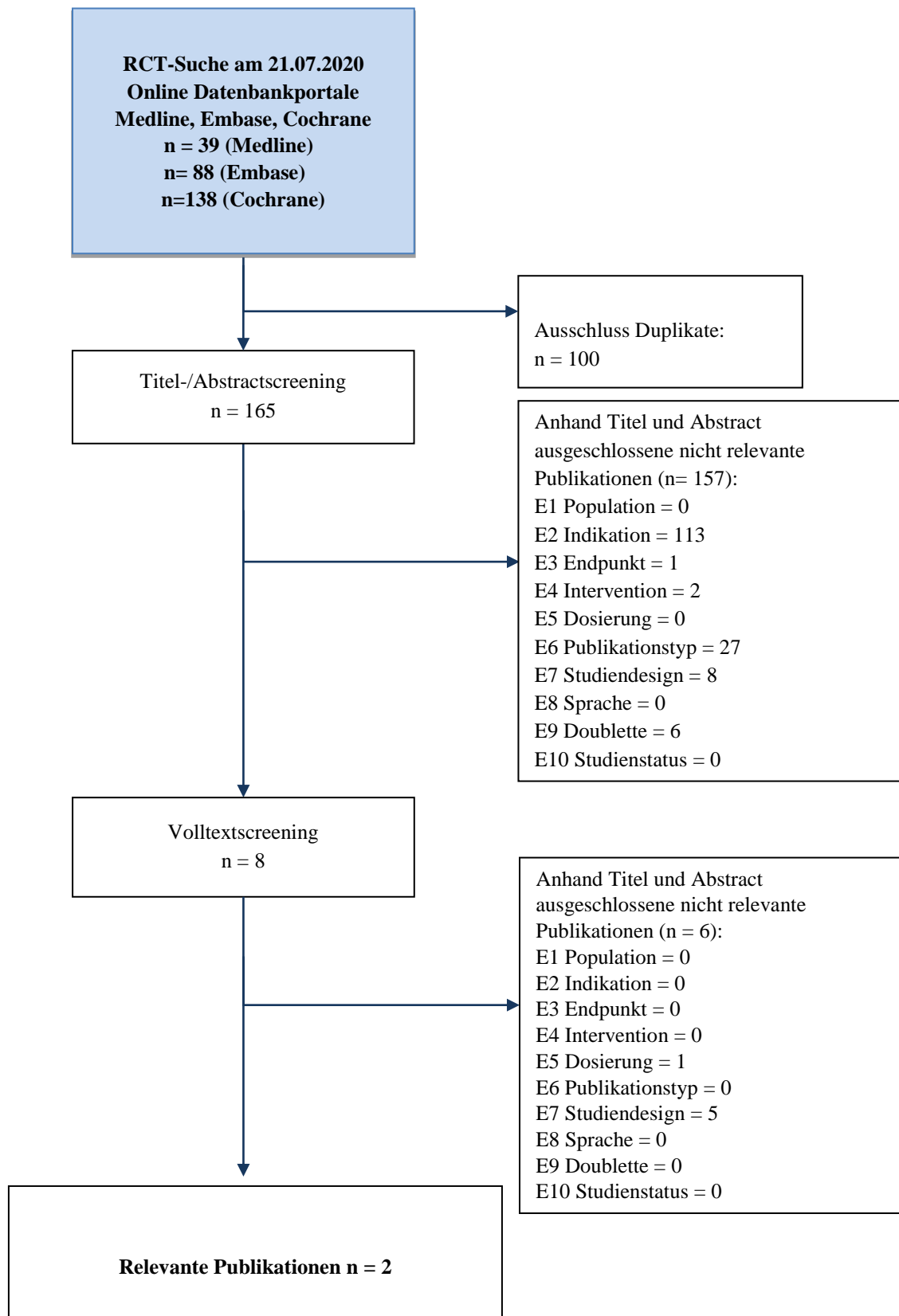


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
GWEP1424 (auch GWPCARE 2 genannt)	clinicaltrials.gov [26] EU Clinical Trials Register [27] WHO ICTRP [28]	ja	ja	abgeschlossen
GWEP1332 B (auch GWPCARE 1 genannt)	clinicaltrials.gov [29] EU Clinical Trials Register [30] WHO ICTRP [31, 32]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Angaben in Tabelle 4-7 geben den Stand zum 23.07.2020 wieder.

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

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

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

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

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
GWEP1424 (auch GWPCARE 2 genannt)	Dossier, Modul 4 A (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-484) [33] G-BA Nutzenbewertung (Wirkstoff: Cannabidiol – AWG A) [16]	ja	ja	ja
GWEP1332 B (auch GWPCARE 1 genannt)	Dossier, Modul 4 A (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-484) [33] G-BA Nutzenbewertung (Wirkstoff: Cannabidiol – AWG A) [16]	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Angaben in Tabelle 4-8 geben den Stand zum 28.07.2020 wieder.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
GWEP 1424	ja	ja	nein	ja [34]	ja [26-28]	ja [35]
GWEP 1332B	ja	ja	nein	ja [36]	ja [29-32]	ja [37]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GWEP1424 ^a	Doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3.	Kinder und Jugendliche (Alter 2 – 18 Jahre) mit Dravet-Syndrom. Keine vollständige Kontrolle der Anfälle mit den derzeit angewandten Antiepileptika, Einnahme von mind. 1 Antiepileptikum. Stabil eingestellte Medikation für Epilepsie für 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation (Baseline-Periode), Beibehaltung während der Studie. ≥ 4 konvulsive Anfälle in den ersten 28 Tagen der Baseline-Periode.	<ul style="list-style-type: none"> • Epidyolex (GWP420 03-P) 10 mg/kg/Tag (N = 66^a) • Epidyolex (GWP420 03-P) 20 mg/kg/Tag (N = 67) • Placebo (N = 65) 	Randomisierung nach 4-wöchiger Baseline-Periode Behandlung für 14 Wochen Nachbeobachtung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis	USA (23 Zentren), Spanien (7 Zentren), Polen (3 Zentren), Australien (2 Zentren), Isral (1 Zentrum) Niederlande (2 Zentren) April 2015 – April 2018	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit von Epidyolex (GWP42003-P) als antiepileptische Begleittherapie im Vergleich zu Placebo (prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle gegenüber Baseline) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle • Dauer der Anfälle • Anwendung von Notfallmedikation • Epilepsiebedingte Hospitalisierungen • Status-epilepticus-Episoden • Unterbrechung des Schlafes • Schläfrigkeit am Tag • Lebensqualität • Menstruationszyklen (bei weiblichen Probanden) • Wachstum und Entwicklung • Untersuchung des Verhaltens

GWEP1332B ^b	Doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase 2/3.	Kinder und Jugendliche mit Dravet-Syndrom. Keine vollständige Kontrolle der Anfälle mit den derzeit angewandten Antiepileptika, Einnahme von mind. 1 Antiepileptikum. Stabil eingestellte Medikation für Epilepsie für 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation (Baseline-Periode), Beibehaltung während der Studie. Teil A: Alter 4 – 10 Jahre, < 4 konvulsive Anfälle in der Baseline-Periode Teil B: Alter 2 – 18 Jahre, ≥ 4 konvulsive Anfälle in den ersten 28 Tagen der Baseline-Periode.	Teil A:	Teil A:	Teil A:	Teil A:
			<ul style="list-style-type: none"> • Epidyolex (GWP420 03-P) (N = 27) • Placebo (N = 7) 	<ul style="list-style-type: none"> • Epidyolex (GWP420 03-P), 20 mg/kg/Tag (N = 61) • Placebo (N = 59) 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung nach 4-wöchiger Baseline-Periode • Behandlungsdauer : 3 Wochen, nachfolgend • Nachbeobachtung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis 	<ul style="list-style-type: none"> • 11 Studienzentren im UK (3) und in den USA (8) • 10/2014 – 03/2015
			Teil B:	Teil B:	Teil B:	Teil B:
			<ul style="list-style-type: none"> • Epidyolex (GWP420 03-P), 20 mg/kg/Tag (N = 61) • Placebo (N = 59) 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung nach 4-wöchiger Baseline-Periode • Behandlung für 14 Wochen • Nachbeobachtung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis 	<ul style="list-style-type: none"> • 11 Studienzentren im UK (3) und in den USA (8) • 10/2014 – 03/2015 	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit verschiedener Dosierungen von Epidyolex (GWP42003-P) im Vergleich zu Placebo (UEs, Vitalzeichen, Parameter der körperl. Untersuchung, EKG, Laborparameter, Veränderung in der Anfallhäufigkeit) • Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik
						<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit von Epidyolex (GWP42003-P) als antiepileptische Begleittherapie im Vergleich zu Placebo (prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle gegenüber Baseline) • Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle • Dauer der Anfälle • Anwendung von Notfallmedikation • Epilepsiebedingte Hospitalisierungen • Status-epilepticus-Episoden

- Unterbrechung des Schlafes
- Schläfrigkeit am Tag
- Lebensqualität
- Menstruationszyklen (bei weiblichen Probanden)
- Wachstum und Entwicklung
- Untersuchung des Verhaltens
- Sicherheit

(a) Insgesamt wurden 67 Patienten in die Gruppe 10mg/kg/Tag randomisiert. Ein Patient in der Gruppe 10mg/kg/Tag wurde fälschlicherweise randomisiert und nicht behandelt. Dieser Patient wurde für alle Analysen zum Studienreport und zum Dossier ausgeschlossen.

(b) Nur Teil B wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Quellen: Klinische Studienberichte GWEP1424 und GWEP1332B [34, 36]

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

Studie	Epidyolex	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
GWEP1424	Epidyolex (GWP42003-P), 10 mg/kg/Tag bzw. 20 mg/kg/Tag, zweimal täglich als orale Lösung (100 mg/mL) für 14 Wochen. Titration über die ersten 10 Tage, danach Erhaltungszeitraum.	Placebo gleiches Anwendungsschema wie in der Epidyolex-Gruppe	Stabil eingestellte Antiepileptika für 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation (Baseline-Periode), Fortsetzung der Anwendung dieser Antiepileptika über den Zeitraum der Studienmedikation. Nach Ende der Studienmedikation schrittweise Reduktion der Dosis über 10 Tage (10 % pro Tag)
GWEP1332B ^a	Teil A: Epidyolex (GWP42003-P), zweimal täglich als orale Lösung (25 oder 100 mg/mL Epidyolex), Titration auf 5, 10 oder 20 mg/kg Körpergewicht/Tag über 3, 7 bzw. 11 Tage und Beibehalten der Dosis für 19, 15 bzw. 11 Tage Teil B: Epidyolex (GWP42003-P), 20 mg/kg/Tag, zweimal täglich als orale Lösung (100 mg/mL) für 14 Wochen. Titration über die ersten 10 Tage, danach Erhaltungszeitraum.	Teil A: Placebo (gleiche Zusammensetzung wie in der Epidyolex-Gruppe, ohne Wirkstoff), zweimal täglich als orale Lösung, gleiches Anwendungsschema wie in der Epidyolex-Gruppe Teil B: Placebo wie oben, gleiches Anwendungsschema wie in der Epidyolex-Gruppe	Stabil eingestellte Antiepileptika für 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation (Baseline-Periode), Fortsetzung der Anwendung dieser Antiepileptika über den Zeitraum der Studienmedikation. Nach Ende der Studienmedikation schrittweise Reduktion der Dosis über 10 Tage (10 % pro Tag)
(a) Nur Teil B der Studie wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Quellen: Klinische Studienberichte GWEP1424 und GWEP1332B [34, 36]			

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

Studie GWEP1424 (Epidyolex-Dosis: 10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag)

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1424 (Epidyolex-Dosis: 10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag), in-Label Population (Sicherheitspopulation)

		Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Placebo
Alter in Jahren	N	44	41	41
	Median (Min. – Max.)	8,2 (2,8 - 17,7)	10,3 (2,6 - 18,5)	8,9 (2,2 - 18,1)
Altersgruppe	2 - 5 Jahre	13 (29,5 %)	10 (24,4 %)	13 (31,7 %)
	6 - 12 Jahre	23 (52,3 %)	22 (53,7 %)	16 (39,0 %)
	13 - 18 Jahre	8 (18,2 %)	9 (22,0 %)	12 (29,3 %)
Geschlecht	Männlich	22 (50,0 %)	24 (58,5 %)	19 (46,3 %)
	Weiblich	22 (50,0 %)	17 (41,5 %)	22 (53,7 %)
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß / kaukasisch	36 (81,8 %)	38 (92,7 %)	34 (82,9 %)
	Schwarz / afroamerikanisch	1 (2,3 %)	0 (0,0 %)	2 (4,9 %)
	Amerikanische(r) oder Alaskische(r) Ureinwohner(in)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)
	Asiatisch	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	3 (7,3 %)
	Andere	7 (15,9 %)	2 (4,9 %)	1 (2,4 %)
Land	Australien	6 (13,6 %)	3 (7,3 %)	1 (2,4 %)
	Israel	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (4,9 %)
	Niederlande	7 (15,9 %)	4 (9,8 %)	4 (9,8 %)
	Polen	1 (2,3 %)	7 (17,1 %)	3 (7,3 %)
	Spanien	9 (20,5 %)	5 (12,2 %)	8 (19,5 %)
	USA	21 (47,7 %)	22 (53,7 %)	23 (56,1 %)
Körpergröße in cm	N	44	41	41
	Median (Min. – Max.)	121,9 (93,5 – 171,0)	133,0 (96,8 – 174,5)	129,5 (90,0 – 173,5)
Gewicht in kg	N	44	41	41
	Median (Min. – Max.)	26,3 (15,7 – 88,9)	32,9 (14,0 – 133,8)	27,2 (14,0 – 70,0)
Body-Mass-Index in kg/m²	N	44	41	41
	Median (Min. – Max.)	17,0 (13,3 – 32,7)	17,8 (13,9 – 43,9)	17,7 (13,0 – 29,4)
Anfallstypen während der Screening-	Tonisch	9 (20,5 %)	11 (26,8 %)	11 (26,8 %)
	Klonisch	5 (11,4 %)	2 (4,9 %)	7 (17,1 %)
	Generalisiert tonisch-	34 (77,3 %)	30 (73,2 %)	35 (85,4 %)

		Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Placebo
Periode^a	klonisch			
	Sekundär generalisiert tonisch-klonisch	8 (18,2 %)	6 (14,6 %)	9 (22,0 %)
	Atonisch	4 (9,1 %)	7 (17,1 %)	8 (19,5 %)
	Tonisch/Atonisch (nicht differenzierbar)	1 (2,3 %)	0 (0,0 %)	2 (4,9 %)
	Myoklonisch	22 (50,0 %)	22 (53,7 %)	23 (56,1 %)
	Hemiklonisch	11 (25,0 %)	9 (22,0 %)	4 (9,8 %)
	Komplex partiell	18 (40,9 %)	15 (36,6 %)	20 (48,8 %)
	Absence	18 (40,9 %)	21 (51,2 %)	13 (31,7 %)
	Konvulsiver Status (>30 min)	3 (6,8 %)	9 (22,0 %)	8 (19,5 %)
	Nicht-konvulsiver Status (>30 min)	4 (9,1 %)	2 (4,9 %)	3 (7,3 %)
	Andere	0 (0,0 %)	2 (4,9 %)	3 (7,3 %)
Begleitende anti- epileptische Therapie zu Studienbeginn	1	2 (4,5 %)	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)
	2	10 (22,7 %)	8 (19,5 %)	9 (22,0 %)
	3	22 (50,0 %)	20 (48,8 %)	16 (39,0 %)
	4	7 (15,9 %)	13 (31,7 %)	14 (34,1 %)
	5	3 (6,8 %)	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)
	VNS	6 (13,6 %)	4 (9,8 %)	6 (14,6 %)
	Ketogene Diät	4 (9,1 %)	3 (7,3 %)	6 (14,6 %)
Anzahl konvulsiver Anfälle während der Baseline- periode	N	44	41	41
	Median (IQR)	11,5 (6,0 - 32,7)	9,9 (7,0 - 21,0)	17,7 (6,0 - 45,2)
Anzahl nicht- konvulsiver Anfälle während der Baseline- periode	N	34	28	32
	Median (IQR)	9,7 (6,0 - 82,0)	22,0 (5,4 - 272,4)	23,0 (1,9 - 143,4)
Abbruch der Einnahme der Studien- medikation	Aufgrund von UE	0 (0,0 %)	4 (9,8 %)	0 (0,0 %)
	Entzug der Einverständnis- erklärung	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	0 (0,0 %)
	Andere	2 (4,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Behandlungs- dauer	N	44	41	41
	Median (IQR)	99,0 (99,0 – 100,0)	99,0 (97,0 – 101,0)	99,0 (99,0 – 101,0)
	(Min. – Max.)	(65,0 – 108,0)	(12,0 – 113,0)	(96,0 – 123,0)
Beobachtungs dauer	N	44	41	41
	Median (IQR)	99,0 (99,0 –	99,0 (97,0 –	99,0 (99,0 –

		Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Placebo
		100,0)	101,0)	101,0)
	(Min. – Max.)	(65,0 – 156,0)	(14,0 – 143,0)	(96,0 – 139,0)
Relevante Protokollverlet- zungen		2 (4,5 %)	7 (17,1 %)	1 (2,4 %)
Übergang Extensions- studie GWEP1415		42 (95,5 %)	35 (85,4 %)	41 (100,0 %)
a: Mehrfachnennungen möglich IQR = Interquartile Range (Interquartilsabstand) min = Minimum max = Maximum VNS = Vagusnervstimulation				

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1424 (Epidyolex-Dosis: 10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag), gesamte Studienpopulation (Sicherheitspopulation)

		Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Placebo
Alter in Jahren	N	64	69	65
	Median (Min. – Max.)	8,2 (2,3 - 17,7)	10,0 (2,2 - 18,9)	9,1 (2,2 - 18,1)
Altersgruppe	2 - 5 Jahre	18 (28,1 %)	21 (30,4 %)	18 (27,7 %)
	6 - 12 Jahre	31 (48,4 %)	31 (44,9 %)	28 (43,1 %)
	13 - 18 Jahre	15 (23,4 %)	17 (24,6 %)	19 (29,2 %)
Geschlecht	Männlich	26 (40,6 %)	37 (53,6 %)	31 (47,7 %)
	Weiblich	38 (59,4 %)	32 (46,4 %)	34 (52,3 %)
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß / kaukasisch	55 (85,9 %)	66 (95,7 %)	55 (84,6 %)
	Schwarz / afroamerikanisch	1 (1,6 %)	0 (0,0 %)	4 (6,2 %)
	Amerikanische(r) oder Alaskische(r) Ureinwohner(in)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,5 %)
	Asiatisch	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	4 (6,2 %)
	Andere	8 (12,5 %)	2 (2,9 %)	1 (1,5 %)
Land	Australien	6 (9,4 %)	4 (5,8 %)	3 (4,6 %)
	Israel	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	2 (3,1 %)
	Niederlande	9 (14,1 %)	7 (10,1 %)	9 (13,8 %)
	Polen	8 (12,5 %)	11 (15,9 %)	6 (9,2 %)
	Spanien	12 (18,8 %)	14 (20,3 %)	13 (20,0 %)
	USA	29 (45,3 %)	32 (46,4 %)	32 (49,2 %)

		Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Placebo
Körpergröße in cm	N	64	69	65
	Median (Min. – Max.)	125,3 (90,0 – 171,0)	131,0 (90,0 – 174,5)	131,0 (90,0 – 173,5)
Gewicht in kg	N	64	69	65
	Median (Min. – Max.)	26,8 (14,0 – 88,9)	31,5 (11,8 – 133,8)	28,6 (14,0 – 70,0)
Body-Mass-Index in kg/m²	N	64	69	65
	Median (Min. - Max.)	16,7 (13,3 – 32,7)	17,7 (13,9 – 43,9)	17,9 (13,0 – 31,2)
Anfallstypen während der Screening-Periode^a	Tonisch	15 (23,4 %)	19 (27,5 %)	21 (32,3 %)
	Klonisch	5 (7,8 %)	7 (10,1 %)	13 (20,0 %)
	Generalisiert tonisch-klonisch	47 (73,4 %)	49 (71,0 %)	54 (83,1 %)
	Sekundär generalisiert tonisch-klonisch	12 (18,8 %)	15 (21,7 %)	10 (15,4 %)
	Atonisch	5 (7,8 %)	12 (17,4 %)	12 (18,5 %)
	Tonisch/Atonisch (nicht differenzierbar)	1 ^b (1,6 %)	0 (0,0 %)	4 (6,2 %)
	Myoklonisch	27 ^b (42,2 %)	36 (52,2 %)	37 (56,9 %)
	Hemiklonisch	17 (26,6 %)	12 (17,4 %)	8 (12,3 %)
	Komplex partiell	25 ^b (39,1 %)	29 (42,0 %)	26 (40,0 %)
	Absence	27 (42,2 %)	33 (47,8 %)	23 (35,4 %)
	Konvulsiver Status (>30 min)	9 (14,1 %)	14 (20,3 %)	15 (23,1 %)
	Nicht-konvulsiver Status (>30 min)	4 (6,3 %)	5 (7,2 %)	3 (4,6 %)
	Andere	0 (0,0 %)	3 (4,3 %)	4 (6,2 %)
Begleitende antiepileptische Therapie zu Studienbeginn	1	5 (7,8 %)	4 (5,8 %)	2 (3,1 %)
	2	23 (35,9 %)	20 (29,0 %)	17 (26,2 %)
	3	25 (39,1 %)	29 (42,0 %)	25 (38,5 %)
	4	8 (12,5 %)	16 (23,2 %)	19 (29,2 %)
	5	3 (4,7 %)	0 (0,0 %)	2 (3,1 %)
	VNS	8 (12,5 %)	8 (11,6 %)	11 (16,9 %)
	Ketogene Diät	6 (9,4 %)	5 (7,2 %)	6 (9,2 %)
Anzahl konvulsiver Anfälle während der Baselineperiode	N	64	69	65
	Median (IQR)	12,4 (6,0 - 32,7)	9,3 (6,8 - 21,0)	16,6 (7,0 - 51,1)
Anzahl nicht- konvulsiver Anfälle während der Baselineperiode	N	49	49	51
	Median (IQR)	17,0 (6,0 - 137,0)	27,0 (6,8 - 153,0)	27,0 (3,0 - 145,3)
Abbruch der	Aufgrund von UE	0 (0,0 %)	5 (7,2 %)	0 (0,0 %)

		Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Placebo
Einnahme der Studienmedikation	Entzug der Einverständniserklärung	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	0 (0,0 %)
	Andere	2 (3,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Behandlungsdauer	N	64	69	65
	Median (IQR)	99,0 (98,5 – 100,0)	99,0 (98,0 – 101,0)	99,0 (99,0 – 101,0)
	(Min. – Max.)	(65,0 – 120,0)	(12,0 – 154,0)	(96,0 – 123,0)
Beobachtungsdauer	N	64	69	65
	Median (IQR)	99,0 (98,5 – 100,5)	99,0 (98,0 – 102,0)	99,0 (99,0 – 101,0)
	(Min. – Max.)	(65,0 – 156,0)	(14,0 – 165,0)	(96,0 – 142,0)
Relevante Protokollverletzungen		3 (4,7 %)	10 (14,5 %)	3 (4,6 %)
Übergang Extensionsstudie GWEP1415		61 (95,3 %)	59 (85,5 %)	65 (100,0 %)
a: Mehrfachnennungen möglich b: Fälschlicherweise wurde im letzten Dossier hier ein Patient einbezogen, der nicht zur Sicherheitspopulation gehörte. Durch die Korrektur sind die Zahlen nun konsistent mit dem CSR. IQR = Interquartile Range (Interquartilsabstand) min = Minimum max = Maximum VNS = Vagusnervstimulation				

Studie GWEP1332B (Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis))

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1332B (Epidyolex-Dosis: 20 mg/kg/Tag), in-Label Population (Sicherheitspopulation)

		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Placebo
Alter in Jahren	N	40	38
	Median (Min. - Max.)	7,7 (2,5 - 18,0)	10,0 (2,3 - 18,1)
Altersgruppe	2 - 5 Jahre	14 (35,0 %)	10 (26,3 %)
	6 - 12 Jahre	15 (37,5 %)	15 (39,5 %)
	13 - 18 Jahre	11 (27,5 %)	13 (34,2 %)
Geschlecht	Männlich	22 (55,0 %)	16 (42,1 %)
	Weiblich	18 (45,0 %)	22 (57,9 %)
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß / kaukasisch	28 (70,0 %)	35 (92,1 %)
	Schwarz / afroamerikanisch	2 (5,0 %)	0 (0,0 %)
	Asiatisch	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)

		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Placebo
	Keine Angaben	8 (20,0 %)	2 (5,3 %)
	Andere	1 (2,5 %)	1 (2,6 %)
Land	Frankreich	8 (20,0 %)	2 (5,3 %)
	Polen	3 (7,5 %)	2 (5,3 %)
	UK	6 (15,0 %)	5 (13,2 %)
	USA	23 (57,5 %)	29 (76,3 %)
Körpergröße in cm	N	40	38
	Median (Min. - Max.)	123,8 (89,3 - 168,0)	130,0 (87,6 - 189,0)
Gewicht in kg	N	40	38
	Median (Min. - Max.)	24,2 (10,8 - 88,6)	30,6 (12,7 - 88,4)
Body-Mass-Index in kg/m²	N	40	38
	Median (Min. - Max.)	17,7 (13,0 - 38,7)	18,2 (14,0 - 35,6)
Anfallstypen während der Screening-Periode^a	Tonisch	10 (25,0 %)	6 (15,8 %)
	Klonisch	7 (17,5 %)	3 (7,9 %)
	Generalisiert tonisch-klonisch	30 (75,0 %)	27 (71,1 %)
	Sekundär generalisiert tonisch-klonisch	7 (17,5 %)	9 (23,7 %)
	Atonisch	3 (7,5 %)	9 (23,7 %)
	Tonisch/Atonisch (nicht differenzierbar)	1 (2,5 %)	0 (0,0 %)
	Myoklonisch	15 (37,5 %)	18 (47,4 %)
	Hemiklonisch	2 (5,0 %)	7 (18,4 %)
	Komplex partiell	10 (25,0 %)	14 (36,8 %)
	Absence	11 (27,5 %)	16 (42,1 %)
	Konvulsiver Status (>30 min)	4 (10,0 %)	2 (5,3 %)
	Nicht-convulsiver Status (>30 min)	2 (5,0 %)	4 (10,5 %)
Andere	1 (2,5 %)	3 (7,9 %)	
Begleitende antiepileptische Therapie zu Studienbeginn	1	2 (5,0 %)	0 (0,0 %)
	2	10 (25,0 %)	9 (23,7 %)
	3	18 (45,0 %)	19 (50,0 %)
	4	7 (17,5 %)	8 (21,1 %)
	5	3 (7,5 %)	2 (5,3 %)
	VNS	4 (10,0 %)	7 (18,4 %)
	Ketogene Diät	7 (17,5 %)	3 (7,9 %)
Anzahl konvulsiver Anfälle während der Baselineperiode	N	40	38
	Median (IQR)	10,8 (6,0 - 26,0)	15,9 (7,0 - 35,7)
Anzahl nicht-convulsiver Anfälle während der Baselineperiode	N	40	38
	Median (IQR)	1,0 (0,0 - 12,8)	11,8 (0,0 - 213,0)
Abbruch der Einnahme der	Aufgrund von UE	6 (15,0 %)	1 (2,6 %)

		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Placebo
Studienmedikation	Lost to Follow-Up	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)
	Entzug der Einverständniserklärung	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)
Behandlungsdauer	N	40	38
	Median (IQR)	99,0 (98,0 - 106,5)	99,0 (99,0 - 105,0)
	(Min. - Max.)	(16,0 - 131,0)	(17,0 - 121,0)
Beobachtungsdauer	N	40	38
	Median (IQR)	99,0 (98,0 - 112,0)	99,5 (99,0 - 108,0)
	(Min. - Max.)	(30,0 - 138,0)	(43,0 - 139,0)
Relevante Protokollverletzungen		6 (15,0 %)	3 (7,9 %)
Übergang Extensionsstudie GWEP1415		29 (72,5 %)	33 (86,8 %)
a: Mehrfachnennungen möglich IQR = Interquartile Range (Interquartilsabstand) min = Minimum max = Maximum VNS = Vagusnervstimulation			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie GWEP1332B (Epidyolex-Dosis: 20 mg/kg/Tag), gesamte Studienpopulation (Sicherheitspopulation).

		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Placebo
Alter in Jahren	N	61	59
	Median (Min. - Max.)	9,1 (2,5 - 18,0)	9,2 (2,3 - 18,4)
Altersgruppe	2 - 5 Jahre	18 (29,5 %)	17 (28,8 %)
	6 - 12 Jahre	23 (37,7 %)	24 (40,7 %)
	13 - 18 Jahre	20 (32,8 %)	18 (30,5 %)
Geschlecht	Männlich	35 (57,4 %)	27 (45,8 %)
	Weiblich	26 (42,6 %)	32 (54,2 %)
Ethnische Zugehörigkeit	Weiß / kaukasisch	44 (72,1 %)	50 (84,7 %)
	Schwarz / afroamerikanisch	2 (3,3 %)	2 (3,4 %)
	Asiatisch	1 (1,6 %)	0 (0,0 %)
	Keine Angaben	11 (18,0 %)	6 (10,2 %)
	Andere	3 (4,9 %)	1 (1,7 %)
Land	Frankreich	12 (19,7 %)	6 (10,2 %)
	Polen	6 (9,8 %)	8 (13,6 %)
	UK	8 (13,1 %)	8 (13,6 %)

		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Placebo
	USA	35 (57,4 %)	37 (62,7 %)
Körpergröße in cm	N	60	59
	Median (Min. - Max.)	127,5 (89,3 - 188,0)	127,0 (87,6 - 189,0)
Gewicht in kg	N	61	59
	Median (Min. - Max.)	28,4 (10,8 - 88,6)	29,4 (12,0 - 88,4)
Body-Mass-Index in kg/m²	N	60	59
	Median (Min. - Max.)	17,4 (13,0 - 38,7)	18,1 (13,5 - 35,6)
Anfallstypen während der Screening-Periode^a	Tonisch	13 (21,3 %)	10 (16,9 %)
	Klonisch	10 (16,4 %)	5 (8,5 %)
	Generalisiert tonisch-klonisch	49 (80,3 %)	45 (76,3 %)
	Sekundär generalisiert tonisch-klonisch	12 (19,7 %)	13 (22,0 %)
	Atonisch	7 (11,5 %)	11 (18,6 %)
	Tonisch/Atonisch (nicht differenzierbar)	1 (1,6 %)	1 (1,7 %)
	Myoklonisch	23 (37,7 %)	25 (42,4 %)
	Hemiklonisch	3 (4,9 %)	11 (18,6 %)
	Komplex partiell	18 (29,5 %)	26 (44,1 %)
	Absence	20 (32,8 %)	26 (44,1 %)
	Konvulsiver Status (>30 min)	5 (8,2 %)	3 (5,1 %)
	Nicht-konvulsiver Status (>30 min)	2 (3,3 %)	5 (8,5 %)
	Epileptischer Spasmus (>3 Jahre alt)	0 (0,0 %)	1 (1,7 %)
Andere	1 (1,6 %)	3 (5,1 %)	
Begleitende antiepileptische Therapie zu Studienbeginn	1	4 (6,6 %)	4 (6,8 %)
	2	15 (24,6 %)	15 (25,4 %)
	3	26 (42,6 %)	27 (45,8 %)
	4	11 (18,0 %)	10 (16,9 %)
	5	5 (8,2 %)	3 (5,1 %)
	VNS	7 (11,5 %)	9 (15,3 %)
	Ketogene Diät	8 (13,1 %)	5 (8,5 %)
Anzahl konvulsiver Anfälle während der Baselineperiode	N	61	59
	Median (IQR)	12,4 (6,2 - 28,0)	14,9 (7,0 - 36,0)
Anzahl nicht-konvulsiver Anfälle während der Baselineperiode	N	61	59
	Median (IQR)	2,6 (0,0 - 31,0)	10,9 (0,0 - 131,6)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	Aufgrund von UE	8 (13,1 %)	1 (1,7 %)
	Entscheidung des Arztes	1 (1,6 %)	0 (0,0 %)
	Lost to Follow-Up	0 (0,0 %)	1 (1,7 %)
	Entzug der	0 (0,0 %)	1 (1,7 %)

		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Placebo
	Einverständniserklärung		
Behandlungsdauer	N	61	59
	Median (IQR)	101,0 (98,0 - 106,0)	102,0 (99,0 - 106,0)
	(Min. - Max.)	(11,0 - 131,0)	(17,0 - 122,0)
Beobachtungsdauer	N	61	59
	Median (IQR)	101,0 (98,0 - 112,0)	102,0 (99,0 - 108,0)
	(Min. - Max.)	(24,0 - 138,0)	(43,0 - 139,0)
Relevante Protokollverletzungen		9 (14,8 %)	3 (5,1 %)
Übergang Extensionsstudie GWEP1415		45 (73,8 %)	54 (91,5 %)
a: Mehrfachnennungen möglich IQR = Interquartile Range (Interquartilsabstand) min = Minimum max = Maximum VNS = Vagusnervstimulation			

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

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

Für die Nutzenbewertung von Epidyolex werden die Studien GWEP1424 und GWEP1332B herangezogen. Im Folgenden werden die einzelnen Studien zusammenfassend beschrieben, im Hinblick auf Studiendesign, Randomisierung, patientenrelevante Endpunkte, statistische Methoden, Patientencharakteristika und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studie GWEP1424 bildet die Anwendung von Epidyolex in der Dosis ab, die in der Fachinformation empfohlen wird (10 mg/kg/Tag). Im Beschluss des G-BA vom 02.04.2020 werden zusätzlich Daten zur Dosierung 20 mg/kg/Tag gefordert.[17] Diese Dosierung ist in den Studien GWEP1424 und GWEP1332B untersucht worden.

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

GWEP1424:

Die Studie GWEP1424 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3 in Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Dosen von Epidyolex (GWP42003-P) im Vergleich zu Placebo.

Studiendesign, Randomisierung, Durchführung

Die Studie GWEP1424 wurde in insgesamt 38 Studienzentren in 6 Ländern durchgeführt (USA (23 Zentren), Spanien (7 Zentren), Polen (3 Zentren), Australien (2 Zentren), Israel (1 Zentrum) Niederlande (2 Zentren). In die Analysen eingeschlossen wurden insgesamt 198 Patienten im Alter zwischen 2 und 18 Jahren mit Dravet-Syndrom, die mindestens ein Antiepileptikum einnahmen und bei denen die Anfälle mit den derzeit angewandten Antiepileptika nicht vollständig kontrolliert werden konnten. Es wurden 285 Patienten gescreent und davon 199 Patienten in die Studie eingeschlossen; für diese Patienten wurden zunächst innerhalb einer vierwöchigen „Baseline-Periode“ Informationen zu Art und Häufigkeit der Anfälle sowie zu den eingesetzten Antiepileptika dokumentiert. Die Dosierung der Antiepileptika wurde stabil eingestellt und musste über die gesamte Studiendauer aufrechterhalten werden. Im Anschluss an die „Baseline-Periode“ wurden 199 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag Epidyolex oder dem entsprechenden Placebo zugeteilt (Epidyolex [GWP42003-P] 10 mg/kg/Tag: 67 Patienten; Epidyolex 20 mg/kg/Tag: 67 Patienten; Placebo: 65 Patienten), stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre; 6 – 12 Jahre; 13 – 18 Jahre). Ein Patient in der Gruppe 10mg/kg/Tag wurde fälschlicherweise randomisiert und für alle Analysen ausgeschlossen.

Die Patienten wurden für 14 Wochen entsprechend der randomisierten Gruppenzuteilung entweder mit Epidyolex (10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag) oder Placebo behandelt, jeweils zusätzlich zur eingestellten Therapie mit Antiepileptika. Die Studienmedikation wurde zweimal täglich oral verabreicht. Der Behandlungszeitraum umfasste zunächst 10 Tage zur Titration, gefolgt von einem Erhaltungszeitraum mit der Zieldosis. Im Anschluss an die Studienbehandlung wurde die Dosis schrittweise über 10 Tage hinweg reduziert (um 10 % pro Tag), oder die Patienten führten die Behandlung mit Epidyolex (GWP42003-P) im Rahmen einer offenen, einarmigen Fortsetzungsstudie mit separatem Protokoll (GWEP1415) fort.

Patientenrelevante Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle während der Behandlungszeit im Vergleich zur Baseline-Periode. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren unter anderem die Zahl der Patienten mit einer Reduktion der

Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% während der Behandlung im Vergleich zur Baseline-Periode, die Veränderung der Häufigkeit der Anfälle je nach Anfallstyp, die Veränderung der Patientenzahl mit Status epilepticus gegenüber der Baseline-Periode, die Verwendung von Notfallmedikation, epilepsiebedingte Hospitalisierungen, Schlafstörungen, Lebensqualität, Verhalten (Vineland-II) und der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung (Global Impression of Change/CGIC). Zudem wurde die Verträglichkeit der Behandlung bestimmt.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie erhoben und werden im vorliegenden Dossier ausgewertet:

- Mortalität: Gesamtüberleben
- Morbidität: Epileptische Anfälle
 - Gesamt-Anfallshäufigkeit
 - Häufigkeit konvulsiver Anfälle
 - Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle
 - Verschlechterung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle
 - Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle
 - Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle
 - Epilepsiebedingte Hospitalisierungen
 - Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle
- Morbidität: Status epilepticus
- Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung
 - Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline und Verbesserung gegenüber Baseline
 - Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)
- Unerwünschte Ereignisse

Statistische Methoden

Der Morbiditätsendpunkt „Epileptische Anfälle“ wurde auf Basis der Intent-to-treat (ITT)-Population wie folgt analysiert: Die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit mittels des Wilcoxon-Rangsummentests und Rang-ANCOVA (Rang-basierte Kovarianzanalyse mit Baseline als Kovariate und mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe), die Zeit bis zum Erreichen der Baseline-Häufigkeit konvulsiver Anfälle mittels eines Log-Rank-Tests, der Anteil der Responder (Reduktion der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle) und der Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test bewertet.

Die Morbiditätsendpunkte „Status-epilepticus“-Episoden (konvulsive und nicht-konvulsive) und der „globale Betreuer-Eindruck der Veränderung“ (CGIC) wurden mittels mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test ausgewertet (ITT-Population).

Die Auswertung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität „Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE)“ und „Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)“ erfolgte mittels der Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz) nach Hedges' g (ITT-Population).

Die Ergebnisse für die Verträglichkeitsendpunkte wurden mittels roher Inzidenzraten deskriptiv dargestellt. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. (Datenbasis: Sicherheits-Analyseset, d. h. alle Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhielten).

Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5 %. Adjustierungen erfolgten nicht. Die statistischen Auswertungen waren *a priori* in einem statistischen Analyseplan (SAP) definiert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie GWEP1424 sind aufgrund des Studiendesigns und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Auch die Intervention mit einer Tageshöchstdosis von 10 mg/kg/Tag Epidyolex ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und entspricht der in der Fachinformation definierten Dosierung. Die Dosierung mit 20 mg/kg/Tag in der Studie war in der entsprechenden Behandlungsgruppe als Zieldosis definiert. Die eingeschlossenen Patienten wurden nicht - wie es in der Fachinformation vorgesehen ist - unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos selektiert und eingeschlossen. Das heisst, dass nicht alle in die entsprechende Behandlungsgruppe eingeschlossenen Patienten den Kriterien der Fachinformation entsprachen und nicht alle eine Dosierung oberhalb der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10mg/kg/Tag benötigt hätten. Da im Nachgang nicht geklärt werden kann, welche Patienten entsprechend der Fachinformation eine Titration der Dosis über die

empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag bekommen hätten und da die Titration protokollkonform bei allen Patienten auf die empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag erfolgte, nicht aber auf eine individuell zu bestimmende Dosis bis zur Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag, entspricht die Patientenpopulation nicht der in der Fachinformation definierten Zielpopulation. Diese Studie kann nur dazu herangezogen werden, den Extremfall zu untersuchen, bei dem alle Patienten auf die empfohlene Höchstdosis titriert würden.

Die Titration bis zur empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag war in der Studie GWEP1424 gemäß Studienprotokoll definiert als 2 Tage 2,5 mg/d, dann 2 Tage 5 mg und 2 Tage 7,5 mg/Tag so dass nach 7 Tagen die 10 mg/d Erhaltung-Dosierung erreicht wurde. In der Fachinformation wurde die Titration wie folgt vereinfacht: „Die empfohlene Anfangsdosis von Cannabidiol beträgt zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) über eine Woche. Nach einer Woche sollte die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag) erhöht werden.“ [21] Zusammenfassend kann die Dosierung in der Fachinformation als eine von der EMA beabsichtigte Vereinfachung der in den klinischen Studien durchgeführten Titration für die Routineanwendung gesehen werden: „*Indeed the proposed titration scheme is a simplified version compared to the one used in pivotal clinical trials.*“ [22] Entsprechendes gilt für die Titration bis zum Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag. Über die Einschlusskriterien der Studie ist gewährleistet, dass die Charakteristika der Studienpopulation den Charakteristika der Patientenpopulation mit Dravet-Syndrom entsprechen, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit Epidyolex behandelt wird. Die Studienpopulation umfasste Kinder und Jugendliche zwischen 2 und 18 Jahren, entsprechend der vornehmlichen Relevanz des Dravet-Syndroms in der Pädiatrie. Die Intervention erfolgte gemäß Fachinformation.[21]

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

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

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Epidyolex werden die Patienten herangezogen, die zu Baseline eine Begleitmedikation mit Clobazam erhalten haben. Diese sogenannte „in-Label Population“ wird für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet. Die gesamte Studienpopulation wird teilweise ergänzend dargestellt. Die Baseline-Charakteristika zeigen keine relevanten Unterschiede zwischen der gesamten Studienpopulation und der in-Label Population. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext ist somit auch für die in-Label Population gegeben.

GWEP1332B:

Die Studie GWEP1332B ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 2/3 in Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom. Die Studie wurde in zwei Teilen (A und B) durchgeführt. In Teil A wurde der Dosisbereich von Epidyolex (GWP42003-P) im Zusammenhang mit der Verträglichkeit und Pharmakokinetik untersucht, in Teil B die Wirksamkeit und Sicherheit von Epidyolex (GWP42003-P). Für die Nutzenbewertung ist nur Teil B wesentlich, weil nur in diesem Teil Wirksamkeitsendpunkte erhoben wurden. Daher wird im Folgenden nur Teil B der Studie näher beschrieben und im Folgenden als „GWEP1332B“ bezeichnet.

Studiendesign, Randomisierung, Durchführung

Der hier relevante Teil B der Studie GWEP1332B wurde in insgesamt 22 Studienzentren in Europa und den USA durchgeführt, mit 13 Zentren in den USA, 4 Zentren in Frankreich, 3 im UK und 2 in Polen. In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 120 Patienten im Alter zwischen 2 und 18 Jahren mit Dravet-Syndrom, die mindestens ein Antiepileptikum einnahmen und bei denen die Anfälle mit den derzeit angewandten Antiepileptika nicht vollständig kontrolliert werden konnten. Es wurden 177 Patienten rekrutiert; für diese Patienten wurden zunächst innerhalb einer vierwöchigen „Baseline-Periode“ Informationen zu Art und Häufigkeit der Anfälle sowie zu den eingesetzten Antiepileptika dokumentiert. Die Dosierung der Antiepileptika wurde stabil eingestellt und musste über die gesamte Studiendauer aufrechterhalten werden. Im Anschluss an die „Baseline-Periode“ wurden 120 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt (Epidyolex [GWP42003-P]: 61 Patienten; Placebo: 59 Patienten), stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre; 6 – 12 Jahre; 13 – 18 Jahre).

Die Patienten wurden für 14 Wochen entsprechend der randomisierten Gruppenzuteilung entweder mit Epidyolex (GWP42003, 20 mg/kg/Tag) oder Placebo behandelt, jeweils zusätzlich zur eingestellten Therapie mit Antiepileptika. Die Studienmedikation wurde zweimal täglich oral verabreicht. Der Behandlungszeitraum umfasste zunächst 10 Tage zur Titration, gefolgt von einem Erhaltungszeitraum mit der Zieldosis. Im Anschluss an die Studienbehandlung wurde die Dosis schrittweise über 10 Tage hinweg reduziert (um 10 % pro Tag), oder die Patienten führten die Behandlung mit Epidyolex (GWP42003-P) im Rahmen einer offenen Fortsetzungsstudie mit separatem Protokoll (GWEP1415) fort.

Patientenrelevante Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle während der Behandlungszeit im Vergleich zur Baseline-Periode. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren unter anderem die Zahl der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% während der Behandlung im Vergleich zur Baseline-Periode, die Veränderung der Häufigkeit der Anfälle je nach Anfallstyp, die Veränderung der Patientenzahl mit Status epilepticus gegenüber der Baseline-Periode, die Verwendung von Notfallmedikation, epilepsiebedingte Hospitalisierungen, Schlafstörungen, Lebensqualität, Verhalten (Vineland-II) und der globale

Betreuer-Eindruck der Veränderung (Global Impression of Change/CGIC). Zudem wurde die Verträglichkeit der Behandlung bestimmt.

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in der Studie erhoben und werden im vorliegenden Dossier ausgewertet:

- Mortalität: Gesamtüberleben
- Morbidität: Anfälle
 - Gesamt-Anfallshäufigkeit
 - Häufigkeit konvulsiver Anfälle
 - Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle
 - Verschlechterung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle
 - Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle
 - Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle
 - Epilepsiebedingte Hospitalisierungen
 - Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle
- Morbidität: Status epilepticus
- Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung
 - Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline und Verbesserung gegenüber Baseline
 - Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle
- Unerwünschte Ereignisse

Statistische Methoden

Die Analysen wurden auf Basis der Intent-to-treat (ITT)-Population für den primären Wirksamkeitsendpunkt („Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“) sowie den sekundären Endpunkt „Zahl der Patienten mit Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% während der Behandlung im Vergleich zu Baseline“ vorgenommen. Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5% . Adjustierungen erfolgten nicht.

Der Morbiditätsendpunkt „Anfälle“ wurde wie folgt analysiert: Die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit mittels des Wilcoxon-Rangsummentests, die Zeit bis zum Erreichen der Baseline-Häufigkeit konvulsiver Anfälle mittels eines Log-Rank-Tests, der Anteil der Responder (Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle) mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test bewertet, stratifiziert nach Altersgruppen.

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, Schlafstörungen (auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10 und gemäß Epworth-Schläfrigkeitsskala) sowie Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) und Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition) wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und der Behandlungsgruppe als fixem Faktor ausgewertet. Vineland-II wurde außerdem mittels ordinaler logistischer Regression mit den Faktoren Behandlung und Altersgruppe analysiert. Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) wurde mittels des Wilcoxon-Rangsummentests analysiert.

Die Ergebnisse für die Verträglichkeitsendpunkte wurden im CSR mittels roher Inzidenzraten rein deskriptiv dargestellt (Datenbasis: Sicherheits-Analyseset, d. h. alle Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhielten).

Die statistischen Auswertungen waren *a priori* in einem statistischen Analyseplan (SAP) definiert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie GWEP1332B sind aufgrund des Studiendesigns und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Dosierung mit 20 mg/kg/Tag in der entsprechenden Behandlungsgruppe war in der Studie als Zieldosis definiert. Die eingeschlossenen Patienten wurden nicht - wie es in der Fachinformation vorgesehen ist - unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos selektiert und eingeschlossen. Das heisst, dass nicht alle in die Studie eingeschlossenen Patienten den Kriterien der Fachinformation entsprachen und nicht alle eine Dosierung oberhalb der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag benötigt hätten. Da im Nachgang nicht geklärt werden kann, welche Patienten entsprechend der Fachinformation eine Titration der Dosis über die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag bekommen hätten und da die Titration protokollkonform bei allen Patienten auf die Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag erfolgte, nicht aber auf eine individuell zu bestimmende Dosis bis zur Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag, entspricht die Patientenpopulation nicht der in der Fachinformation definierten Zielpopulation. Diese Studie kann nur dazu herangezogen werden, den Extremfall zu untersuchen, bei dem alle Patienten auf die empfohlene Höchstdosis titriert würden.

Analog zur Studie GWEP1424 wurde die in der Studie GWEP1332B verwendete Titration nicht identisch in die Fachinformation übernommen, sondern von der EMA als beabsichtigte Vereinfachung der in den klinischen Studien durchgeführten Titration für die

Routineanwendung geändert: „*Indeed the proposed titration scheme is a simplified version compared to the one used in pivotal clinical trials.*“ [22].

Über die Einschlusskriterien der Studie ist gewährleistet, dass die Charakteristika der Studienpopulation den Charakteristika der Patientenpopulation mit Dravet-Syndrom entsprechen, die im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation mit Epidyolex behandelt wird. Die Studienpopulation umfasste Kinder und Jugendliche zwischen 2 und 18 Jahren, entsprechend der vornehmlichen Relevanz des Dravet-Syndroms in der Pädiatrie. Die Intervention erfolgte gemäß Fachinformation.[21]

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

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

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Epidyolex werden die Patienten herangezogen, die zu Baseline eine Begleitmedikation mit Clobazam erhalten haben. Diese sogenannte „in-Label Population“ wird für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet. Die gesamte Studienpopulation wird teilweise ergänzend dargestellt. Die Baseline-Charakteristika zeigen keine relevanten Unterschiede zwischen der gesamten Studienpopulation und der in-Label Population. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext ist somit auch für die in-Label Population gegeben.

Ähnlichkeit der Studien

Die Studien GWEP1424 und GWEP1332B sind bezüglich Studiendesign, Studienpopulation, Behandlung, Studiendauer und erhobener Endpunkte sehr gut miteinander vergleichbar. Beide Studien sind doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-3-Studien mit Kindern und Jugendlichen (2 – 18 Jahre) mit Dravet-Syndrom und ≥ 4 konvulsiven Anfällen in den ersten 28 Tagen der Baseline-Periode. In beiden Studien folgte auf eine 4-wöchige Baseline-Periode eine Behandlung über 14 Wochen sowie eine Nachbeobachtung über 4 Wochen. In GWEP1424 wurden Epidyolex 10 mg/kg/Tag und Epidyolex 20 mg/kg/Tag mit Placebo verglichen, in GWEP1332B nur Epidyolex 20 mg/kg/Tag mit Placebo. Entsprechend wird zur Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens von Epidyolex in der Dosierung 10 mg/kg/Tag (in der Fachinformation empfohlene Dosierung) die Studie GWEP1424 herangezogen, für die empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag werden die Ergebnisse aus den beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B dargestellt und wenn möglich in einer Metaanalyse zusammengefasst.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GWEP1424:

Die Studie GWEP1424 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 (Epidyolex [GWP42003-P] 10 mg/kg/Tag; Epidyolex 20 mg/kg/Tag; Placebo), stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre), mittels interaktiver sprachbasierter Systeme (Interactive Voice Response System, IVRS). Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Das ITT-Prinzip war erfüllt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie GWEP1424 wird daher als niedrig bewertet.

GWEP1332B:

Die Studie GWEP1332B ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie. Für den hier relevanten Teil B erfolgte eine Randomisierung im Verhältnis 1:1 (Epidyolex [GWP42003-P] vs. Placebo), stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6– 12 Jahre, 13– 18 Jahre), mittels interaktiver web- oder sprachbasierter Systeme (Interactive Web Response System, IWRS; Interactive Voice Response System, IVRS). Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren

damit gewährleistet. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Das ITT-Prinzip war erfüllt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie GWEP1332B wird daher als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität	Morbidität	Morbidität
	Gesamt-überleben	Epileptische Anfälle	Status epilepticus	Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung
GWEP1424	ja ^a	ja	ja	ja
GWEP1332B	ja ^a	ja	ja	ja
Studie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse	
	Lebensqualität in kindlicher Epilepsie	Vineland-II	Unerwünschte Ereignisse	
GWEP1424	ja	ja	ja	
GWEP1332B	ja	ja	ja	
a: Als UE mit Todesfolge				

4.3.1.3.1 Darstellung der Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCÄ 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. CTCÄ-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 4-18: Operationalisierung von "Mortalität: Gesamtüberleben"

Studie	Operationalisierung
GWEP1424	Das Gesamtüberleben wurde anhand der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge im gesamten Studienzeitraum bestimmt.
GWEP1332B	Die UE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Datenbasis: Sicherheits-Analyseset der in-Label Population <ul style="list-style-type: none"> • Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis): GWEP1424 • Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis): GWEP1424 und GWEP1332B

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Mortalität: 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
GWEP1424	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GWEP1332B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft. 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. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher für beide Studien 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.

Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)

Tabelle 4-20: Ergebnisse für "Mortalität: Gesamtüberleben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag)

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
GWEP1424	Es traten keine Todesfälle auf.

In der Studie GWEP1424 traten keine Todesfälle auf.

Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis)

Tabelle 4-21: Ergebnisse für "Mortalität: Gesamtüberleben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag)

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
GWEP1424	Es traten keine Todesfälle auf.
GWEP1332B	Es traten keine Todesfälle auf.

In den Studien GWEP1424 und GWEP1332B traten keine Todesfälle auf.

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

Eine Meta-Analyse wird nicht vorgenommen, da in keiner der Studien Ereignisse aufgetreten sind.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1424 wurde in den USA, Spanien, Polen, Australien und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Die Studie GWEP1332B wurde in Frankreich, Polen, den USA und dem Vereinigten Königreich durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Die Dosierung mit 20 mg/kg/Tag in der entsprechenden Behandlungsgruppe war jeweils als Zieldosis definiert. Die eingeschlossenen Patienten wurden nicht - wie es in der Fachinformation vorgesehen ist - unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos selektiert und eingeschlossen. Das heisst, dass nicht alle in die jeweilige Studie eingeschlossenen Patienten den Kriterien der Fachinformation entsprachen und nicht alle eine Dosierung oberhalb der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10mg/kg/Tag benötigt hätten. Da im Nachgang nicht geklärt werden kann, welche Patienten entsprechend der Fachinformation eine Titration der Dosis über die empfohlene Erhaltungsdosis von 10mg/kg/Tag bekommen hätten und da die Titration protokollkonform bei allen Patienten auf die Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag erfolgte, nicht aber auf eine individuell zu bestimmende Dosis bis zur Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag, entspricht die Patientenpopulation nicht der in der Fachinformation definierten Zielpopulation.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität: Epileptische Anfälle – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von "Morbidität: Epileptische Anfälle"

Studie	Operationalisierung
GWEP1424 und GWEP1332B	<p data-bbox="395 331 1396 392">Das Auftreten von Anfällen wurde in der Studie jeweils über ein interaktives sprachbasiertes System (interactive voice response system, IVRS) berichtet.</p> <p data-bbox="395 443 678 470"><u>Gesamt-Anfallshäufigkeit</u></p> <p data-bbox="395 481 1420 600">Für jede Behandlungsgruppe wurde die prozentuale Veränderung der Häufigkeit aller Anfälle (konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle) pro 28 Tage gegenüber Baseline für den gesamten Behandlungszeitraum bestimmt. Der gesamte Behandlungszeitraum umfasste den Titrations- und den Erhaltungszeitraum.</p> <p data-bbox="395 611 1428 761">Eine Gauß'sche Normalverteilung kann nicht angenommen werden. Deshalb basiert die Auswertung auf nicht-parametrischen Methoden. Dargestellt wird die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann mit 95 %-Konfidenzintervall (KI). Die Auswertung erfolgt mittels Wilcoxon-Rangsummentest und Rang-ANCOVA (Rang-basierte Kovarianzanalyse mit Baseline als Kovariate und mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe).</p> <p data-bbox="395 813 742 840"><u>Häufigkeit konvulsiver Anfälle:</u></p> <p data-bbox="395 851 1428 936">Für jede Behandlungsgruppe wurde die prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline für den gesamten Behandlungszeitraum bestimmt. Der gesamte Behandlungszeitraum umfasste den Titrations- und den Erhaltungszeitraum.</p> <p data-bbox="395 947 1420 1066">Zur Auswertung wurde zum ein Negativ-Binomial-Modell verwendet, mit Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt; Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset.</p> <p data-bbox="395 1077 1404 1196">Zudem wurde eine Auswertung mit nicht-parametrischen Methoden durchgeführt. Dargestellt wird die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann mit 95 %-Konfidenzintervall (KI). Die Auswertung erfolgt mittels Wilcoxon-Rangsummentest und Rang-ANCOVA (Rang-basierte Kovarianzanalyse mit Baseline als Kovariate und mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe).</p> <p data-bbox="395 1247 901 1274"><u>Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle:</u></p> <p data-bbox="395 1285 1404 1435">Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% wurden in einem binären Analyseansatz als Responder betrachtet. Für jede Behandlungsgruppe wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit der entsprechenden Antwort für den gesamten Behandlungszeitraum einschließlich Titrationszeitraum sowie für den Erhaltungszeitraum bestimmt.</p> <p data-bbox="395 1447 1388 1565">Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI). Die Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$ und 100% wird ergänzend dargestellt.</p> <p data-bbox="395 1617 805 1644"><u>Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle:</u></p> <p data-bbox="395 1655 1404 1740">Für jede Behandlungsgruppe wurde die prozentuale Veränderung der Gesamthäufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle pro 28 Tage gegenüber Baseline für den Behandlungszeitraum einschließlich Titrationszeitraum sowie für den Erhaltungszeitraum bestimmt.</p> <p data-bbox="395 1751 1428 1901">Eine Gauß'sche Normalverteilung kann nicht angenommen werden. Deshalb basiert die Auswertung auf nicht-parametrischen Methoden. Dargestellt wird die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann mit 95 %-KI. Die Auswertung erfolgt mittels Wilcoxon-Rangsummentest und Rang-ANCOVA (Rang-basierte Kovarianzanalyse mit Baseline als Kovariate und mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe).</p> <p data-bbox="395 1953 957 1980"><u>Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle:</u></p>

Die Zeit bis zur Baseline-Frequenz wurde definiert als Anzahl der im IVRS berichteten Tage seit Tag 1, die es dauerte, bis die kumulative Anzahl konvulsiver Anfälle größer oder genauso groß war wie die Anzahl der Anfälle in 28 Tagen der Baseline-Periode. Eine längere Zeit stellt ein besseres Ergebnis dar. Für jede Behandlungsgruppe wurde die Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle für den Behandlungszeitraum und für den Erhaltungszeitraum separat berechnet.

Die Auswertung erfolgte mit dem Log-Rank-Test, angegeben wird die Hazard Ratio (HR) mit 95 %-KI.

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen wurden erhoben als Anzahl Hospitalisierungen aufgrund einer Epilepsie, die nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals entsprechend dokumentiert und/oder im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) berichtet wurden.

In der Studie GWEP1424 wurden die erhobenen Daten explizit geprüft und bereinigt, sofern davon auszugehen war, dass die Hospitalisierung als nicht epilepsiebedingt definiert werden konnte, z. B. weil sie aufgrund von Pneumonie, Fieber, Laryngitis oder Atemwegsinfektionen indiziert war. Für GWEP1424 werden daher sowohl alle epilepsiebedingten Hospitalisierungen als auch die epilepsiebedingten Hospitalisierungen nach Bereinigung dargestellt. In der Studie GWEP1332B fand eine solche explizite Bereinigung um Hospitalisierungen aufgrund anderer Ursachen nicht statt.

Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI).

Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle

Es wurde bestimmt, wie viele aufeinanderfolgende Tage die längste Zeit ohne konvulsive bzw. jegliche Anfälle umfasste. Dargestellt wird für den Behandlungs- und den Erhaltungszeitraum jeweils die mediane Veränderung gegenüber Baseline in jeder Behandlungsgruppe sowie die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann mit 95 %-Konfidenzintervall (KI).

Die Auswertung erfolgt mittels Wilcoxon-Rangsummentest.

Datenbasis jeweils: in-Label Population nach dem ITT-Prinzip. Ergänzend sind die Analysen für die gesamte Studienpopulation gezeigt.

- Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis): GWEP1424
- Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis): GWEP1424 und GWEP1332B

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Morbidity: 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
GWEP1424	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GWEP1332B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. 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 „Morbidity: Anfälle“ 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 Gesamt-Anfallshäufigkeit**Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)**

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag			Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Behandlungszeitraum					
45	23,0 (10,4; 100,0)	8,8 (2,7; 38,1)	41	46,0 (13,0; 192,7)	31,0 (7,8; 91,7)
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Erhaltungszeitraum					
45	23,0 (10,4; 100,0)	7,6 (2,7; 37,9)	41	46,0 (13,0; 192,7)	28,7 (8,0; 95,7)
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)					

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Median- Differenz [95 %-KI] nach- Hodges- Lehmann	p (Wil- coxon- Test)	p (Rang- ANCOVA)
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Behandlungszeitraum								
45	23,0 (10,4; 100,0)	-60,0 (-88,1; -36,1)	41	46,0 (13,0; 192,7)	-41,2 (-62,3; -2,6)	-22,90 [-37,22; -6,31]	0,0057	0,0064
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Erhaltungszeitraum								
45	23,0 (10,4; 100,0)	-63,7 (-88,2; -31,8)	41	46,0 (13,0; 192,7)	-44,9 (-65,3; -7,7)	-22,39 [-37,25; -5,54]	0,0087	0,0097
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall								

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag			Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Behandlungszeitraum					
66	34,5 (10,4; 104,5)	12,8 (3,7; 76,9)	65	46,3 (16,0; 217,0)	35,7 (10,2; 124,0)
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Erhaltungszeitraum					
66	34,5 (10,4; 104,5)	11,8 (3,5; 67,9)	65	46,3 (16,0; 217,0)	35,0 (9,4; 128,7)

IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Median- Differenz [95 %-KI] nach- Hodges- Lehmann	p (Wil- coxon- Test)	p (Rang- ANCOVA)
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Behandlungszeitraum								
66	34,5 (10,4; 104,5)	-51,9 (-79,3; -14,5)	65	46,3 (16,0; 217,0)	-26,8 (-58,1; 7,0)	-23,60 [-36,73; -8,61]	0,0031	0,0046
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Erhaltungszeitraum								
66	34,5 (10,4; 104,5)	-49,9 (-79,6; -20,0)	65	46,3 (16,0; 217,0)	-27,1 (-59,1; 6,6)	-23,49 [-37,43; -8,40]	0,0032	0,0046

IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)
KI = Konfidenzintervall

Im Behandlungszeitraum verringerte sich in der in-Label Population die Gesamthäufigkeit aller Anfälle im Median um 60,0 % in der Epidyolex-Gruppe und um 41,2 % in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt -22,90 (95 %-KI: [-37,22; -6,31]) und ist signifikant zugunsten von Epidyolex (p nach Rang-ANCOVA: 0,0064).

Im Erhaltungszeitraum verringerte sich die Gesamthäufigkeit aller Anfälle im Median um 63,7 % in der Epidyolex-Gruppe und 44,9 % in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt -22,39 (95 %-KI:

[-37,25; -5,54]) und ist ebenfalls signifikant zugunsten von Epidyolex (p nach Rang-ANCOVA: 0,0097).

Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Behandlungszeitraum					
40	26,6 (10,5; 215,5)	10,4 (4,5; 106,8)	41	46,0 (13,0; 192,7)	31,0 (7,8; 91,7)
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Erhaltungszeitraum					
36	31,5 (10,5; 226,0)	8,2 (4,3; 93,0)	41	46,0 (13,0; 192,7)	28,7 (8,0; 95,7)
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)					

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Median- Differenz [95 %-KI] nach- Hodges- Lehmann	p (Wil- coxon- Test)	p (Rang- ANCOVA)
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Behandlungszeitraum								
40	26,6 (10,5; 215,5)	-55,3 (-73,2; -39,9)	41	46,0 (13,0; 192,7)	-41,2 (-62,3; -2,6)	-18,29 [-34,98; -3,83]	0,0184	0,0183
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Erhaltungszeitraum								
36	31,5 (10,5; 226,0)	-59,1 (-79,3; -45,7)	41	46,0 (13,0; 192,7)	-44,9 (-65,3; -7,7)	-22,00 [-38,50; -4,46]	0,0110	0,0101
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)								
KI = Konfidenzintervall								
Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe								

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Behandlungszeitraum					
67	26,0 (10,0; 194,1)	15,7 (4,4; 96,9)	65	46,3 (16,0; 217,0)	35,7 (10,2; 124,0)
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Erhaltungszeitraum					
63	29,0 (9,3; 194,1)	13,5 (4,5; 88,3)	65	46,3 (16,0; 217,0)	35,0 (9,4; 128,7)
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)					

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Median- Differenz [95 %-KI] nach- Hodges- Lehmann	p (Wil- coxon- Test)	p (Rang- ANCOVA)
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Behandlungszeitraum								
67	26,0 (10,0; 194,1)	-52,7 (-67,1; -13,1)	65	46,3 (16,0; 217,0)	-26,8 (-58,1; 7,0)	-18,43 [-33,08; -4,03]	0,0166	0,0235
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Erhaltungszeitraum								
63	29,0 (9,3; 194,1)	-51,4 (-73,6; -13,9)	65	46,3 (16,0; 217,0)	-27,1 (-59,1; 6,6)	-20,15 [-35,55; -4,56]	0,0117	0,0167
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe								

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Behandlungszeitraum					
40	22,6 (10,0; 119,7)	8,4 (3,8; 72,0)	38	41,5 (14,0; 417,1)	29,4 (6,8; 297,6)
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Erhaltungszeitraum					
40	22,6 (10,0; 119,7)	8,0 (2,0; 43,4)	38	41,5 (14,0; 417,1)	29,6 (7,2; 276,6)

IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Median- Differenz [95 %-KI] nach- Hodges- Lehmann	p (Wil- coxon- Test)	p (Rang- ANCOVA)
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Behandlungszeitraum								
40	22,6 (10,0; 119,7)	-39,5 (-79,7; -7,9)	38	41,5 (14,0; 417,1)	-8,1 (-44,6; 21,1)	-24,52 [-55,34; -2,58]	0,0224	0,0285
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Erhaltungszeitraum								
40	22,6 (10,0; 119,7)	-49,0 (-92,7; -8,9)	38	41,5 (14,0; 417,1)	-10,1 (-51,9; 26,8)	-27,67 [-59,47; -2,75]	0,0261	0,0371

IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)
 KI = Konfidenzintervall
 Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Behandlungszeitraum					
61	24,0 (10,4; 141,0)	13,7 (4,8; 137,2)	59	41,5 (12,0; 367,0)	31,1 (7,7; 282,6)
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Erhaltungszeitraum					
60	23,3 (10,4; 138,9)	11,5 (3,1; 85,7)	59	41,5 (12,0; 367,0)	31,6 (7,6; 269,3)

IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Median- Differenz [95 %-KI] nach- Hodges- Lehmann	p (Wil- coxon- Test)	p (Rang- ANCOVA)
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Behandlungszeitraum								
61	24,0 (10,4; 141,0)	-28,6 (-70,4; -4,0)	59	41,5 (12,0; 367,0)	-9,0 (-51,4; 19,6)	-19,20 [-39,25; -1,17]	0,0335	0,0450
Gesamt-Anfallshäufigkeit - Erhaltungszeitraum								
60	23,3 (10,4; 138,9)	-37,2 (-80,9; -4,5)	59	41,5 (12,0; 367,0)	-10,5 (-62,9; 18,1)	-21,26 [-43,03; -2,62]	0,0234	0,0302

IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)
KI = Konfidenzintervall
Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe

In der Studie GWEP1424 reduzierte sich in der in-Label Population die Gesamthäufigkeit aller Anfälle im Median um 55,3 % in der Epidyolex-Gruppe und um 41,2 % in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt -18,29 (95 %-KI: [-34,98; -3,83]) und ist signifikant zugunsten von Epidyolex (p nach Rang-ANCOVA: 0,0183).

Im Erhaltungszeitraum reduzierte sich die Gesamthäufigkeit aller Anfälle im Median um 59,1 % in der Epidyolex-Gruppe und 44,9 % in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz

nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt $-22,00$ (95 %-KI: $[-38,50; -4,46]$) und ist ebenfalls signifikant zugunsten von Epidyolex (p nach Rang-ANCOVA: 0,0101).

In der Studie GWEP1332B reduzierte sich in der in-Label Population die Gesamthäufigkeit aller Anfälle im Median um 39,5 % in der Epidyolex-Gruppe und um 8,1 % in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt $-24,52$ (95 %-KI: $[-55,34; -2,58]$) und ist signifikant zugunsten von Epidyolex (p nach Rang-ANCOVA: 0,0285).

Im Erhaltungszeitraum reduzierte sich die Gesamthäufigkeit aller Anfälle im Median um 49,0 % in der Epidyolex-Gruppe und 10,1 % in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt $-27,67$ (95 %-KI: $[-59,47; -2,75]$) und ist ebenfalls signifikant zugunsten von Epidyolex (p nach Rang-ANCOVA: 0,0371).

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

Für den Vergleich von Epidyolex in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen Placebo lagen Ergebnisse von zwei Studien vor. Die Ergebnisse pro Studie finden sich in Tabelle 4-29 und Tabelle 4-33 für die in-Label Population.

Da es sich um nicht-parametrische Analysen handelt und die Ergebnisse für die medianen Differenzen Unterschiede aufweisen, werden die Ergebnisse im Folgenden deskriptiv gegenübergestellt.

Im Endpunkt "Gesamt-Anfallshäufigkeit" zeigte sich für den Behandlungszeitraum in der Studie GWEP1424 eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von $-18,29$ (95 %-KI $[-34,98; -3,83]$), in der Studie GWEP1332B eine Median-Differenz von $-24,52$ (95 %-KI $[-55,34; -2,58]$). Für den Erhaltungszeitraum zeigte sich in der Studie GWEP1424 eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von $-22,00$ (95 %-KI $[-38,50; -4,46]$), in der Studie GWEP1332B eine Median-Differenz von $-27,67$ (95 %-KI $[-59,47; -2,75]$).

In der Gesamtschau zeigen sich damit deutliche, signifikante und gleichgerichtete Vorteile für Epidyolex im Vergleich zu Placebo mit deutlich reduzierter Gesamt-Anfallshäufigkeit. Dieses

Ergebnis untermauert die Wirksamkeit in den verschiedenen Operationalisierungen des Endpunkts "Epileptische Anfälle".

4.3.1.3.1.2 Häufigkeit konvulsiver Anfälle

Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)

Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Negativ-Binomial-Modell

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Negativ-Binomial-Modell" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI] p	Verhältnis proz. Red. [95 %-KI]
Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Behandlungszeitraum							
45	0,39 [0,31; 0,50]	61 % [50 %; 69 %]	41	0,62 [0,49; 0,80]	38 % [20 %; 51 %]	0,63 [0,44; 0,88] 0,0083	37 % [12 %; 56 %]
Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Erhaltungszeitraum							
45	0,38 [0,30; 0,49]	62 % [51 %; 70 %]	41	0,61 [0,47; 0,79]	39 % [21 %; 53 %]	0,62 [0,43; 0,89] 0,0106	38 % [11 %; 57 %]

KI = Konfidenzintervall
neg. bin. Modell = Negativ-Binomial-Modell mit Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Negativ-Binomial-Modell" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI] p	Verhältnis proz. Red. [95 %-KI]
Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Behandlungszeitraum							
66	0,51 [0,42; 0,62]	49 % [38 %; 58 %]	65	0,73 [0,60; 0,89]	27 % [11 %; 40 %]	0,70 [0,53; 0,92] 0,0112	30 % [8 %; 47 %]
Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Erhaltungszeitraum							
66	0,51 [0,41; 0,62]	49 % [38 %;	65	0,71 [0,59; 0,87]	29 % [13 %;	0,71 [0,53; 0,94]	29 % [6 %; 47 %]

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI] P	Verhältnis proz. Red. [95 %-KI]
		59 %]			41 %]	0,0184	
KI = Konfidenzintervall neg. bin. Modell = Negativ-Binomial-Modell mit Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset. Primäranalyse siehe CSR.							

Im Behandlungszeitraum verringerte sich in der in-Label Population die Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Median um 61 % in der Epidyolex-Gruppe und um 38 % in der Placebo-Gruppe. Das Verhältnis der prozentualen Reduktion beträgt 37 % (95 %-KI [12 %; 56 %]) und ist signifikant zugunsten von Epidyolex ($p = 0,0083$).

Im Erhaltungszeitraum reduzierte sich die Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Median um 62 % in der Epidyolex-Gruppe und um 39 % in der Placebo-Gruppe. Das Verhältnis der prozentualen Reduktion beträgt 38 % (95 %-KI [11 %; 57 %]) und ist ebenfalls signifikant zugunsten von Epidyolex ($p = 0,0106$).

Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag			Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum					
45	13,1 (6,0; 31,2)	5,0 (2,3; 12,5)	41	17,7 (6,0; 45,2)	7,8 (3,6; 38,4)
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum					
45	13,1 (6,0; 31,2)	5,5 (2,0; 12,0)	41	17,7 (6,0; 45,2)	6,9 (3,2; 38,5)
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)					

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Median- Differenz [95 %-KI] nach- Hodges- Lehmann	p (Wil- coxon- Test)	p (Rang- ANCOVA)
Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Behandlungszeitraum								
45	13,1 (6,0; 31,2)	-58,1 (-81,8; -14,7)	41	17,7 (6,0; 45,2)	-33,3 (-64,7; -4,2)	-18,55 [-34,15; 0,72]	0,0560	0,0520
Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Erhaltungszeitraum								
45	13,1 (6,0; 31,2)	-59,4 (-83,3; -23,1)	41	17,7 (6,0; 45,2)	-34,9 (-60,8; -4,8)	-17,80 [-34,66; 1,06]	0,0618	0,0533
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)								
KI = Konfidenzintervall								
Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe								

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag			Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum					
66	13,5 (6,0; 31,2)	6,3 (2,7; 18,6)	65	16,6 (7,0; 51,1)	14,0 (5,7; 49,3)
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum					
66	13,5 (6,0; 31,2)	6,3 (2,7; 21,7)	65	16,6 (7,0; 51,1)	12,8 (5,1; 46,3)

IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Median- Differenz [95 %-KI] nach- Hodges- Lehmann	p (Wil- coxon- Test)	p (Rang- ANCOVA)
Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Behandlungszeitraum								
66	13,5 (6,0; 31,2)	-41,2 (-81,0; -3,0)	65	16,6 (7,0; 51,1)	-24,5 (-51,9; 4,6)	-15,74 [-31,27; 3,68]	0,1051	0,1252
Häufigkeit konvulsiver Anfälle – Erhaltungszeitraum								
66	13,5 (6,0; 31,2)	-37,8 (-81,3; -8,3)	65	16,6 (7,0; 51,1)	-25,8 (-52,4; 1,2)	-13,77 [-31,11; 3,25]	0,1017	0,1135

IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)
KI = Konfidenzintervall
Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe

In der sekundären Analyse verringerte sich im Behandlungszeitraum in der in-Label Population die Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Median um 58,1 % in der Epidyolex-Gruppe und um 33,3 % in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann beträgt -18,55 (95 %-KI: [-34,15; 0,72]) zugunsten von Epidyolex. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist jedoch nicht statistisch signifikant (p nach Rang-ANCOVA: 0,0520).

Im Erhaltungszeitraum verringerte sich die Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Median um 59,4 % in der Epidyolex-Gruppe und um 34,9 % in der Placebo-Gruppe. Die Median-

Differenz nach Hodges-Lehmann beträgt $-17,80$ (95 %-KI: $[-34,66; 1,06]$) zugunsten von Epidyolex und ist ebenfalls nicht statistisch signifikant (p nach Rang-ANCOVA: $0,0533$).

Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis)

Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Negativ-Binomial-Modell

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Negativ-Binomial-Modell" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI] p	Verhältnis proz. Red. [95 %-KI]
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum							
40	0,43 [0,33; 0,55]	57 % [45 %; 67 %]	41	0,49 [0,42; 0,59]	50 % [41 %; 58 %]	0,87 [0,64; 1,18] 0,3572	13 % [-18 %; 36 %]
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum							
36	0,39 [0,29; 0,51]	61 % [49 %; 71 %]	41	0,49 [0,41; 0,58]	51 % [42 %; 59 %]	0,80 [0,58; 1,11] 0,1725	20 % [-11 %; 42 %]
KI = Konfidenzintervall neg. bin. Modell = Negativ-Binomial-Modell mit Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset.							

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Negativ-Binomial-Modell" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI] p	Verhältnis proz. Red. [95 %-KI]
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum							
67	0,54 [0,45; 0,66]	46 % [34 %; 55 %]	65	0,62 [0,54; 0,71]	38 % [29 %; 46 %]	0,88 [0,69; 1,11] 0,2704	12 % [-11 %; 31 %]
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum							
63	0,51 [0,42; 0,63]	49 % [37 %; 58 %]	65	0,61 [0,53; 0,70]	39 % [30 %; 47 %]	0,84 [0,66; 1,08]	16 % [-8 %; 34 %]

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI] p	Verhältnis proz. Red. [95 %-KI]
						0,1789	
KI = Konfidenzintervall neg. bin. Modell = Negativ-Binomial-Modell mit Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset.							

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Negativ-Binomial-Modell" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI] p	Verhältnis proz. Red. [95 %-KI]
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum							
40	0,19 [0,14; 0,26]	81 % [74 %; 86 %]	38	0,28 [0,21; 0,38]	72 % [62 %; 79 %]	0,67 [0,43; 1,03] 0,0655	33 % [-3 %; 57 %]
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum							
40	0,19 [0,14; 0,28]	81 % [72 %; 86 %]	38	0,34 [0,24; 0,49]	66 % [51 %; 76 %]	0,56 [0,34; 0,94] 0,0285	44 % [6 %; 66 %]
KI = Konfidenzintervall neg. bin. Modell = Negativ-Binomial-Modell mit Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset.							

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Negativ-Binomial-Modell" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI] p	Verhältnis proz. Red. [95 %-KI]
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum							

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	N	Verhältnis Behandlung / Baseline [95 %-KI]	Prozentuale Reduktion [95 %-KI]	Verhältnis neg. bin. Modell [95 %-KI] p	Verhältnis proz. Red. [95 %-KI]
61	0,20 [0,16; 0,26]	80 % [74 %; 84 %]	59	0,26 [0,20; 0,32]	74 % [68 %; 80 %]	0,79 [0,56; 1,11] 0,1772	21 % [-11 %; 44 %]
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum							
60	0,20 [0,15; 0,26]	80 % [74 %; 85 %]	59	0,30 [0,23; 0,39]	70 % [61 %; 77 %]	0,66 [0,45; 0,96] 0,0315	34 % [4 %; 55 %]
KI = Konfidenzintervall neg. bin. Modell = Negativ-Binomial-Modell mit Altersgruppe, Zeitpunkt (Baseline und Behandlung), Behandlungsgruppe und Interaktion zwischen Zeitpunkt und Behandlung als festen Effekten und Patient als Zufallseffekt. Log-transformierte Anzahl von Tagen mit Anfallsberichten als Offset.							

In der Studie GW1424 verringerte sich im Behandlungszeitraum in der in-Label Population die Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Median um 57 % in der Epidyolex-Gruppe und um 50 % in der Placebo-Gruppe. Das Verhältnis der prozentualen Reduktion beträgt 13 % (95 %-KI [-18 %; 36 %]) zugunsten von Epidyolex. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,3572$).

Im Erhaltungszeitraum reduzierte sich die Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Median um 61 % in der Epidyolex-Gruppe und um 51 % in der Placebo-Gruppe. Das Verhältnis der prozentualen Reduktion beträgt 20 % (95 %-KI [-11 %; 42 %]) zugunsten von Epidyolex, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist ebenfalls statistisch nicht signifikant ($p = 0,1725$).

In der Studie GW1332B verringerte sich im Behandlungszeitraum in der in-Label Population die Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Median um 81 % in der Epidyolex-Gruppe und um 72 % in der Placebo-Gruppe. Das Verhältnis der prozentualen Reduktion beträgt 33 % (95 %-KI [-3 %; 57 %]) zugunsten von Epidyolex. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,0655$).

Im Erhaltungszeitraum reduzierte sich die Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Median um 81 % in der Epidyolex-Gruppe und um 66 % in der Placebo-Gruppe. Das Verhältnis der prozentualen Reduktion beträgt 44 % (95 %-KI [6 %; 66 %]) zugunsten von Epidyolex und ist statistisch signifikant ($p = 0,0285$).

Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum					
40	9,6 (7,0; 22,0)	4,8 (1,7; 17,0)	41	17,7 (6,0; 45,2)	7,8 (3,6; 38,4)
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum					
36	9,6 (7,0; 22,0)	4,8 (1,8; 9,4)	41	17,7 (6,0; 45,2)	6,9 (3,2; 38,5)
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)					

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Median- Differenz [95 %-KI] nach- Hodges- Lehmann	p (Wil- coxon- Test)	p (Rang- ANCOVA)
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum								
40	9,6 (7,0; 22,0)	-57,8 (-75,0; -42,1)	41	17,7 (6,0; 45,2)	-33,3 (-64,7; -4,2)	-22,82 [-38,43; -6,16]	0,0098	0,0115
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum								
36	9,6 (7,0; 22,0)	-59,0 (-76,8; -44,1)	41	17,7 (6,0; 45,2)	-34,9 (-60,8; -4,8)	-23,92 [-40,00; -5,95]	0,0084	0,0096
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)								
KI = Konfidenzintervall								
Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe								

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum					
67	9,0 (6,3; 21,2)	4,9 (2,3; 21,8)	65	16,6 (7,0; 51,1)	14,0 (5,7; 49,3)
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum					
63	9,0 (6,3; 21,2)	4,9 (2,1; 18,3)	65	16,6 (7,0; 51,1)	12,8 (5,1; 46,3)
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)					

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Median- Differenz [95 %-KI] nach- Hodges- Lehmann	p (Wil- coxon- Test)	p (Rang- ANCOVA)
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum								
67	9,0 (6,3; 21,2)	-47,0 (-71,4; -10,5)	65	16,6 (7,0; 51,1)	-24,5 (-51,9; 4,6)	-19,88 [-33,92; -5,29]	0,0082	0,0235
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum								
63	9,0 (6,3; 21,2)	-49,4 (-73,3; -13,9)	65	16,6 (7,0; 51,1)	-25,8 (-52,4; 1,2)	-19,98 [-34,56; -4,25]	0,0159	0,0438
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe								

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum					
40	10,8 (6,0; 26,0)	5,1 (2,0; 15,2)	38	15,9 (7,0; 35,7)	14,2 (4,9; 31,1)
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum					
40	10,8 (6,0; 26,0)	5,6 (1,7; 12,7)	38	15,9 (7,0; 35,7)	15,0 (5,3; 31,6)
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)					

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Median- Differenz [95 %-KI] nach- Hodges- Lehmann	p (Wil- coxon- Test)	p (Rang- ANCOVA)
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum								
40	10,8 (6,0; 26,0)	-45,0 (-73,0; -14,2)	38	15,9 (7,0; 35,7)	-9,9 (-49,6; 31,0)	-31,83 [-55,88; -10,21]	0,0064	0,0080
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum								
40	10,8 (6,0; 26,0)	-43,4 (-86,5; -15,1)	38	15,9 (7,0; 35,7)	-7,5 (-48,4; 31,9)	-35,07 [-60,24; -11,79]	0,0046	0,0056
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe								

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) zum Aus- wertungs- zeitpunkt
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum					
61	12,4 (6,2; 28,0)	5,9 (3,2; 17,3)	59	14,9 (7,0; 36,0)	14,1 (4,2; 31,1)
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum					
60	11,8 (6,2; 27,5)	6,0 (2,0; 14,8)	59	14,9 (7,0; 36,0)	14,0 (4,3; 31,2)

IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline, Auswertung mit Rang-ANCOVA" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Median- Differenz [95 %-KI] nach- Hodges- Lehmann	p (Wil- coxon- Test)	p (Rang- ANCOVA)
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum								
61	12,4 (6,2; 28,0)	-38,9 (-69,5; -4,8)	59	14,9 (7,0; 36,0)	-13,3 (-52,5; 20,2)	-22,79 [-41,06; -5,43]	0,0123	0,0117
Häufigkeit konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum								
60	11,8 (6,2; 27,5)	-40,7 (-79,9; -10,9)	59	14,9 (7,0; 36,0)	-15,9 (-54,9; 21,0)	-26,06 [-45,07; -8,24]	0,0052	0,0044

IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)
KI = Konfidenzintervall
Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe

In der sekundären Analyse verringerte sich in der Studie GW1424 im Behandlungszeitraum in der in-Label Population die Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Median um 57,8 % in der Epidyolex-Gruppe und um 33,3 % in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt -22,82 [-38,43; -6,16] und ist statistisch signifikant zugunsten von Epidyolex (p nach Rang-ANCOVA: 0,0115).

Im Erhaltungszeitraum verringerte sich die Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Median um 59,0 % in der Epidyolex-Gruppe und um 34,9 % in der Placebo-Gruppe. Die Median-

Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt $-23,92$ [$-40,00$; $-5,95$] und ist ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Epidyolex (p nach Rang-ANCOVA: 0,0096).

In der Studie GW1332B verringerte sich im Behandlungszeitraum in der in-Label Population die Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Median um 45,0 % in der Epidyolex-Gruppe und um 9,9 % in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt $-31,83$ [$-55,88$; $-10,21$] und ist statistisch signifikant zugunsten von Epidyolex (p nach Rang-ANCOVA: 0,0080).

Im Erhaltungszeitraum reduzierte sich die Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Median um 43,4 % in der Epidyolex-Gruppe und um 7,5 % in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt $-35,07$ [$-60,24$; $-11,79$] und ist ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Epidyolex (p nach Rang-ANCOVA: 0,0056).

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

Für den Endpunkt „Häufigkeit konvulsiver Anfälle“ (Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell) wurde eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich von Epidyolex in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen Placebo durchgeführt, wobei zum einen ein Modell mit festen Effekten und zum anderen ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet wurde. Eine Meta-Analyse der Schätzer aus nicht-parametrischen Verfahren ist nicht möglich.

Behandlungszeitraum

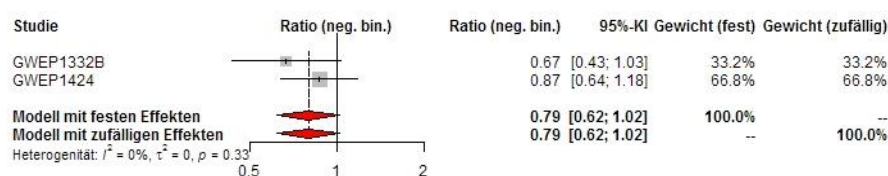


Abbildung 4-2: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Häufigkeit konvulsiver Anfälle, Negativ-Binomial-Modell, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

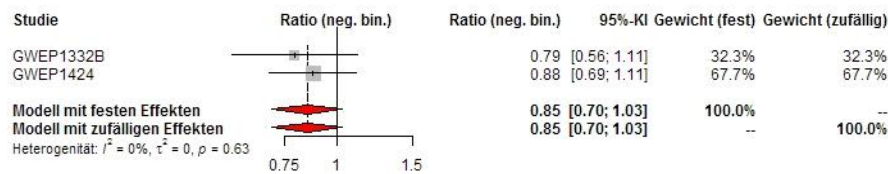


Abbildung 4-3: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Häufigkeit konvulsiver Anfälle, Negativ-Binomial-Modell, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Erhaltungszeitraum

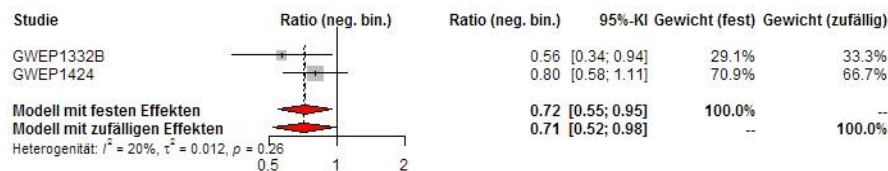


Abbildung 4-4: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Häufigkeit konvulsiver Anfälle, Negativ-Binomial-Modell, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

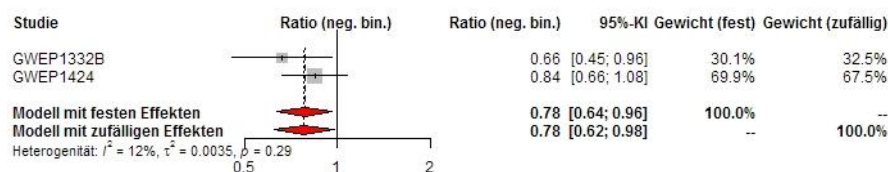


Abbildung 4-5: Ergebnisse der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Häufigkeit konvulsiver Anfälle, Negativ-Binomial-Modell, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

In der Meta-Analyse der Verhältnisse nach Negativ-Binomial-Modell zeigte sich im Behandlungszeitraum für die in-label-Population ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex mit einem Verhältnis von 0,80 (95 %-KI: [0,62; 1,02]), sowohl mit dem Modell mit festen Effekten als auch dem Modell mit zufälligen Effekten.

Im Erhaltungszeitraum zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex mit einem Verhältnis von 0,72 (95 %-KI: [0,55; 0,95]) mit dem Modell mit festen Effekten und 0,71 (95 %-KI: [0,52; 0,98]) mit dem Modell mit zufälligen Effekten.

Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

4.3.1.3.1.2.3 Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle***Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)***

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ " aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$ - Behandlungszeitraum							
45	25 (55,6)	41	15 (36,6)	2,40 [0,97; 5,93]	1,51 [0,95; 2,42]	0,20 [0,00; 0,41]	0,0599
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$ - Erhaltungszeitraum							
45	24 (53,3)	41	14 (34,1)	2,47 [1,00; 6,11]	1,58 [0,95; 2,61]	0,22 [0,01; 0,42]	0,0518
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 75\%$ - Behandlungszeitraum							
45	16 (35,6)	41	4 (9,8)	5,50 [1,62; 18,63]	3,78 [1,38; 10,40]	0,26 [0,10; 0,43]	0,0042
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 75\%$ - Erhaltungszeitraum							
45	15 (33,3)	41	7 (17,1)	2,62 [0,91; 7,54]	1,86 [0,85; 4,09]	0,19 [0,03; 0,36]	0,0749
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							

Tabelle 4-55: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 25\%$ - Behandlungszeitraum							
45	31 (68,9)	41	24 (58,5)	1,58 [0,64; 3,93]	1,09 [0,78; 1,51]	0,08 [-0,13; 0,28]	0,3325
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 25\%$ - Erhaltungszeitraum							
45	32 (71,1)	41	24 (58,5)	1,79 [0,72; 4,50]	1,14 [0,81; 1,59]	0,10 [-0,10; 0,31]	0,2179
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % - Behandlungszeitraum							
45	2 (4,4)	41	1 (2,4)	2,03 [0,17; 23,80]	1,98 [0,18; 21,43]	0,02 [-0,06; 0,10] ^a	0,5747
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % - Erhaltungszeitraum							
45	2 (4,4)	41	1 (2,4)	2,03 [0,17; 23,80]	1,98 [0,18; 21,43]	0,02 [-0,06; 0,10] ^a	0,5747
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio							

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ " aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$ - Behandlungszeitraum							
66	29 (43,9)	65	17 (26,1)	2,28 [1,07; 4,86]	1,57 [0,97; 2,56]	0,19 [0,03; 0,34]	0,0332
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$ - Erhaltungszeitraum							
66	28 (42,4)	65	17 (26,1)	2,15 [1,01; 4,57]	1,50 [0,91; 2,47]	0,19 [0,03; 0,34]	0,0482
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 75\%$ - Behandlungszeitraum							
66	20 (30,3)	65	4 (6,2)	6,68 [2,13; 20,96]	4,91 [1,77; 13,59]	0,24 [0,12; 0,37]	0,0004
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 75\%$ - Erhaltungszeitraum							
66	19 (28,8)	65	8 (12,3)	2,94 [1,16; 7,45]	2,16 [1,02; 4,59]	0,19 [0,07; 0,31]	0,0212
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							

Tabelle 4-57: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 25\%$ - Behandlungszeitraum							
66	37 (56,1)	65	32 (49,2)	1,29 [0,64; 2,59]	1,05 [0,76; 1,46]	0,05 [-0,11; 0,22]	0,4834
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 25\%$ - Erhaltungszeitraum							
66	39 (59,1)	65	33 (50,8)	1,37 [0,68; 2,79]	1,07 [0,79; 1,45]	0,07 [-0,10; 0,23]	0,3846
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100% - Behandlungszeitraum							
66	2 (3,0)	65	1 (1,5)	2,05 [0,18; 23,31]	2,01 [0,19; 21,74]	0,01 [-0,04; 0,07] ^a	0,5600

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % - Erhaltungszeitraum							
66	2 (3,0)	65	1 (1,5)	2,05 [0,18; 23,31]	2,01 [0,19; 21,74]	0,01 [-0,04; 0,07] ^a	0,5600
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							

Im Behandlungszeitraum war in der in-Label Population der Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 50 %* gegenüber Baseline in der Epidyolex-Gruppe mit 55,6 % größer als in der Placebo-Gruppe (36,6 %). Die Odds-Ratio (OR) beträgt 2,40 (95 %-KI: [0,97; 5,93]), das relative Risiko (RR) 1,51 (95 %-KI: [0,95; 2,42], $p = 0,0599$) zugunsten von Epidyolex. In der Gesamtpopulation zeigt sich mit einem weniger hohen RR ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten von Epidyolex ($p = 0,0332$), so dass davon auszugehen ist, dass die Signifikanz nur aufgrund der nicht ausreichenden Power in der in-Label Population verfehlt wurde.

Im Erhaltungszeitraum war der Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 50 %* gegenüber Baseline ebenfalls mit Epidyolex (53,3 %) größer als mit Placebo (34,1 %), mit einer OR von 2,47 (95 %-KI: [1,00; 6,11]) und einem RR von 1,58 (95 %-KI: [0,95; 2,61], $p = 0,0518$). In der Gesamtpopulation zeigt sich mit einem weniger hohen RR ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten von Epidyolex ($p = 0,0482$), so dass davon auszugehen ist, dass die Signifikanz nur aufgrund der nicht ausreichenden Power in der in-Label Population verfehlt wurde.

Auch für den Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 75 %* gegenüber Baseline ergeben sich statistisch signifikante Vorteile für Epidyolex gegenüber Placebo im Behandlungszeitraum mit einer OR von 5,50 (95 %-KI: [1,62; 7,54]) und einem RR von 3,78 (95 %-KI: [1,38; 10,40], $p = 0,0042$) und ein numerischer Vorteil im Erhaltungszeitraum mit einer OR von 2,62 (95 %-KI: [0,91; 7,54]) und einem RR von 1,86 (95 %-KI: [0,85; 4,09], $p = 0,0749$).

In den *ergänzenden Analysen* bezüglich einer *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 25 %* sowie *um 100 %* zeigen sich numerische Vorteile zugunsten von Epidyolex.

Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 50 % und ≥ 75 %" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Placebo	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
--	---------	--

N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 50 % - Behandlungszeitraum							
40	25 (62,5)	41	15 (36,6)	3,25 [1,27; 8,36]	1,70 [1,07; 2,71]	0,28 [0,07; 0,48]	0,0145
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 50 % - Erhaltungszeitraum							
36	23 (63,9)	41	14 (34,1)	4,05 [1,49; 11,02]	1,86 [1,14; 3,03]	0,32 [0,11; 0,53]	0,0058
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 % - Behandlungszeitraum							
40	10 (25,0)	41	4 (9,8)	3,33 [0,91; 12,18]	2,64 [0,91; 7,65]	0,15 [-0,01; 0,31]	0,0652
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 % - Erhaltungszeitraum							
36	9 (25,0)	41	7 (17,1)	1,79 [0,55; 5,84]	1,41 [0,61; 3,24]	0,10 [-0,07; 0,27]	0,3402
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							

Tabelle 4-59: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 25 % - Behandlungszeitraum							
40	34 (85,0)	41	24 (58,5)	4,19 [1,39; 12,65]	1,39 [1,03; 1,87]	0,24 [0,04; 0,43]	0,0098
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 25 % - Erhaltungszeitraum							
36	30 (83,3)	41	24 (58,5)	3,62 [1,19; 11,00]	1,34 [0,99; 1,83]	0,21 [0,01; 0,41]	0,0221
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % - Behandlungszeitraum							
40	2 (5,0)	41	1 (2,4)	1,84 [0,15; 21,87]	1,79 [0,17; 18,90]	0,03 [-0,06; 0,11] ^a	0,6312
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % - Erhaltungszeitraum							
36	3 (8,3)	41	1 (2,4)	4,17 [0,40; 43,40]	3,74 [0,41; 34,44]	0,06 [-0,04; 0,16] ^a	0,2110
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$ und $\geq 75\%$ " aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$ - Behandlungszeitraum							
67	33 (49,2)	65	17 (26,1)	2,80 [1,32; 5,92]	1,77 [1,10; 2,85]	0,24 [0,08; 0,39]	0,0069
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 50\%$ - Erhaltungszeitraum							
63	31 (49,2)	65	17 (26,1)	2,81 [1,30; 6,04]	1,69 [1,04; 2,75]	0,24 [0,08; 0,39]	0,0082
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 75\%$ - Behandlungszeitraum							
67	12 (17,9)	65	4 (6,2)	3,26 [0,98; 10,81]	2,81 [0,96; 8,20]	0,11 [-0,01; 0,22]	0,0468
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 75\%$ - Erhaltungszeitraum							
63	13 (20,6)	65	8 (12,3)	1,80 [0,67; 4,87]	1,47 [0,67; 3,22]	0,10 [-0,01; 0,21]	0,2471
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							

Tabelle 4-61: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 25\%$ - Behandlungszeitraum							
67	47 (70,2)	65	32 (49,2)	2,44 [1,16; 5,14]	1,33 [0,99; 1,78]	0,18 [0,02; 0,34]	0,0188
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle $\geq 25\%$ - Erhaltungszeitraum							
63	43 (68,2)	65	33 (50,8)	2,05 [0,97; 4,34]	1,24 [0,93; 1,66]	0,14 [-0,02; 0,31]	0,0623
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % - Behandlungszeitraum							
67	3 (4,5)	65	1 (1,5)	2,82 [0,28; 28,14]	2,68 [0,29; 24,84]	0,03 [-0,03; 0,09] ^a	0,3640
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % - Erhaltungszeitraum							
63	4 (6,3)	65	1 (1,5)	4,24 [0,45; 39,62]	3,89 [0,45; 33,69]	0,05 [-0,02; 0,12] ^a	0,1774
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko							

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 50 % und ≥ 75 %" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 50 % - Behandlungszeitraum							
40	19 (47,5)	38	9 (23,7)	2,88 [1,04; 8,01]	1,80 [0,93; 3,46]	0,22 [0,01; 0,42]	0,0429
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 50 % - Erhaltungszeitraum							
40	18 (45,0)	38	9 (23,7)	2,59 [0,95; 7,03]	1,83 [0,94; 3,55]	0,19 [-0,01; 0,39]	0,0642
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 % - Behandlungszeitraum							
40	10 (25,0)	38	5 (13,2)	2,04 [0,61; 6,86]	1,78 [0,68; 4,65]	0,12 [-0,05; 0,29] ^a	0,2525
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 % - Erhaltungszeitraum							
40	11 (27,5)	38	6 (15,8)	1,84 [0,55; 6,12]	1,58 [0,70; 3,57]	0,12 [-0,06; 0,30] ^a	0,3263
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							

Tabelle 4-63: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 25 % - Behandlungszeitraum							
40	26 (65,0)	38	16 (42,1)	2,58 [1,01; 6,55]	1,53 [0,99; 2,35]	0,22 [0,01; 0,44]	0,0489
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 25 % - Erhaltungszeitraum							

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
40	25 (62,5)	38	15 (39,5)	2,56 [1,01; 6,44]	1,57 [1,00; 2,48]	0,23 [0,01; 0,44]	0,0488
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % - Behandlungszeitraum							
40	3 (7,5)	38	0 (0,0)	7,19 [0,36; 143,93] ^a	6,66 [0,36; 124,77] ^a	0,07 [-0,01; 0,16] ^a	0,1255
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % - Erhaltungszeitraum							
40	5 (12,5)	38	0 (0,0)	11,93 [0,64; 223,58] ^a	10,46 [0,60; 183,01] ^a	0,12 [0,02; 0,23] ^a	0,0376
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 50 % und ≥ 75 %" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 50 % - Behandlungszeitraum							
61	26 (42,6)	59	16 (27,1)	2,04 [0,93; 4,51]	1,52 [0,92; 2,49]	0,15 [-0,02; 0,31]	0,0784
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 50 % - Erhaltungszeitraum							
60	26 (43,3)	59	16 (27,1)	2,09 [0,96; 4,57]	1,57 [0,96; 2,59]	0,16 [-0,01; 0,32]	0,0665
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 % - Behandlungszeitraum							
61	14 (22,9)	59	7 (11,9)	2,24 [0,83; 6,10]	1,97 [0,86; 4,50]	0,11 [-0,02; 0,24] ^a	0,1121
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 % - Erhaltungszeitraum							
60	16 (26,7)	59	8 (13,6)	2,50 [0,94; 6,63]	2,06 [0,98; 4,31]	0,13 [-0,01; 0,27] ^a	0,0638
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							

Tabelle 4-65: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt "Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 25 % - Behandlungszeitraum							
61	38 (62,3)	59	26 (44,1)	2,11 [1,00; 4,42]	1,36 [0,96; 1,92]	0,18 [0,00; 0,35]	0,0506
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 25 % - Erhaltungszeitraum							
60	38 (63,3)	59	26 (44,1)	2,22 [1,05; 4,69]	1,39 [0,99; 1,96]	0,19 [0,02; 0,36]	0,0367
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % - Behandlungszeitraum							
61	3 (4,9)	59	0 (0,0)	7,12 [0,36; 140,88] ^a	6,77 [0,36; 128,38] ^a	0,05 [-0,01; 0,10] ^a	0,0827
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 % - Erhaltungszeitraum							
60	7 (11,7)	59	0 (0,0)	16,68 [0,93; 299,10] ^a	14,75 [0,86; 252,64] ^a	0,12 [0,04; 0,20] ^a	0,0044
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests							

In der Studie GWEP1424 (in-Label Population) war im Behandlungszeitraum der Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 50 %* gegenüber Baseline in der Epidyolex-Gruppe mit 62,5 % größer als in der Placebo-Gruppe (36,6 %). Die Odds-Ratio (OR) beträgt 3,25 (95 %-KI: [1,27; 8,36]) und das relative Risiko (RR) 1,70 (95 %-KI: [1,07; 2,71], $p = 0,0145$), jeweils statistisch signifikant zugunsten von Epidyolex.

Im Erhaltungszeitraum war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 50 % gegenüber Baseline ebenfalls mit Epidyolex (63,9 %) größer als mit Placebo (34,1 %), mit einer OR von 4,05 (95 %-KI: [1,49; 11,02]) und einem RR von 1,86 (95 %-KI: [1,14; 3,03], $p = 0,0058$), ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Epidyolex.

Für den Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 75 %* gegenüber Baseline ergeben sich numerische, aber statistisch nicht signifikante Vorteile für Epidyolex gegenüber Placebo, im Behandlungszeitraum mit einer OR von 3,33 (95 %-KI: [0,91; 12,18]) und einem RR von 2,64 (95 %-KI: [0,91; 7,65], $p = 0,0652$) und im Erhaltungszeitraum mit einer OR von 1,79 (95 %-KI: [0,55; 5,84]) und einem RR von 1,41 (95 %-KI: [0,61; 3,24], $p = 0,3402$).

In den *ergänzenden Analysen zur Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 25 %* zeigen sich zumeist statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Epidyolex (Behandlungszeitraum: OR = 4,19; 95 %-KI: [1,39; 12,65] und RR = 1,39; 95 %-KI: [1,03; 1,87; p = 0,0098; Erhaltungszeitraum: OR = 3,62; 95 %-KI: [1,19; 11,00] und RR = 1,34; 95 %-KI: [0,99; 1,83], p = 0,0221), nur das 95 %-KI des RR für den Erhaltungszeitraum verfehlt knapp die Signifikanzschwelle. Bezüglich der *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %* zeigen sich numerische Vorteile zugunsten von Epidyolex.

In der Studie GWEP1332B (in-Label Population) war im Behandlungszeitraum der Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 50 %* gegenüber Baseline in der Epidyolex-Gruppe mit 47,5 % größer als in der Placebo-Gruppe (23,7 %). Die OR beträgt 2,88 (95 %-KI: [1,04; 8,01]) und das RR 1,80 (95 %-KI: [0,93; 3,46], p = 0,0429) zugunsten von Epidyolex. Das 95 %-KI des RR für den Erhaltungszeitraum verfehlt die Signifikanzschwelle.

Im Erhaltungszeitraum war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um mindestens 50 % gegenüber Baseline ebenfalls mit Epidyolex (45,0 %) größer als mit Placebo (23,7 %), mit numerischem Vorteil zugunsten von Epidyolex (OR = 2,59 (95 %-KI: [0,95; 7,03]) und RR = 1,83 (95 %-KI: [0,94; 3,55], p = 0,0642).

Für den Anteil der Patienten mit einer *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 75 %* gegenüber Baseline ergeben sich numerische, aber statistisch nicht signifikante Vorteile für Epidyolex gegenüber Placebo, im Behandlungszeitraum mit einer OR von 2,04 (95 %-KI: [0,61; 6,86]) und einem RR von 1,78 (95 %-KI: [0,68; 4,65], p = 0,2525) und im Erhaltungszeitraum mit einer OR von 1,84 (95 %-KI: [0,55; 6,12]) und einem RR von 1,58 (95 %-KI: [0,70; 3,57], p = 0,3263).

In den *ergänzenden Analysen zur Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 25 % sowie um 100 %* zeigen sich numerische Vorteile zugunsten von Epidyolex.

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

Für den Endpunkt „Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 50 % und ≥ 75 % (sowie ergänzend um ≥ 25 % sowie um 100 %)“ wurde eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich von Epidyolex in der Dosierung 20

mg/kg/Tag gegen Placebo unter Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt, jeweils für die Odds-Ratios (OR) und die relativen Risiken (RR).

Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$, Behandlungszeitraum

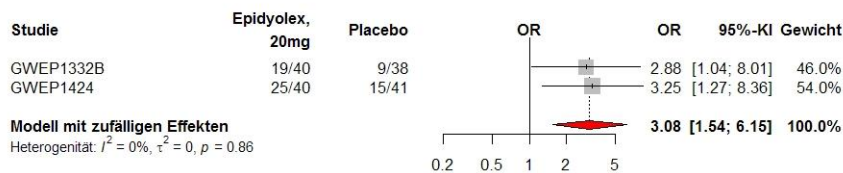


Abbildung 4-6: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

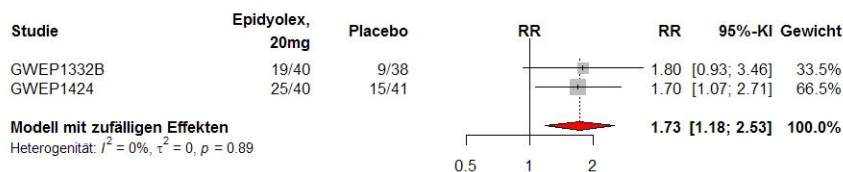


Abbildung 4-7: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

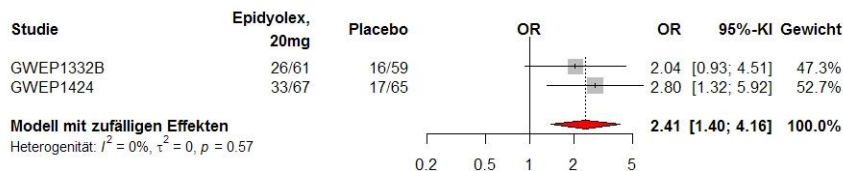


Abbildung 4-8: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

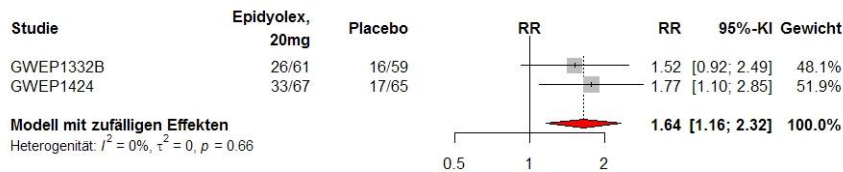


Abbildung 4-9: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$, Erhaltungszeitraum

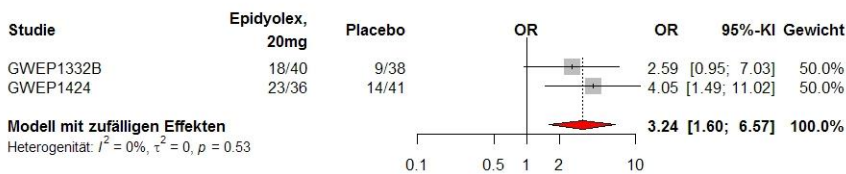


Abbildung 4-10: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

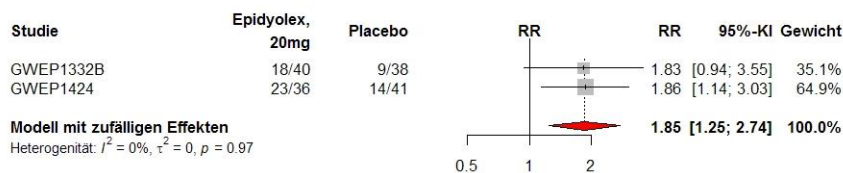


Abbildung 4-11: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

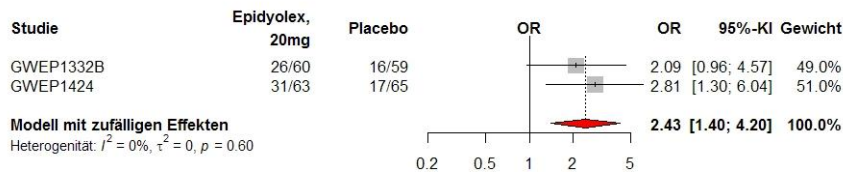


Abbildung 4-12: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

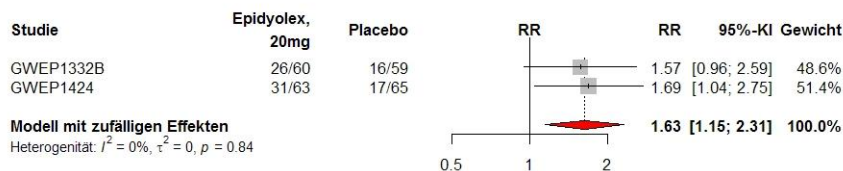


Abbildung 4-13: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 75\%$, Behandlungszeitraum

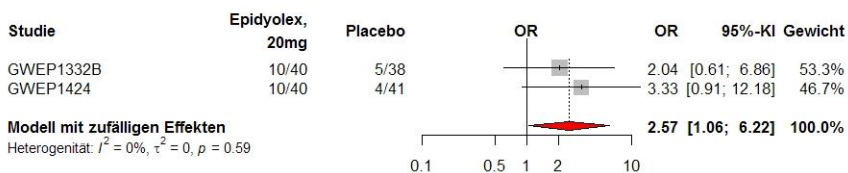


Abbildung 4-14: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 75\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

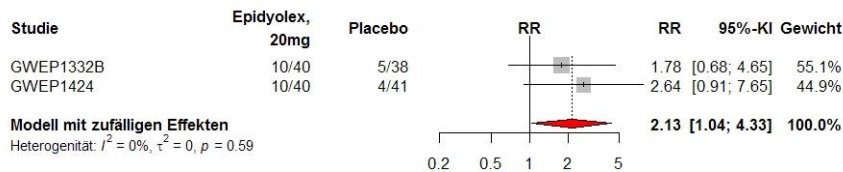


Abbildung 4-15: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 75\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

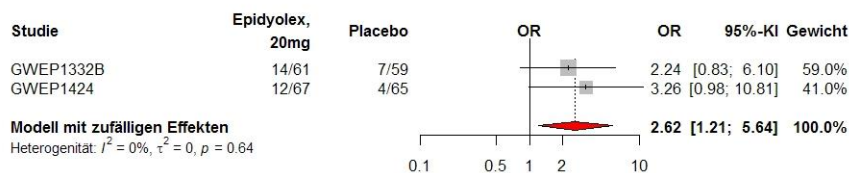


Abbildung 4-16: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 75\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

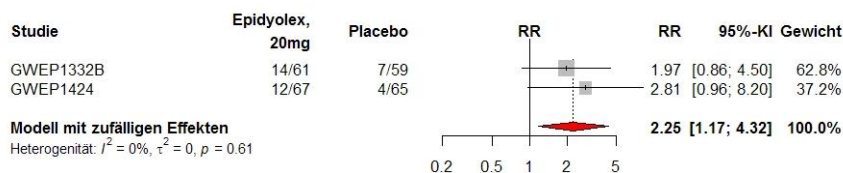


Abbildung 4-17: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 75\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

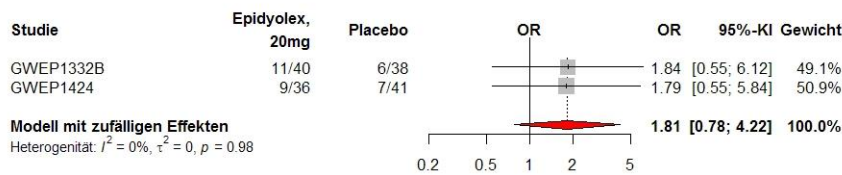
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle ≥ 75 %, Erhaltungszeitraum

Abbildung 4-18: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 75 %, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

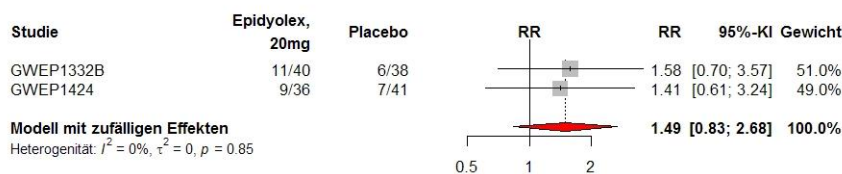


Abbildung 4-19: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 75 %, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

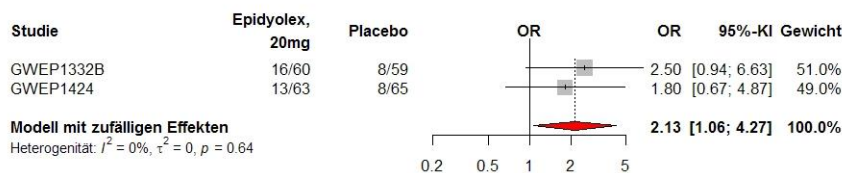


Abbildung 4-20: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 75 %, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

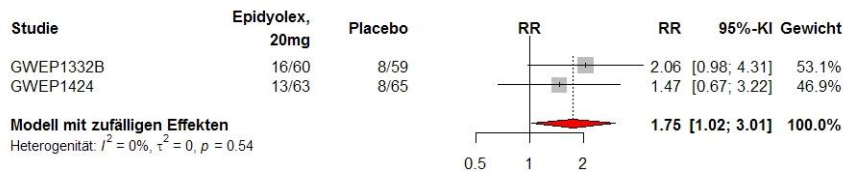


Abbildung 4-21: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 75\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Ergänzende Analysen:

Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, Behandlungszeitraum

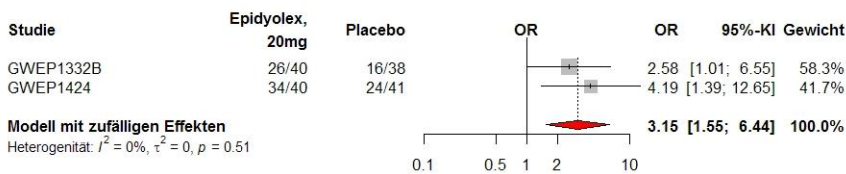


Abbildung 4-22: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

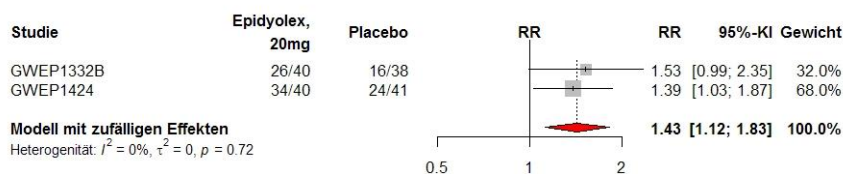


Abbildung 4-23: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

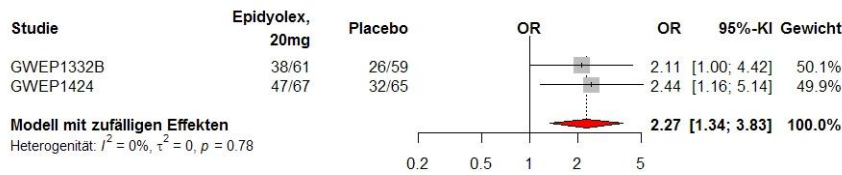


Abbildung 4-24: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

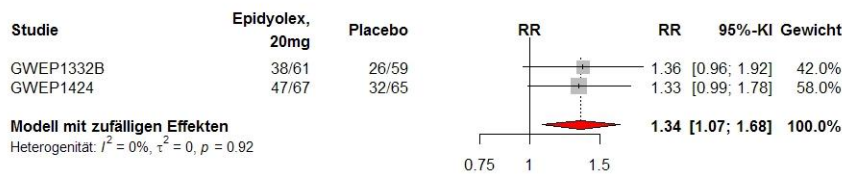


Abbildung 4-25: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, Erhaltungszeitraum

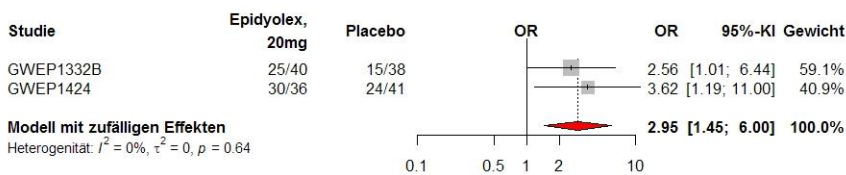


Abbildung 4-26: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

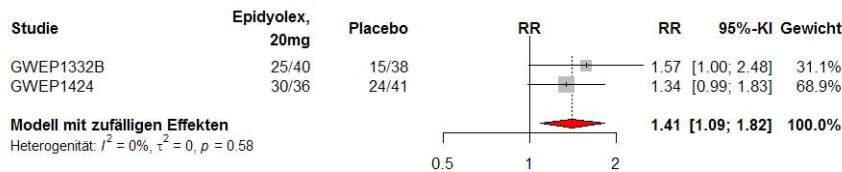


Abbildung 4-27: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

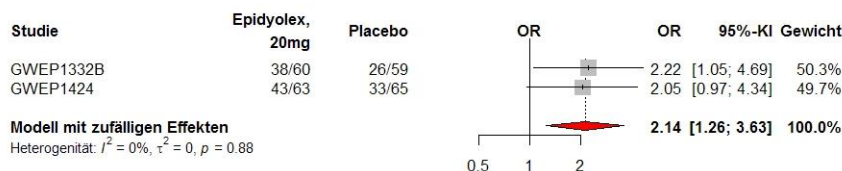


Abbildung 4-28: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).



Abbildung 4-29: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

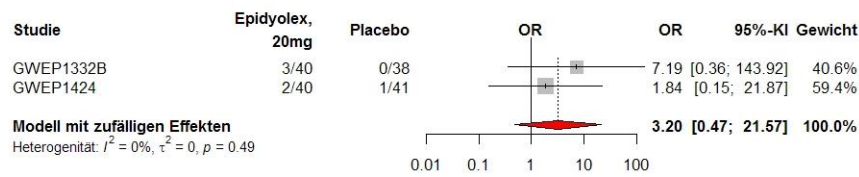
Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %, Behandlungszeitraum

Abbildung 4-30: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

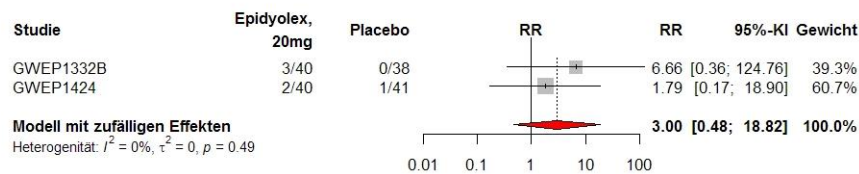


Abbildung 4-31: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

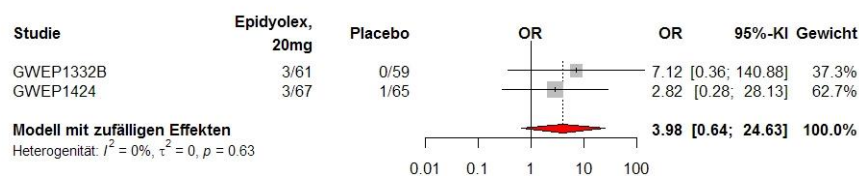


Abbildung 4-32: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

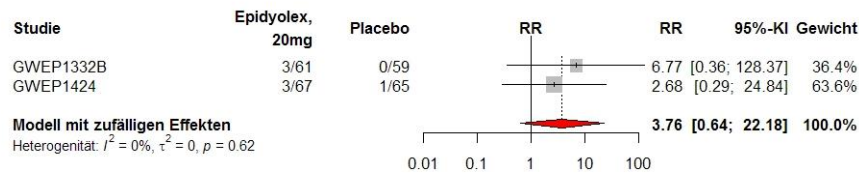


Abbildung 4-33: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %, Erhaltungszeitraum

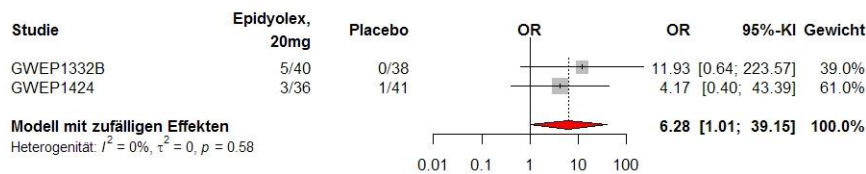


Abbildung 4-34: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

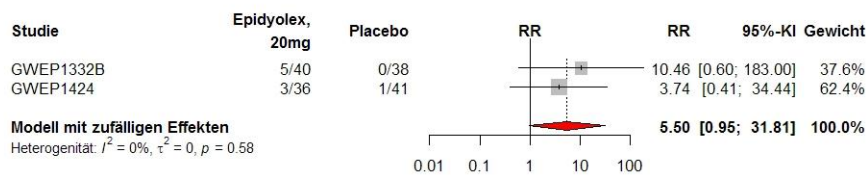


Abbildung 4-35: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

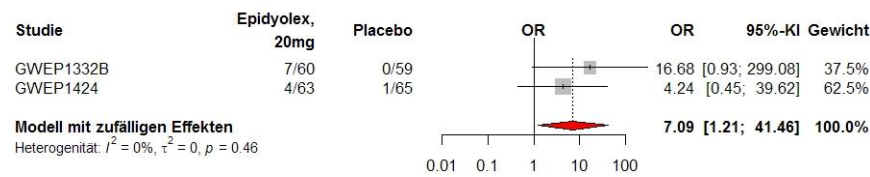


Abbildung 4-36: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

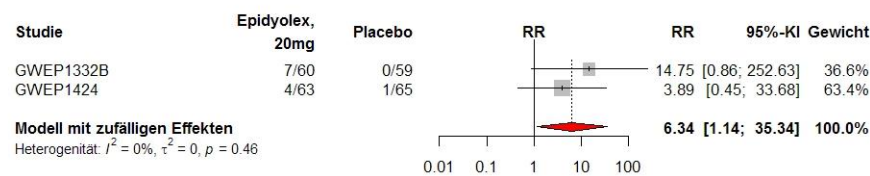


Abbildung 4-37: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

In der Meta-Analyse zur *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 50\%$* zeigte sich für die in-label-Population durchgängig ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Epidyolex. Im Behandlungszeitraum beträgt die OR 3,08 (95 %-KI: [1,54; 6,15]) und das RR 1,73 (95 %-KI: [1,18; 2,53]), im Erhaltungszeitraum liegt die OR bei 3,24 (95 %-KI: [1,60; 6,57]) und das RR bei 1,85 (95 %-KI: [1,25; 2,74]).

Bezüglich der *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 75\%$* zeigte sich im Behandlungszeitraum ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Epidyolex. Die OR beträgt 2,57 (95 %-KI: [1,06; 6,22]) und das RR 2,13 (95 %-KI: [1,04; 4,33]). Im Erhaltungszeitraum besteht ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex mit einer OR von 1,81 (95 %-KI: [0,78; 4,22]) und einem RR von 1,49 (95 %-KI: [0,83; 2,68]). In der Gesamtpopulation besteht hier jedoch ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex (OR = 2,13; 95 %-KI: [1,06; 4,27]) und RR = 1,75; 95 %-KI: [1,02; 3,01]).

In der ergänzenden Analyse zur *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$* zeigte sich durchgängig ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Epidyolex. Im

Behandlungszeitraum beträgt die OR 3,15 (95 %-KI: [1,55; 6,44] und das RR 1,43 (95 %-KI: [1,12; 1,83], im Erhaltungszeitraum liegt die OR bei 2,95 (95 %-KI: [1,45; 6,00] und das RR bei 1,41 (95 %-KI: [1,09; 1,82]).

Bei der Analyse zur *Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 100 %* zeigten sich im Behandlungszeitraum numerische Vorteile zugunsten von Epidyolex, die OR beträgt 3,20 (95 %-KI: [0,47; 21,57] und das RR 3,00 (95 %-KI: [0,48; 18,82]. Im Erhaltungszeitraum zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex bezüglich der OR (6,28 (95 %-KI: [1,01; 39,15]) und ein numerischer Vorteil bezüglich des RR (5,50; 95 %-KI: [0,95; 31,81]).

Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

4.3.1.3.1.2.4 Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle

Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline " aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo		
N	Median (IQR) zu Studienbeginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studienbeginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Median-Differenz [95 %-KI] nach-Hodges-Lehmann	p (Wilcoxon-Test)	p (Rang-ANCOVA)
Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum								
34	9,7 (6,0; 82,0)	-78,8 (-95,2; -34,1)	32	23,0 (1,9; 143,4)	-59,3 (-67,4; -11,3)	-21,72 [-37,42; 0,47]	0,0823	0,0798
Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum								
34	9,7 (6,0; 82,0)	-85,8 (-100,0; -34,9)	32	23,0 (1,9; 143,4)	-60,0 (-80,5; -24,0)	-19,78 [-36,20; 0,00]	0,0448	0,0427
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe								

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)	Placebo	Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo
------------------------	---------	------------------------------------

N	Median (IQR) zu Studienbeginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studienbeginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Median-Differenz [95 %-KI] nach-Hodges-Lehmann	p (Wilcoxon-Test)	p (Rang-ANCOVA)
Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum								
50	17,8 (6,0; 137,0)	-66,2 (-95,1; -26,2)	51	27,0 (3,0; 145,3)	-42,4 (-67,5; 10,7)	-21,37 [-39,10; 0,00]	0,0358	0,0367
Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum								
50	17,8 (6,0; 137,0)	-73,0 (-98,9; -33,3)	51	27,0 (3,0; 145,3)	-44,8 (-77,8; 14,9)	-22,73 [-40,77; -1,48]	0,0163	0,0159
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe								

Im Behandlungszeitraum verringerte sich in der in-Label Population die Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle im Median um 78,8 % in der Epidyolex-Gruppe und um 59,3 % in der Placebo-Gruppe. Es ergibt sich eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von -21,72 (95 %-KI [-37,42; 0,47]) zwischen Epidyolex und Placebo. Im Erhaltungszeitraum kam es ebenfalls mit Epidyolex zu einer stärkeren prozentualen Verbesserung der Häufigkeit convulsiver Anfälle gegenüber Baseline als mit Placebo mit einer Median-Differenz von -19,78 (95 %-KI: [-36,20; 0,00]). Die Unterschiede zwischen Epidyolex und Placebo sind für den Behandlungszeitraum numerisch und im Erhaltungszeitraum signifikant zum Vorteil von Epidyolex (p nach Rang-ANCOVA = 0,0798 im Behandlungszeitraum; p = 0,0427 im Erhaltungszeitraum).

Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo		
N	Median (IQR) zu Studienbeginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studienbeginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Median-Differenz [95 %-KI] nach-Hodges-Lehmann	p (Wilcoxon-Test)	p (Rang-ANCOVA)
Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum								
28	22,0 (5,4; 272,4)	-71,4 (-84,8; -37,6)	32	23,0 (1,9; 143,4)	-59,3 (-67,4; -11,3)	-10,53 [-32,65; 9,52]	0,3055	0,2468
Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum								
24	64,5 (6,1; 383,9)	-75,5 (-99,8; -48,9)	32	23,0 (1,9; 143,4)	-60,0 (-80,5; -24,0)	-16,36 [-35,68; 2,23]	0,1326	0,0841
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe								

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Median- Differenz [95 %-KI] nach- Hodges- Lehmann	p (Wil- coxon- Test)	p (Rang- ANCOVA)
Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum								
48	23,9 (5,4; 158,5)	-60,7 (-79,0; -20,4)	51	27,0 (3,0; 145,3)	-42,4 (-67,5; 10,7)	-11,85 [-35,69; 4,18]	0,1864	0,1839
Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum								
44	29,8 (5,6; 172,0)	-68,1 (-91,2; -27,1)	51	27,0 (3,0; 145,3)	-44,8 (-77,8; 14,9)	-18,67 [-38,66; 0,00]	0,0642	0,0525
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe								

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Median- Differenz [95 %-KI] nach- Hodges- Lehmann	p (Wil- coxon- Test)	p (Rang- ANCOVA)
Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum								
22	12,1 (2,6; 126,0)	-37,1 (-95,6; -13,7)	25	67,6 (14,0; 439,5)	-34,7 (-97,5; -0,7)	0,00 [-38,03; 31,59]	0,8639	0,6597
Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum								
22	12,1 (2,6; 126,0)	-46,9 (-94,9; -19,4)	25	67,6 (14,0; 439,5)	-37,3 (-97,3; -0,9)	0,00 [-36,52; 39,27]	0,8808	0,4091
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe								

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt "Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1332B mit dem zu

bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo		
N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	Median (IQR) zu Studien- beginn	Median (IQR) Prozentuale Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Median- Differenz [95 %-KI] nach- Hodges- Lehmann	p (Wil- coxon- Test)	p (Rang- ANCOVA)
Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum								
37	14,0 (6,0; 222,1)	-40,2 (-92,1; -3,6)	41	64,0 (9,7; 400,0)	-34,7 (-97,5; -0,7)	0,00 [-21,36; 31,59]	0,8803	0,4504
Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum								
36	13,5 (5,6; 174,0)	-49,0 (-94,8; 4,5)	41	64,0 (9,7; 400,0)	-37,3 (-97,0; -5,4)	0,00 [-22,31; 31,89]	0,8336	0,3937
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall Rang-ANCOVA = Rang-basierte Kovarianzanalyse, Baseline als Kovariate, mit Stratifikationsfaktor Altersgruppe								

In der Studie GWEP1424 (in-Label Population) verringerte sich die Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle im Behandlungszeitraum im Median um 71,4 % in der Epidyolex-Gruppe und um 59,3 % in der Placebo-Gruppe. Es ergibt sich eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von -10,53 (95 %-KI [-32,65; 9,52]). Im Erhaltungszeitraum kam es ebenfalls mit Epidyolex zu einer stärkeren prozentualen Verbesserung der Häufigkeit convulsiver Anfälle gegenüber Baseline als mit Placebo mit einer Median-Differenz von -16,36 (95 %-KI [-35,68; 2,23]). Damit besteht sowohl für den Behandlungszeitraum als auch für den Erhaltungszeitraum ein numerischer Vorteil zugunsten von Epidyolex (p nach Rang-ANCOVA = 0,2468 im Behandlungszeitraum; p = 0,0841 im Erhaltungszeitraum).

In der Studie GWEP1332B (in-Label Population) verringerte sich die Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle im Behandlungszeitraum im Median um 37,1 % in der Epidyolex-Gruppe und um 34,7 % in der Placebo-Gruppe. Es ergibt sich eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von 0 (95 %-KI [-38,03; 31,59]) und kein signifikanter Vorteil für Epidyolex (p nach Rang-ANCOVA = 0,6597). Im Erhaltungszeitraum verringerte sich die Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle im Behandlungszeitraum im Median um 46,4 % in der Epidyolex-Gruppe und um 37,3 % in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz beträgt 0 (95 %-KI [-36,52; 39,27]). Auch hier liegt kein statistisch signifikanter Vorteil für Epidyolex vor (p nach Rang-ANCOVA = 0,4091).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Vergleich von Epidyolex in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen Placebo lagen Ergebnisse von zwei Studien vor. Die Ergebnisse pro Studie finden sich in Tabelle 4-68 und Tabelle 4-70 für die in-Label Population.

Da es sich um nicht-parametrische Analysen handelt und die Ergebnisse für die medianen Differenzen Unterschiede aufweisen, werden die Ergebnisse im Folgenden deskriptiv gegenübergestellt.

Im Endpunkt "Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle" zeigte sich für den Behandlungszeitraum in der Studie GWEP1424 eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von -10,53 (95 %-KI [--32,65; 9,52]), in der Studie GWEP1332B eine Median-Differenz von 0,00 (95 %-KI [-38,03; 31,59]). Für den Erhaltungszeitraum zeigte sich in der Studie GWEP1424 eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von -16,36 (95 %-KI [-35,68; 2,23]), in der Studie GWEP1332B eine Median-Differenz von 0,00 (95 %-KI [-36,52; 39,27]).

In der Gesamtschau zeigen sich damit keine Unterschiede zwischen Epidyolex und Placebo in der Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle.

4.3.1.3.1.2.5 Zeit bis zur Baseline-Frequenz convulsiver Anfälle

Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz convulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] Tage	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] Tage	Hazard Ratio [95 %-KI]	p (lr)
Zeit bis zur Baseline-Frequenz convulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum					
28/45 (62,22)	68 [51; n.b.]	35/41 (85,37)	45 [33; 54]	0,51 [0,30; 0,85]	0,0083
Zeit bis zur Baseline-Frequenz convulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum					
27/45 (60,00)	71 [46; n.b.]	32/41 (78,05)	43 [36; 57]	0,50 [0,29; 0,86]	0,0104
KI = Konfidenzintervall p (lr) = p-Wert des log-rank-Tests n.b. = nicht berechenbar					

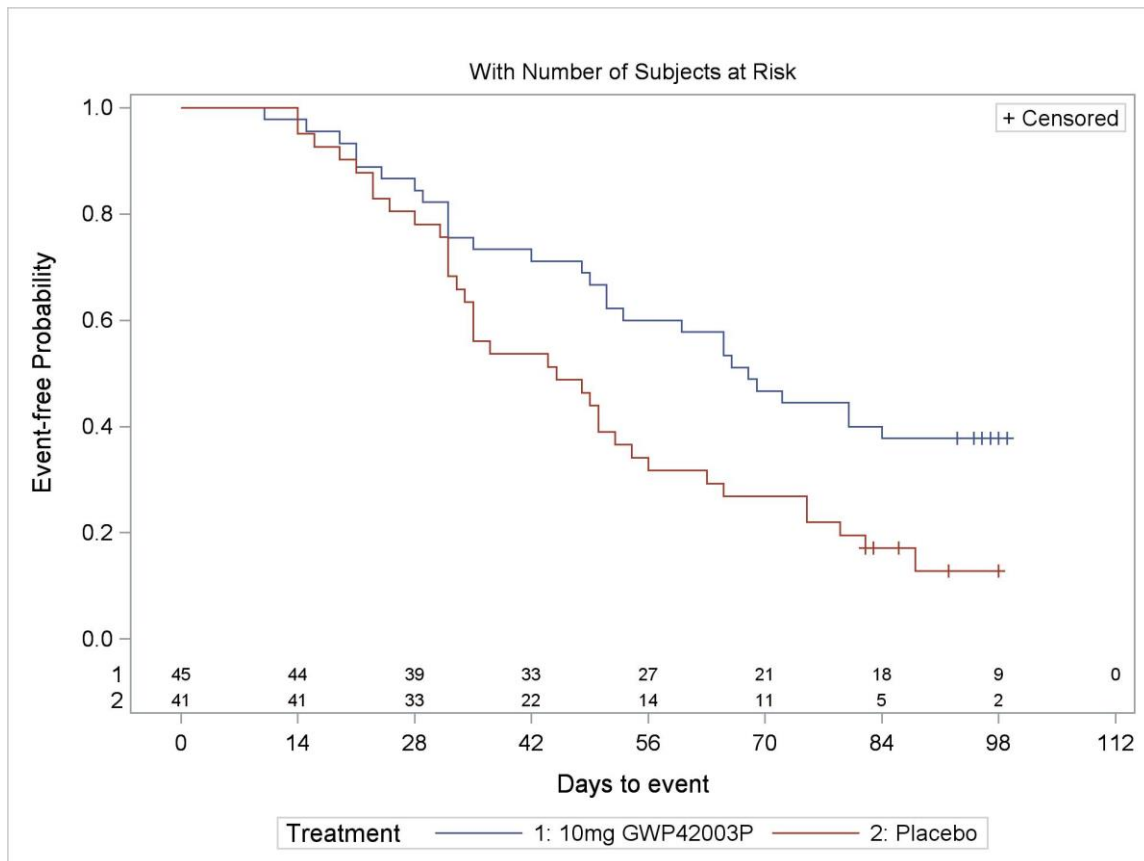


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

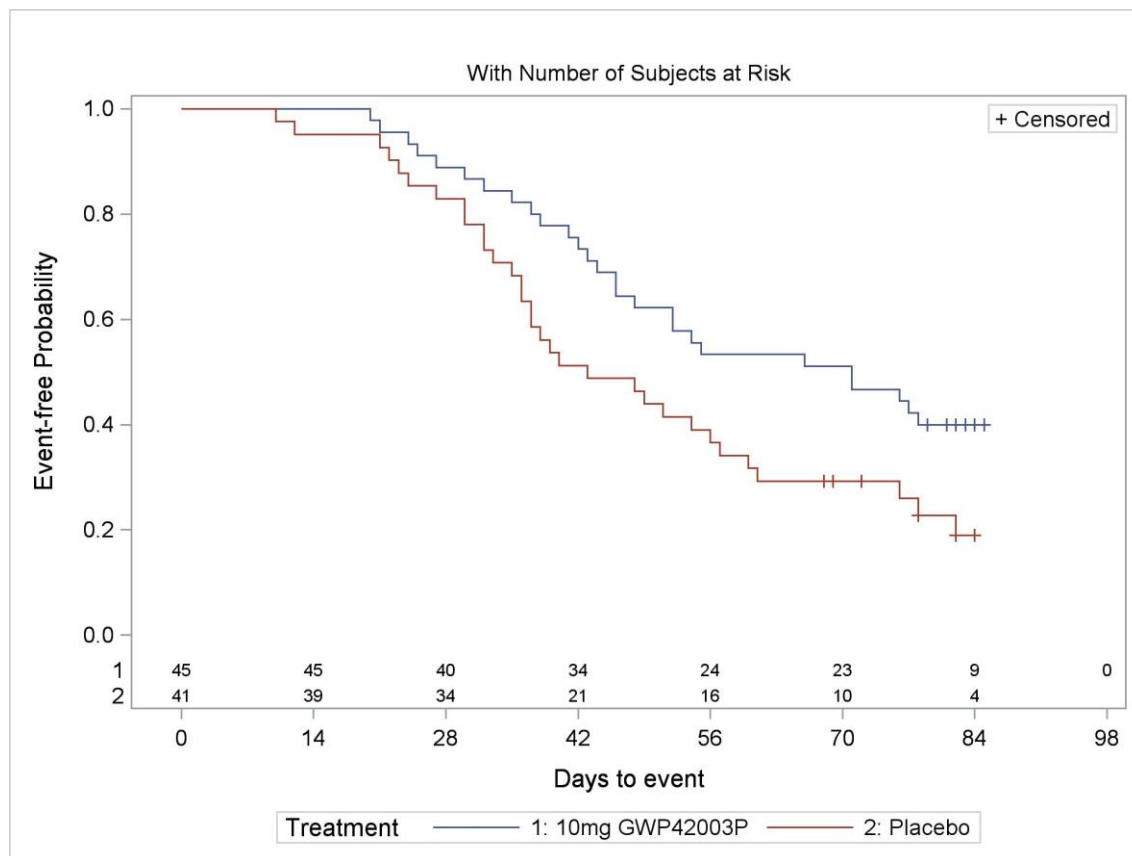


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] Tage	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] Tage	Hazard Ratio [95 %-KI]	p (lr)
Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum					
45/66 (68,18)	52,5 [35; 69]	58/65 (89,23)	35 [33; 44]	0,55 [0,36; 0,82]	0,0029
Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum					
44/66 (66,67)	49 [41; 71]	54/65 (83,08)	38 [33; 43]	0,55 [0,36; 0,82]	0,0035

KI = Konfidenzintervall
p (lr) = p-Wert des log-rank-Tests

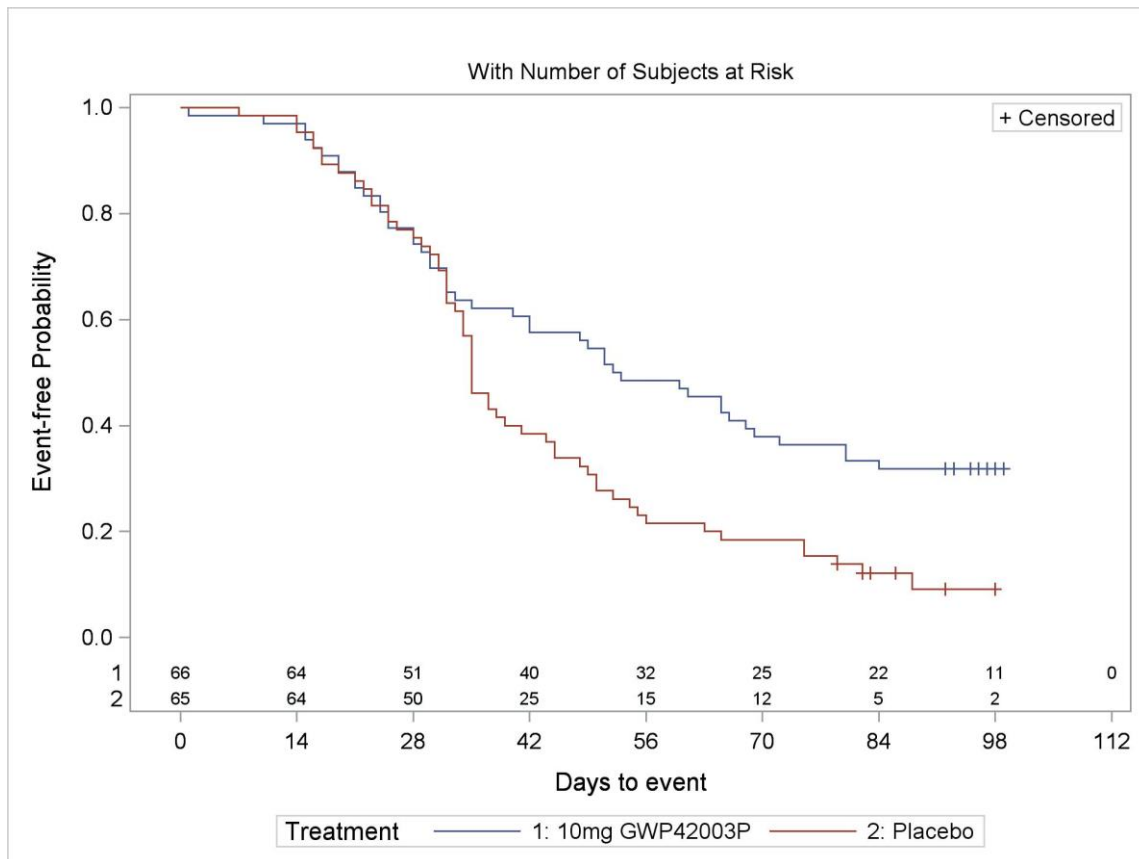


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

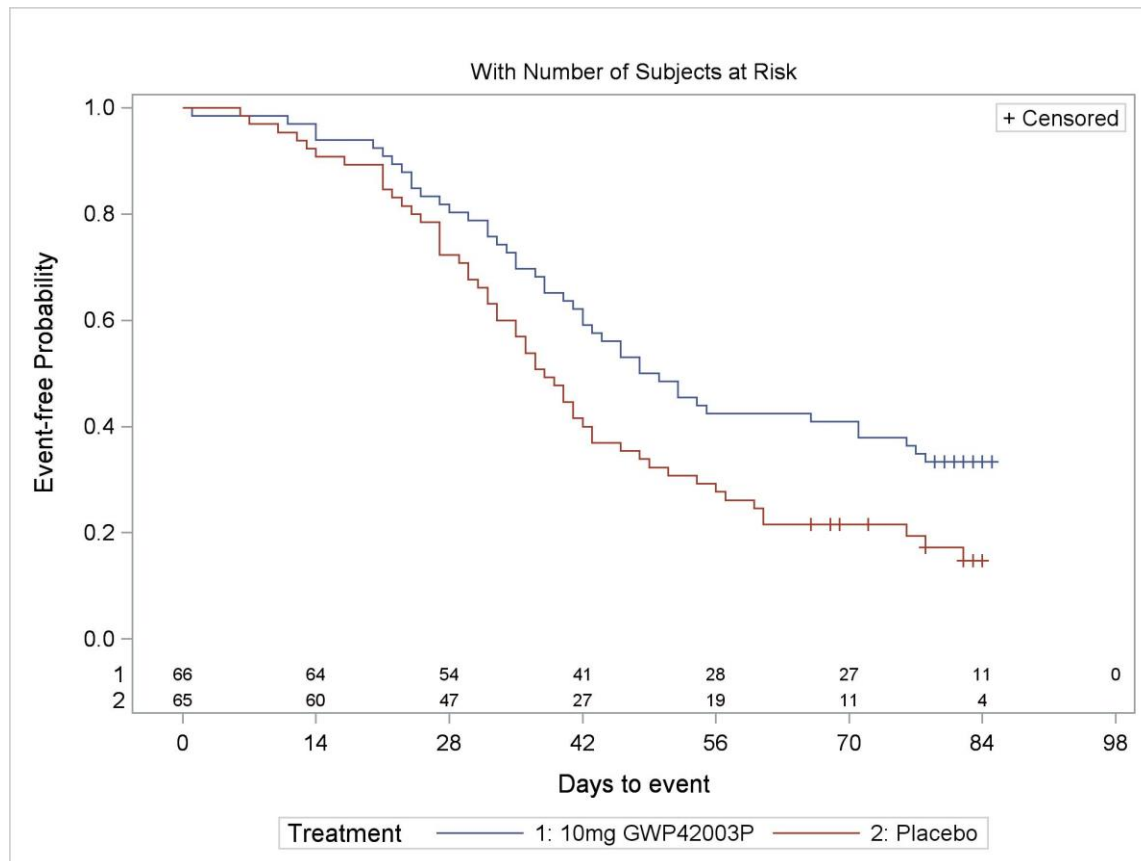


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Im Behandlungszeitraum dauerte es bei mit Epidyolex (GWP42003-P) behandelten Patienten (in-Label Population) im Median länger als bei Patienten mit Placebo, bis sich die Frequenz konvulsiver Anfälle vor Behandlungsbeginn (Baseline) wieder einstellte: 68 Tage (95 %-KI: [51; n.b.] mit Epidyolex, 45 Tage (95 %-KI: [33; 54]) mit Placebo. Der Unterschied zugunsten von Epidyolex ist statistisch signifikant ($p = 0,0083$), die Hazard-Ratio (HR) beträgt 0,51 (95 %-KI: [0,30; 0,85]) zugunsten von Epidyolex. Im Erhaltungszeitraum verging mit Epidyolex ebenfalls mehr Zeit (Median 71 Tage, 95 %-KI: [46; n.b.]) als mit Placebo (43 Tage, 95 %-KI: [36; 57]), bis die Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle wieder erreicht wurde. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0104$), die HR beträgt 0,50 (95 %-KI: [0,29; 0,86]) zugunsten von Epidyolex.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle“ für den Behandlungszeitraum und den Erhaltungszeitraum bestätigen die genannten Ergebnisse.

Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p (lr)
Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum					
26/40 (65,00)	64 [46; 76]	35/41 (85,37)	45 [33; 54]	0,61 [0,36; 1,03]	0,0638
Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum					
22/37 (59,46)	66 [59; n.b.]	32/41 (78,05)	43 [36; 57]	0,52 [0,29; 0,92]	0,0236
KI = Konfidenzintervall p (lr) = p-Wert des Log-Rank-Tests					

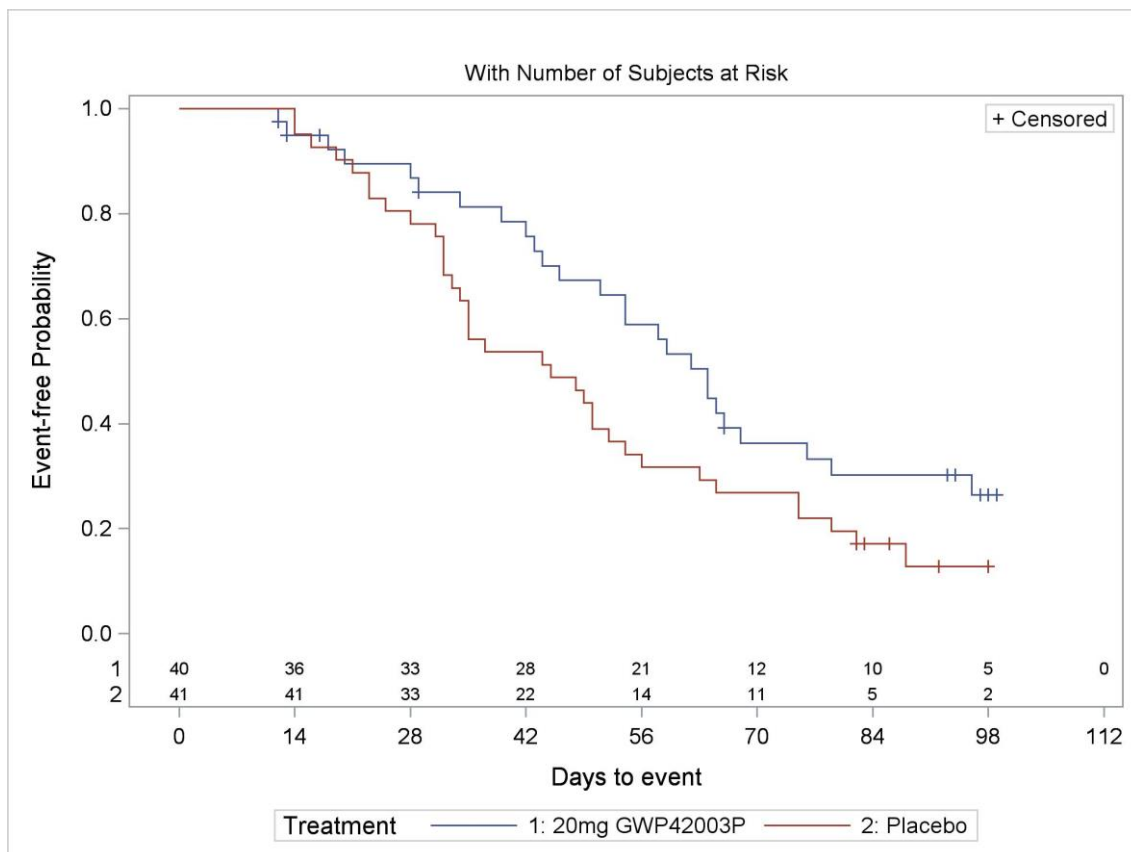


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

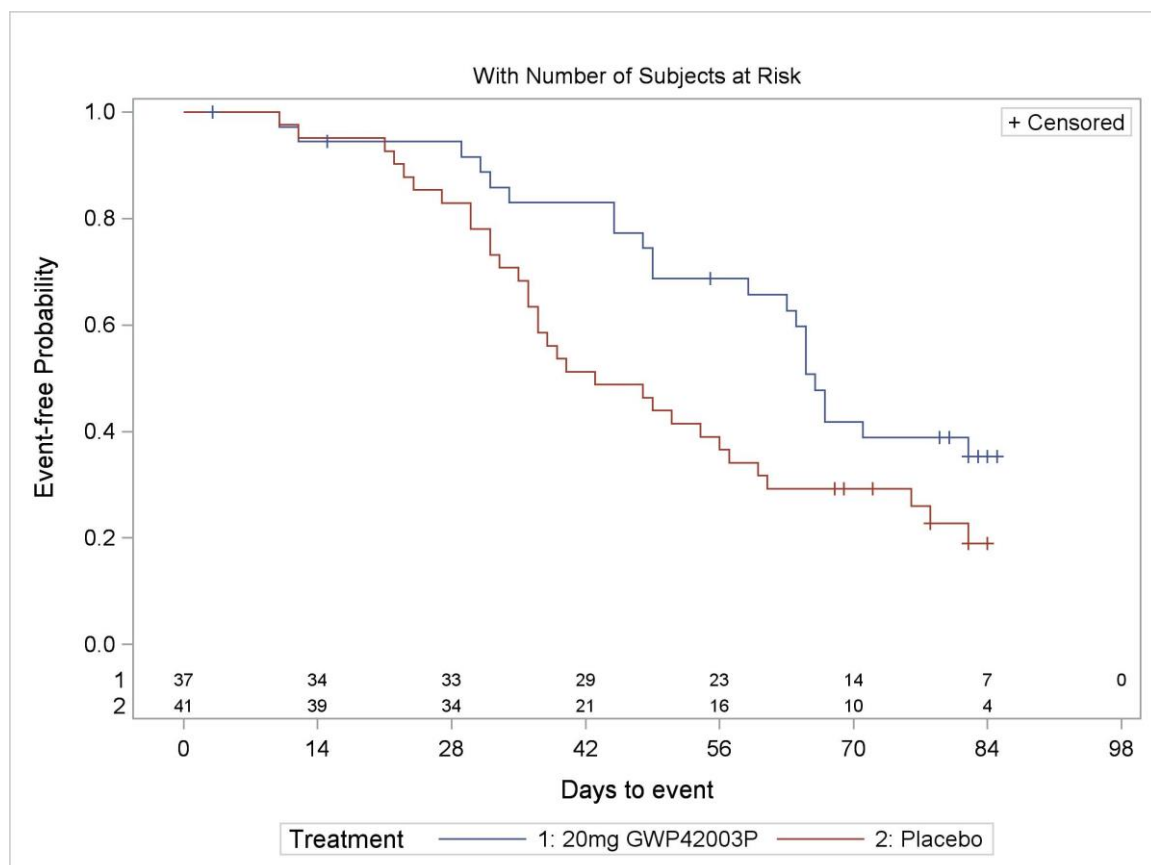


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p (lr)
Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum					
50/67 (74,63)	52 [39; 64]	58/65 (89,23)	35 [33; 44]	0,66 [0,45; 0,97]	0,0321
Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum					
45/64 (70,31)	58 [44; 67]	54/65 (83,08)	38 [33; 43]	0,60 [0,40; 0,90]	0,0136

KI = Konfidenzintervall
p (lr) = p-Wert des Log-Rank-Tests

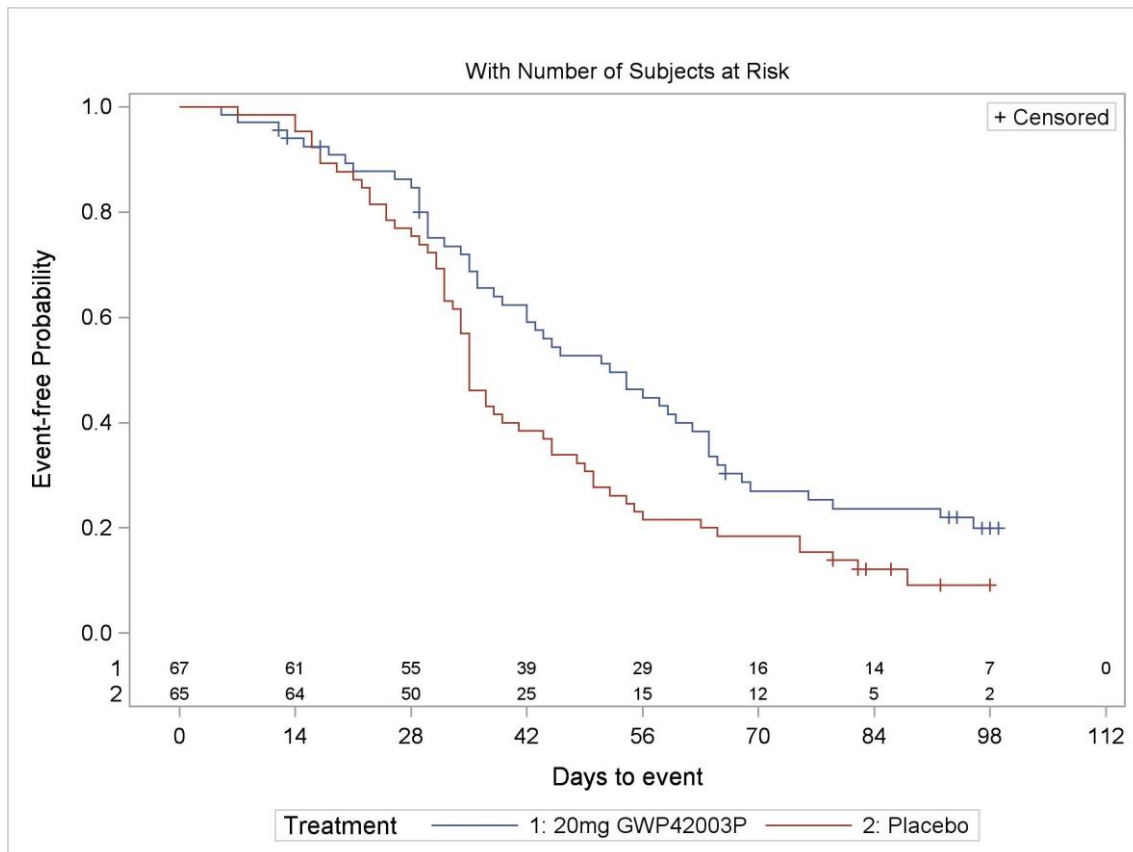


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

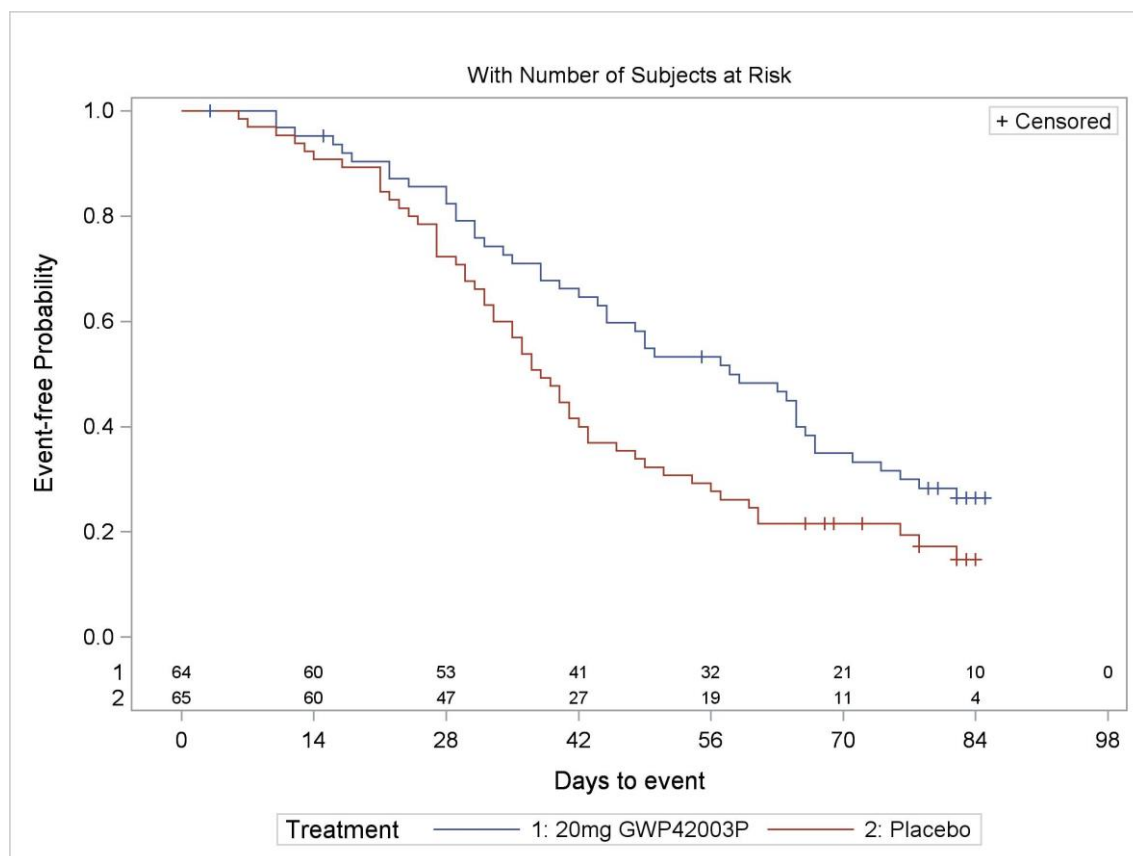


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p (lr)
Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum					
27/40 (67,50)	52 [38; 87]	31/38 (81,58)	31 [28; 36]	0,49 [0,28; 0,84]	0,0101
Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum					
24/40 (60,00)	57 [38; 81]	30/38 (78,95)	34 [28; 46]	0,49 [0,28; 0,86]	0,0153

KI = Konfidenzintervall
p (lr) = p-Wert des Log-Rank-Tests

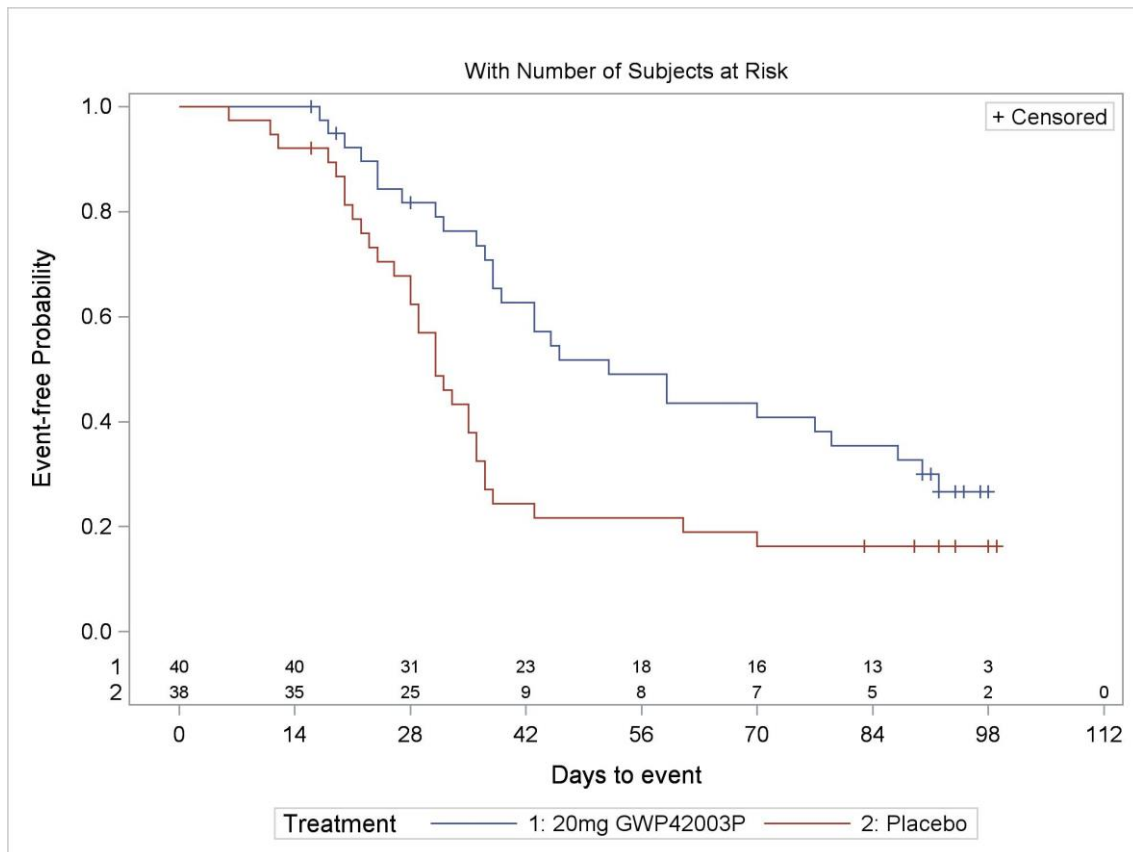


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

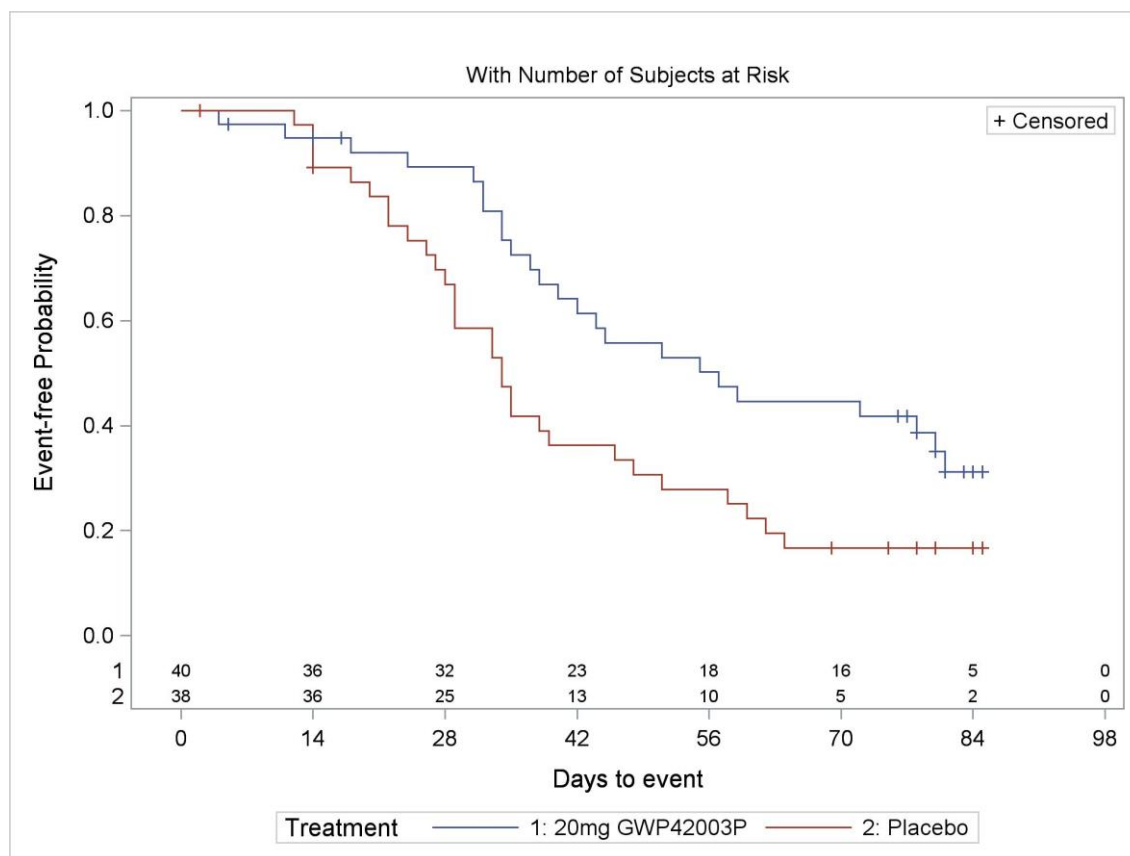


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p (lr)
Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle - Behandlungszeitraum					
43/61 (70,49)	46 [38; 70]	50/59 (84,75)	33 [29; 37]	0,55 [0,36; 0,85]	0,0065
Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle - Erhaltungszeitraum					
37/60 (61,67)	55 [38; 78]	48/59 (81,36)	35 [33; 46]	0,56 [0,36; 0,88]	0,0151
KI = Konfidenzintervall p (lr) = p-Wert des Log-Rank-Tests					

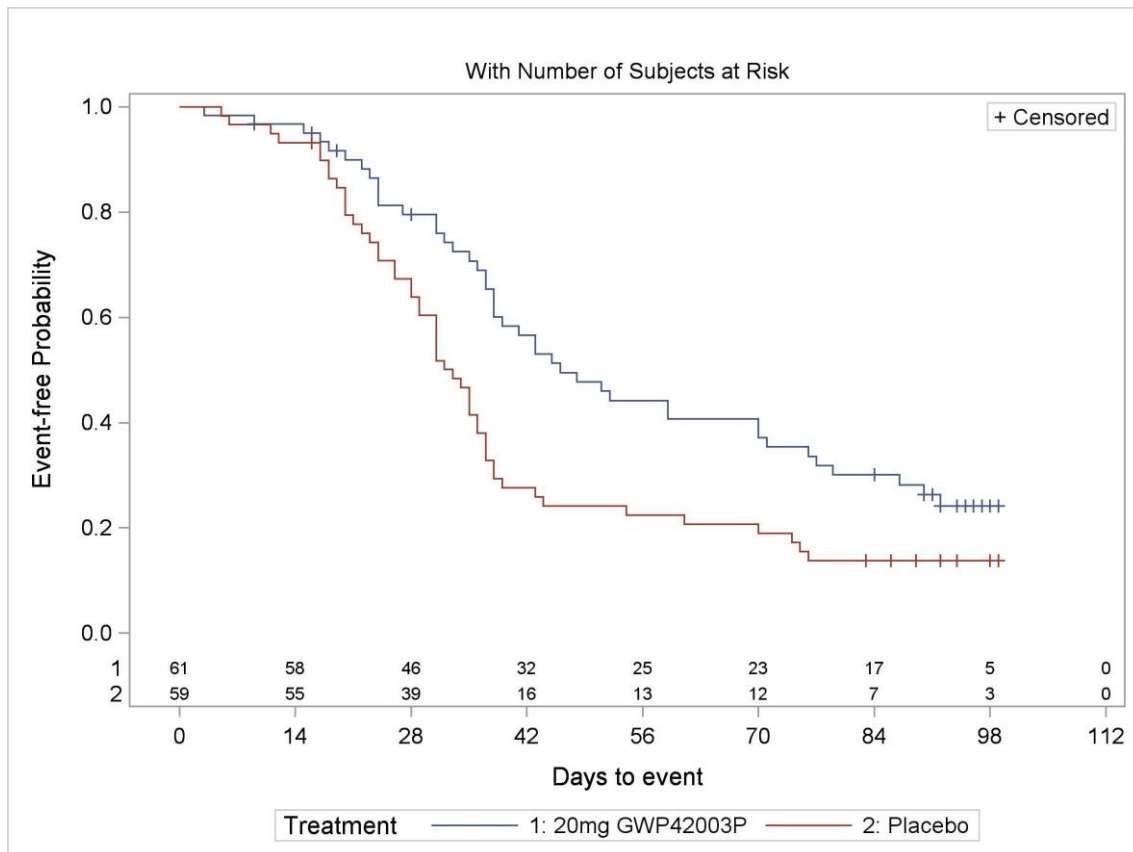


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Behandlungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

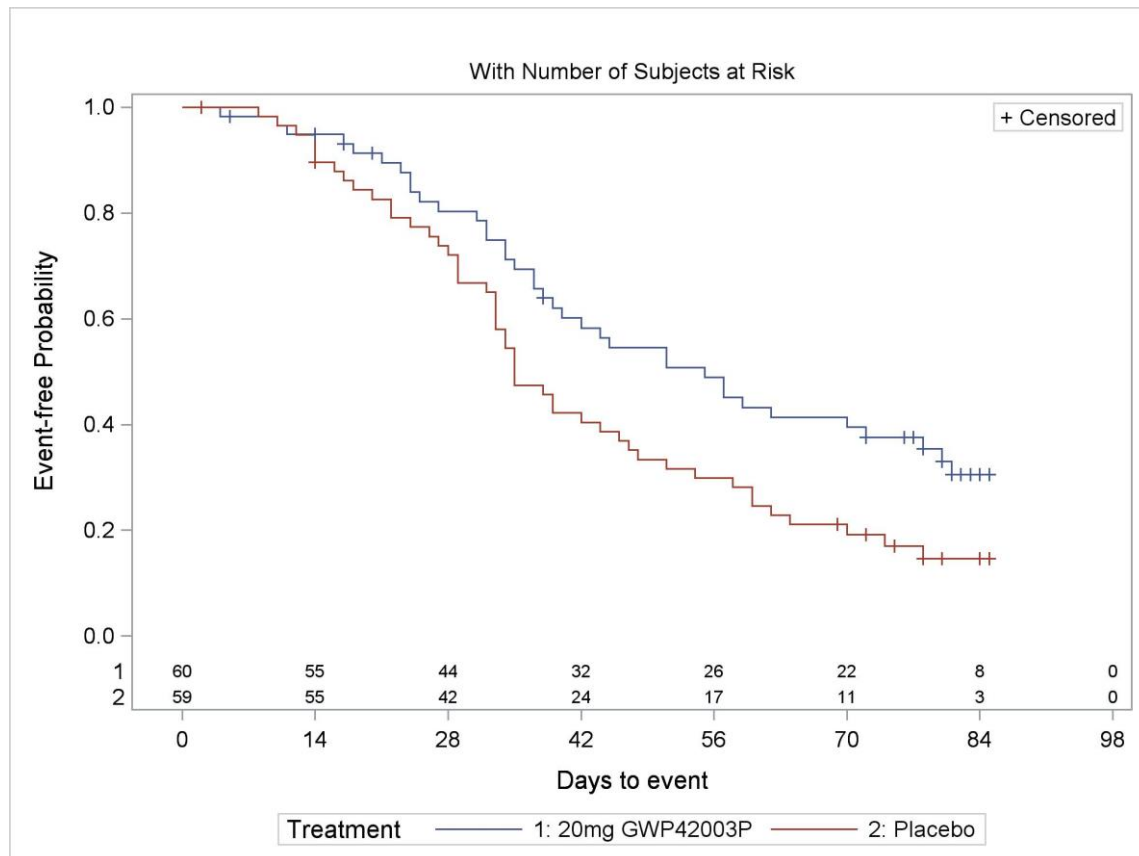


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle, Erhaltungszeitraum (Tage)" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

In der Studie GWEP1424 (in-Label Population) dauerte es im Behandlungszeitraum in der Epidyolex-Gruppe im Median 64 Tage (95 %-KI: [46; 76] und in der Placebo-Gruppe 45 Tage (95 %-KI: [33; 54]), bis sich die Frequenz konvulsiver Anfälle vor Behandlungsbeginn (Baseline) wieder einstellte. Es besteht ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex mit einer HR von 0,61 (95 %-KI: [0,36; 1,03]; $p = 0,0638$). Im Erhaltungszeitraum verging mit Epidyolex ebenfalls mehr Zeit (Median 66 Tage, 95 %-KI: [59; n.b.]) als mit Placebo (43 Tage, 95 %-KI: [36; 57]), bis die Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle wieder erreicht wurde. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0236$), die HR beträgt 0,52 (95 %-KI: [0,29; 0,92] zugunsten von Epidyolex.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle“ für den Behandlungszeitraum und den Erhaltungszeitraum bestätigen die genannten Ergebnisse.

In der Studie GWEP1332B betrug im Behandlungszeitraum die Zeit bis zum Erreichen der Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle im Median 52 Tage (95 %-KI: [38; 57] in der Epidyolex-Gruppe und 31 Tage (95 %-KI: [28; 36]) in der Placebo-Gruppe. Es besteht ein

statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex mit einer HR von 0,49 (95 %-KI: [0,28; 0,84]; $p = 0,0101$). Auch im Erhaltungszeitraum ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex: Die Zeit bis zum Erreichen der Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle betrug im Median 57 Tage (95 %-KI: [38; 81]) mit Epidyolex und 34 Tage (95 %-KI: [28; 46]) mit Placebo. Die HR liegt bei 0,49 (95 %-KI: [0,28; 0,86]; $p = 0,0153$).

Die Kaplan–Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle“ für den Behandlungszeitraum und den Erhaltungszeitraum bestätigen die genannten Ergebnisse.

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

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Erreichen der Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle“ wurde eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich von Epidyolex in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen Placebo unter Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt.

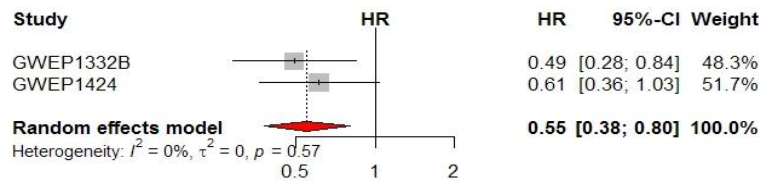


Abbildung 4-50: Ergebnisse der Meta-Analyse der Hazard Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Zeit bis zur Baseline-Frequenz von konvulsiven Anfällen im Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

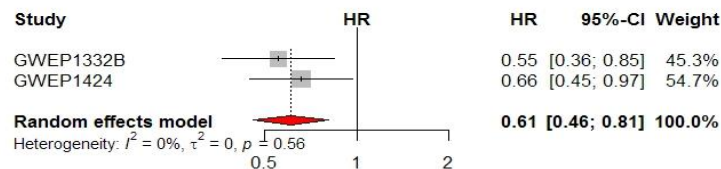


Abbildung 4-51: Ergebnisse der Meta-Analyse der Hazard Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Zeit bis zur Baseline-Frequenz von konvulsiven Anfällen im Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

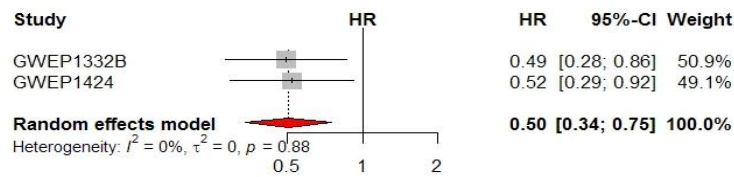


Abbildung 4-52: Ergebnisse der Meta-Analyse der Hazard Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Zeit bis zur Baseline-Frequenz von konvulsiven Anfällen im Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

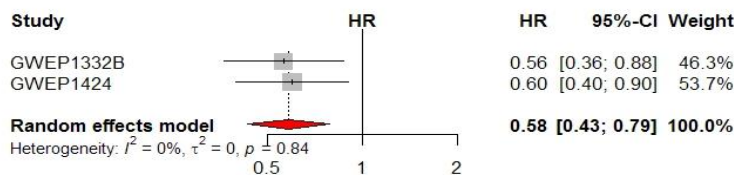


Abbildung 4-53: Ergebnisse der Meta-Analyse der Hazard Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Zeit bis zur Baseline-Frequenz von konvulsiven Anfällen im Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

In der Meta-Analyse für die Zeit bis zum Erreichen der Baseline-Frequenz konvulsiver Anfälle zeigte sich für die in-label-Population durchgängig ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Epidyolex. Im Behandlungszeitraum beträgt die HR 0,55 (95 %-KI: [0,38; 0,80]), im Erhaltungszeitraum 0,50 (95 %-KI: [0,34; 0,75]).

Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

4.3.1.3.1.2.6 Epilepsiebedingte Hospitalisierungen

Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Visite	Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Tag 1	45	2 (4,4)	41	2 (4,9)	0,91 [0,11; 7,13]	0,96 [0,15; 6,29]	-0,00 [-0,09; 0,08] ^a	0,9259
Tag 15	45	0 (0,0)	41	1 (2,4)	0,30 [0,01; 7,49] ^a	0,30 [0,01; 7,27] ^a	-0,02 [-0,07; 0,02] ^a	0,2305
Tag 29	45	1 (2,2)	41	1 (2,4)	1,00 [0,06; 17,90]	1,00 [0,07; 14,34]	-0,00 [-0,07; 0,06] ^a	1,0000
Tag 43	45	3 (6,7)	41	1 (2,4)	3,05 [0,29; 32,40]	2,70 [0,31; 23,91]	0,04 [-0,04; 0,13] ^a	0,3457
Tag 57	45	3 (6,7)	41	0 (0,0)	6,84 [0,34; 136,46] ^a	6,39 [0,34; 120,12] ^a	0,07 [-0,01; 0,14] ^a	0,1378
Tag 71	45	6 (13,3)	41	0 (0,0)	13,66 [0,74; 250,53] ^a	11,87 [0,69; 204,35] ^a	0,13 [0,03; 0,23] ^a	0,0200
Behandlungs-ende	45	2 (4,4)	41	0 (0,0)	4,77 [0,22; 102,35] ^a	4,57 [0,23; 92,38] ^a	0,04 [-0,02; 0,10] ^a	0,1944
Jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1	45	9 (20,0)	41	3 (7,3)	3,32 [0,78; 14,25]	2,59 [0,79; 8,53]	0,13 [-0,01; 0,27] ^a	0,1005

a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren

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

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Visite	Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Tag 1	66	2 (3,0)	65	4 (6,2)	0,46 [0,08; 2,65]	0,49 [0,09; 2,60] ^a	-0,03 [-0,10; 0,04] ^a	0,3832
Tag 15	66	1 (1,5)	65	2 (3,1)	0,45	0,46	-0,02	0,5118

Visite	Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
					[0,04; 5,11]	[0,04; 4,86]	[-0,07; 0,04] ^a	
Tag 29	66	1 (1,5)	65	2 (3,1)	0,49 [0,04; 5,76]	0,52 [0,05; 5,42]	-0,02 [-0,07; 0,04] ^a	0,5720
Tag 43	66	4 (6,1)	65	1 (1,5)	4,01 [0,43; 37,65]	3,66 [0,43; 31,34]	0,05 [-0,02; 0,11] ^a	0,1981
Tag 57	66	3 (4,5)	65	0 (0,0)	7,22 [0,37; 142,61] ^a	6,90 [0,36; 130,91] ^a	0,05 [-0,00; 0,10] ^a	0,0939
Tag 71	66	6 (9,1)	65	1 (1,5)	6,31 [0,73; 54,19]	5,91 [0,73; 47,73] ^a	0,08 [-0,00; 0,15] ^a	0,0611
Behandlungsende	66	3 (4,5)	65	1 (1,5)	2,86 [0,29; 28,63]	2,73 [0,29; 25,23]	0,03 [-0,03; 0,09] ^a	0,3559
Jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1	66	12 (18,2)	65	6 (9,2)	2,13 [0,73; 6,19]	1,93 [0,78; 4,75]	0,03 [-0,12; 0,17]	0,1647
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren								
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests								

In der in-Label Population wurden zu jeglichem Zeitpunkt dem ersten Tag 20 % der Patienten in der Epidyolex-Gruppe und 7,3 % der Patienten in der Placebo-Gruppe aufgrund von Epilepsie hospitalisiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht statistisch signifikant, die Odds-Ratio (OR) beträgt 3,32 (95 %-KI: [0,78; 14,25]), das relative Risiko (RR) 2,59 (95 %-KI: [0,79; 8,53], p = 0,1005). Auch zu einzelnen Tagen im Verlauf der Behandlung zeigen die Konfidenzintervalle von OR und RR jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf. Auch in den bereinigten Analysen zu den Hospitalisierungen, in denen ein Bewertungsgremium geprüft hat, ob die Hospitalisierung auf Grund der Epilepsie stattgefunden hat, zeigen sich keine signifikanten Behandlungsunterschiede.

Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis)

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Placebo	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo

Visite	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Tag 1	40	1 (2,5)	41	2 (4,9)	0,42 [0,04; 4,97]	0,44 [0,04; 4,64]	-0,02 [-0,11; 0,06] ^a	0,4849
Tag 15	40	1 (2,5)	41	1 (2,4)	0,71 [0,04; 12,35]	0,73 [0,05; 10,78]	0,00 [-0,07; 0,07] ^a	0,8187
Tag 29	40	1 (2,5)	41	1 (2,4)	1,33 [0,07; 24,32]	1,30 [0,09; 18,33]	0,00 [-0,07; 0,07] ^a	0,8490
Tag 43	40	0 (0,0)	41	1 (2,4)	0,33 [0,01; 8,43] ^a	0,34 [0,01; 8,14] ^a	-0,02 [-0,07; 0,02] ^a	0,3805
Tag 57	40	1 (2,5)	41	0 (0,0)	3,15 [0,12; 79,69] ^a	3,07 [0,13; 73,28] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,2542
Tag 71	40	1 (2,5)	41	0 (0,0)	3,15 [0,12; 79,69] ^a	3,07 [0,13; 73,28] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,2207
Behandlungs- ende	40	1 (2,5)	41	0 (0,0)	3,15 [0,12; 79,69] ^a	3,07 [0,13; 73,28] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,2207
Jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1	40	5 (12,5)	41	3 (7,3)	2,17 [0,46; 10,21]	1,96 [0,51; 7,62]	0,06 [-0,09; 0,21]	0,3285

a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Visite	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Tag 1	67	1 (1,5)	65	4 (6,2)	0,22 [0,02; 2,08]	0,24 [0,03; 2,08]	-0,05 [-0,11; 0,02] ^a	0,1579
Tag 15	67	1 (1,5)	65	2 (3,1)	0,43 [0,04; 5,06]	0,45 [0,04; 4,71]	-0,02 [-0,07; 0,04] ^a	0,4977
Tag 29	67	3 (4,5)	65	2 (3,1)	1,56 [0,24; 9,97]	1,51 [0,27; 8,55]	0,01 [-0,05; 0,08] ^a	0,6421
Tag 43	67	0 (0,0)	65	1 (1,5)	0,32 [0,01; 7,96] ^a	0,32 [0,01; 7,80] ^a	-0,02 [-0,05; 0,01] ^a	0,2918
Tag 57	67	1 (1,5)	65	0 (0,0)	2,95 [0,12; 73,86] ^a	2,91 [0,12; 70,20] ^a	0,01 [-0,01; 0,04] ^a	0,3428
Tag 71	67	1 (1,5)	65	1 (1,5)	1,20 [0,07; 20,85]	1,19 [0,08; 17,51]	-0,00 [-0,04; 0,04] ^a	0,9017
Behandlungs-	67	1 (1,5)	65	1 (1,5)	1,04	1,05	-0,00	0,9803

Visite	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
ende					[0,06; 17,23]	[0,07; 16,44]	[-0,04; 0,04] ^a	
Jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1	67	8 (11,9)	65	6 (9,2)	1,35 [0,44; 4,17]	1,34 [0,49; 3,63]	0,00 [-0,11; 0,11]	0,6071
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren								
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, bereinigt" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Visite	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Tag 1	40	1 (2,5)	41	2 (4,9)	0,42 [0,04; 4,97]	0,44 [0,04; 4,64]	-0,02 [-0,11; 0,06] ^a	0,4849
Tag 15	40	1 (2,5)	41	1 (2,4)	0,71 [0,04; 12,35]	0,73 [0,05; 10,78]	0,00 [-0,07; 0,07] ^a	0,8187
Tag 29	40	1 (2,5)	41	0 (0,0)	3,15 [0,12; 79,69] ^a	3,07 [0,13; 73,28] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,2542
Tag 43	40	0 (0,0)	41	1 (2,4)	0,33 [0,01; 8,43] ^a	0,34 [0,01; 8,14] ^a	-0,02 [-0,07; 0,02] ^a	0,3805
Tag 57	40	1 (2,5)	41	0 (0,0)	3,15 [0,12; 79,69] ^a	3,07 [0,13; 73,28] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,2542
Tag 71	40	1 (2,5)	41	0 (0,0)	3,15 [0,12; 79,69] ^a	3,07 [0,13; 73,28] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,2207
Behandlungs- ende	40	1 (2,5)	41	0 (0,0)	3,15 [0,12; 79,69] ^a	3,07 [0,13; 73,28] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,2207
Jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1	40	5 (12,5)	41	2 (4,9)	3,30 [0,58; 18,79]	3,00 [0,62; 14,62]	0,08 [-0,08; 0,23]	0,1694
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren								
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests								

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, bereinigt" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Visite	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Tag 1	67	1 (1,5)	65	4 (6,2)	0,22 [0,02; 2,08]	0,24 [0,03; 2,08]	-0,05 [-0,11; 0,02] ^a	0,1579
Tag 15	67	1 (1,5)	65	1 (1,5)	0,90 [0,05; 15,10]	0,90 [0,06; 13,77]	-0,00 [-0,04; 0,04] ^a	0,9421
Tag 29	67	3 (4,5)	65	1 (1,5)	3,31 [0,33; 33,60]	3,10 [0,34; 28,47]	0,03 [-0,03; 0,09] ^a	0,2934
Tag 43	67	0 (0,0)	65	1 (1,5)	0,32 [0,01; 7,96] ^a	0,32 [0,01; 7,80] ^a	-0,02 [-0,05; 0,01] ^a	0,2918
Tag 57	67	1 (1,5)	65	0 (0,0)	2,95 [0,12; 73,86] ^a	2,91 [0,12; 70,20] ^a	0,01 [-0,01; 0,04] ^a	0,3428
Tag 71	67	1 (1,5)	65	1 (1,5)	1,20 [0,07; 20,85]	1,19 [0,08; 17,51]	-0,00 [-0,04; 0,04] ^a	0,9017
Behandlungs- ende	67	1 (1,5)	65	1 (1,5)	1,04 [0,06; 17,23]	1,05 [0,07; 16,44]	-0,00 [-0,04; 0,04] ^a	0,9803
Jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1	67	7 (10,4)	65	4 (6,2)	1,85 [0,51; 6,72]	1,79 [0,55; 5,81]	0,02 [-0,08; 0,12]	0,3502

a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Visite	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Tag 1	40	0 (0,0)	38	0 (0,0)	0,95 [0,02; 49,11] ^a	0,95 [0,02; 46,77] ^a	-0,00 [-0,00; 0,00] ^a	n.b.
Tag 15	40	1 (2,5)	38	0 (0,0)	2,92 [0,12; 74,01] ^a	2,85 [0,12; 67,97] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,2770
Tag 29	40	0 (0,0)	38	0 (0,0)	0,95	0,95	-0,00	n.b.

Visite	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
					[0,02; 49,11] ^a	[0,02; 46,77] ^a	[-0,00; 0,00] ^a	
Tag 43	40	1 (2,5)	38	0 (0,0)	2,92 [0,12; 74,01] ^a	2,85 [0,12; 67,97] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,3173
Tag 57	40	2 (5,0)	38	0 (0,0)	5,00 [0,23; 107,61] ^a	4,76 [0,24; 95,96] ^a	0,05 [-0,02; 0,12] ^a	0,1501
Tag 71	40	0 (0,0)	38	0 (0,0)	0,95 [0,02; 49,11] ^a	0,95 [0,02; 46,77] ^a	-0,00 [-0,00; 0,00] ^a	n.b.
Behandlungs- ende	40	2 (5,0)	38	0 (0,0)	5,00 [0,23; 107,61] ^a	4,76 [0,24; 95,96] ^a	0,05 [-0,02; 0,12] ^a	0,1501
Jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1	40	5 (12,5)	38	0 (0,0)	11,93 [0,64; 223,58] ^a	10,46 [0,60; 183,01] ^a	0,12 [0,02; 0,23] ^a	0,0175

a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren

KI = Konfidenzintervall
OR = Odds Ratio
RR = Relatives Risiko
RD = Risiko-Differenz
p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests
n.b. = nicht berechenbar

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt "Epilepsiebedingte Hospitalisierungen" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Visite	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Tag 1	61	1 (1,6)	59	0 (0,0)	2,95 [0,12; 73,88] ^a	2,90 [0,12; 69,87] ^a	0,02 [-0,02; 0,05] ^a	0,3311
Tag 15	61	1 (1,6)	59	0 (0,0)	2,95 [0,12; 73,88] ^a	2,90 [0,12; 69,87] ^a	0,02 [-0,02; 0,05] ^a	0,3428
Tag 29	61	0 (0,0)	59	0 (0,0)	0,97 [0,02; 49,55] ^a	0,97 [0,02; 47,99] ^a	-0,00 [-0,00; 0,00] ^a	n.b.
Tag 43	61	1 (1,6)	59	1 (1,7)	1,05 [0,06; 17,76]	1,04 [0,07; 15,72]	-0,00 [-0,05; 0,05] ^a	0,9757
Tag 57	61	2 (3,3)	59	0 (0,0)	5,00 [0,24; 106,38] ^a	4,84 [0,24; 98,71] ^a	0,03 [-0,01; 0,08] ^a	0,1441
Tag 71	61	0 (0,0)	59	0 (0,0)	0,97 [0,02; 49,55] ^a	0,97 [0,02; 47,99] ^a	-0,00 [-0,00; 0,00] ^a	n.b.
Behandlungs- ende	61	2 (3,3)	59	0 (0,0)	5,00 [0,24; 106,38] ^a	4,84 [0,24; 98,71] ^a	0,03 [-0,01; 0,08] ^a	0,1441

Visite	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
					106,38] ^a			
Jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1	61	5 (8,2)	59	1 (1,7)	5,88 [0,64; 53,72]	5,05 [0,63; 40,83]	0,07 [-0,01; 0,14] ^a	0,0856
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren								
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests n.b. = nicht berechenbar								

In der Studie GWEP1424 wurden zu jeglichem Zeitpunkt nach dem ersten Tag 12,5 % der Patienten in der Epidyolex-Gruppe und 4,9 % der Patienten in der Placebo-Gruppe aufgrund von Epilepsie hospitalisiert (explizit bereinigt um Hospitalisierungen aufgrund anderer Ursachen). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant, die OR beträgt 3,30 (95 %-KI: [0,58; 18,79]) und das RR 3,00 (95 %-KI: [0,62; 14,62], $p = 0,1694$). Auch zu einzelnen Tagen im Verlauf der Behandlung war die Hospitalisierungsrate zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die explizite Bereinigung um Hospitalisierungen aufgrund anderer Ursachen hatte keinen nennenswerten Einfluss auf die Ergebnisse, Unterschiede bestehen nur bei Tag 29 und bei jeglichem Zeitpunkt nach Tag 1 (je ein Fall mehr in der Placebo-Gruppe), jedoch ohne Auswirkungen auf die statistische Signifikanz.

In der Studie GWEP1332B wurden zu jeglichem Zeitpunkt nach dem ersten Tag 12,5 % der Patienten in der Epidyolex-Gruppe und 0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe aufgrund von Epilepsie hospitalisiert. Dies ist ein Nachteil zuungunsten von Epidyolex, der aber aufgrund der sehr breiten Konfidenzintervalle von OR und RR nicht als signifikant zu erachten ist. Die OR beträgt 11,93 (95 %-KI: [0,64; 223,58]), das RR 10,46 (95 %-KI: [0,60; 183,01]). Auch zu einzelnen Tagen im Verlauf der Behandlung bestand jeweils kein signifikanter Unterschied in der Hospitalisierungsrate zwischen den Behandlungsgruppen. Eine explizite Bereinigung um Hospitalisierungen aufgrund anderer Ursachen fand in der Studie GWEP1332B nicht statt.

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

Für den Endpunkt „Epilepsiebedingte Hospitalisierung“ wurde für die verschiedenen Erfassungszeiträume eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich Epidyolex in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen Placebo unter Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt, jeweils für die Odds Ratios (OR) und die relativen Risiken (RR). Für die Studie GWEP1424 gingen jeweils die Hospitalisierungsraten nach expliziter Bereinigung um nicht epilepsiebedingte Fälle in die Meta-Analyse ein. In der Studie 1332B fand eine solche explizite Bereinigung nicht statt.

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 1

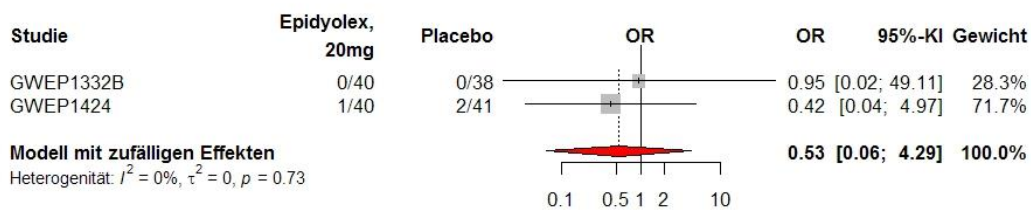


Abbildung 4-54: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

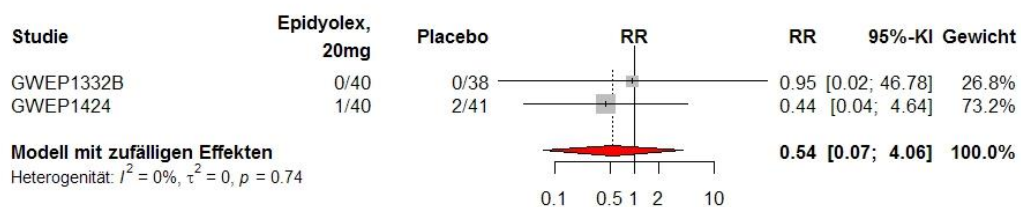


Abbildung 4-55: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 1, aus RCT mit

dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

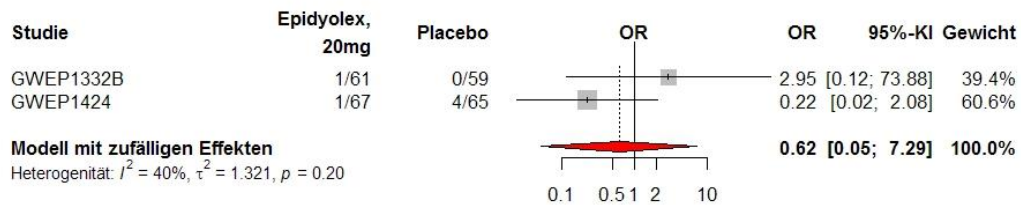


Abbildung 4-56: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

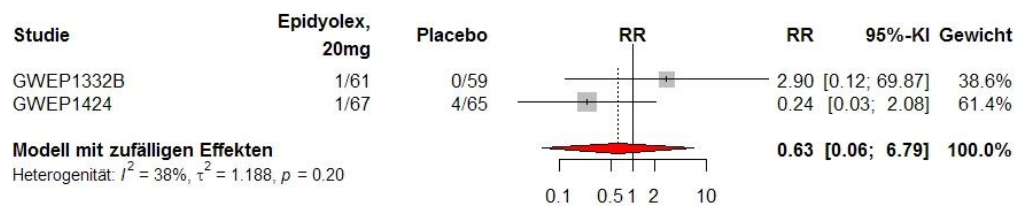


Abbildung 4-57: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

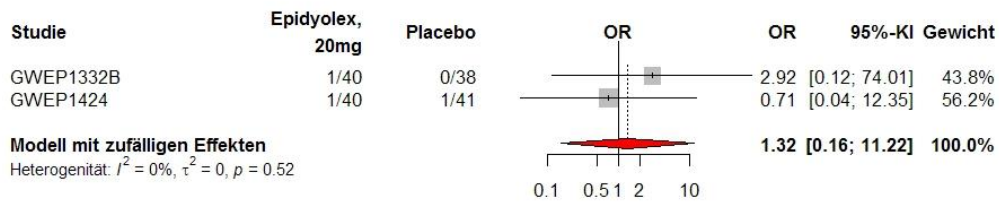
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 15

Abbildung 4-58: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 15, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

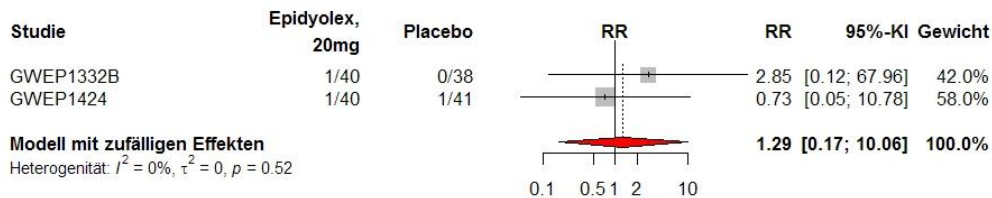


Abbildung 4-59: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 15, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

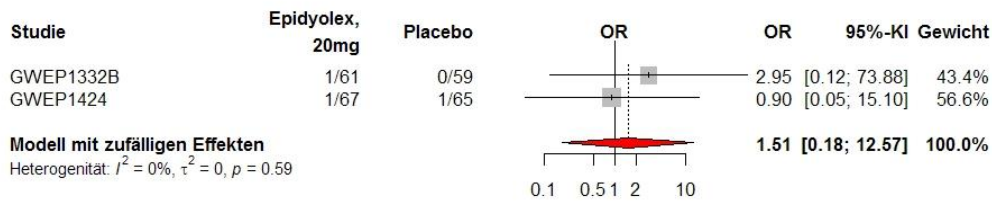


Abbildung 4-60: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 15, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

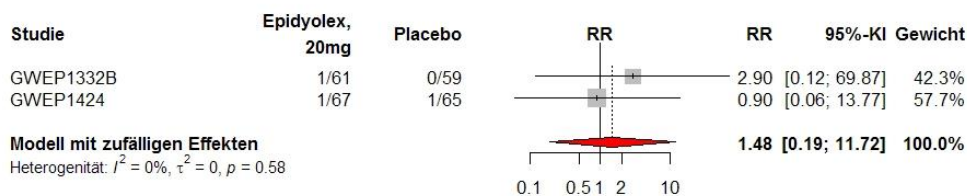


Abbildung 4-61: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 15, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

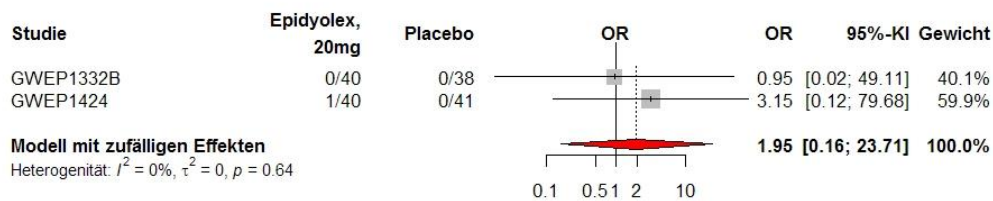
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 29

Abbildung 4-62: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 29, Epidyolex in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen Placebo, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

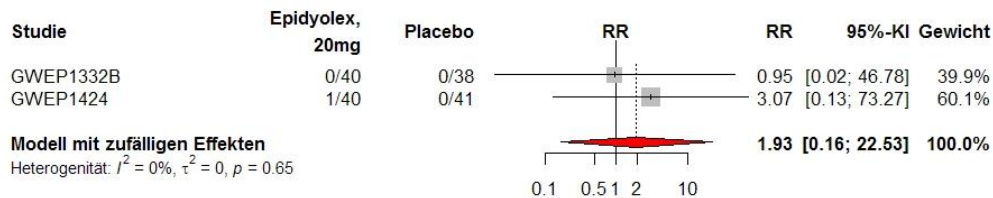


Abbildung 4-63: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 29, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

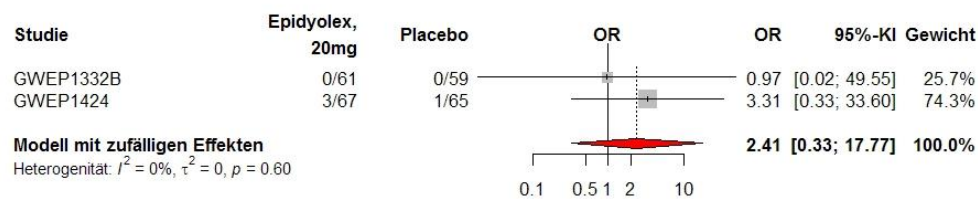


Abbildung 4-64: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 29, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

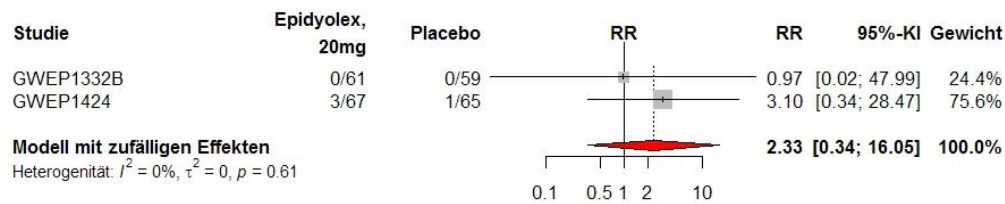


Abbildung 4-65: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 29, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 43

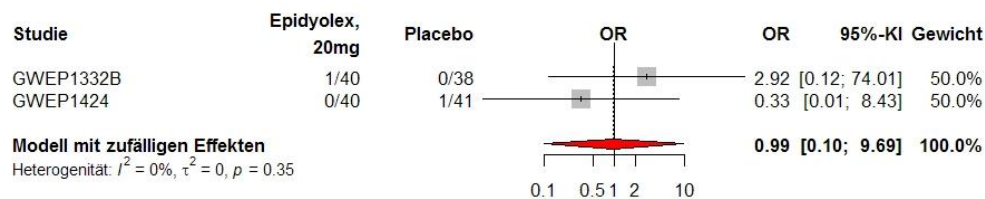


Abbildung 4-66: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 43, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

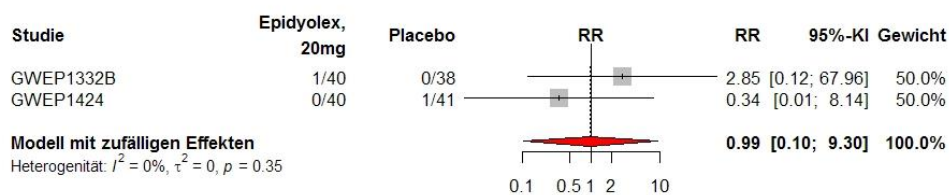


Abbildung 4-67: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 43, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

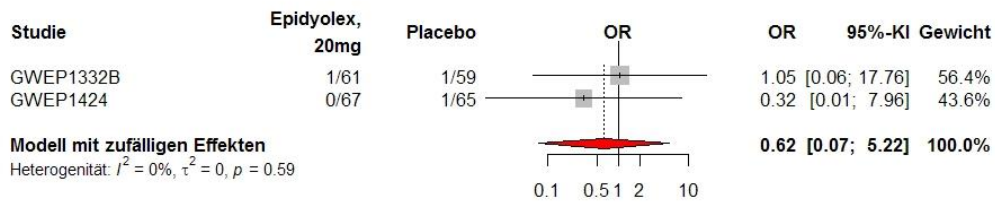


Abbildung 4-68: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 43, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

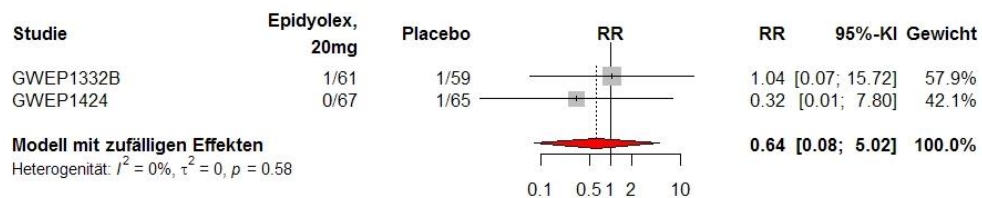


Abbildung 4-69: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 43, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

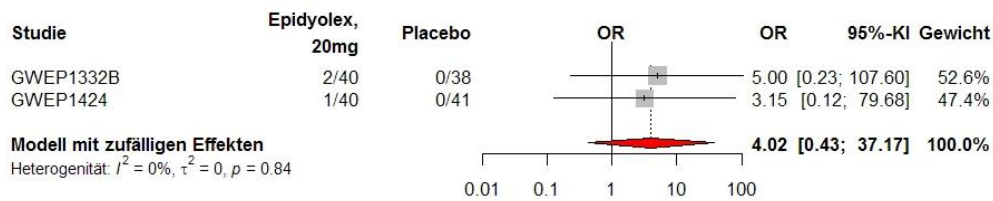
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 57

Abbildung 4-70: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 57, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

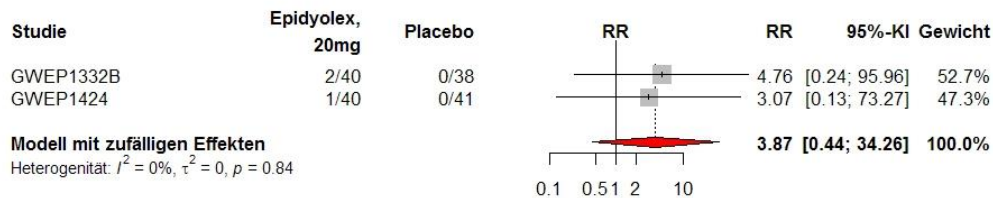


Abbildung 4-71: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 57, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

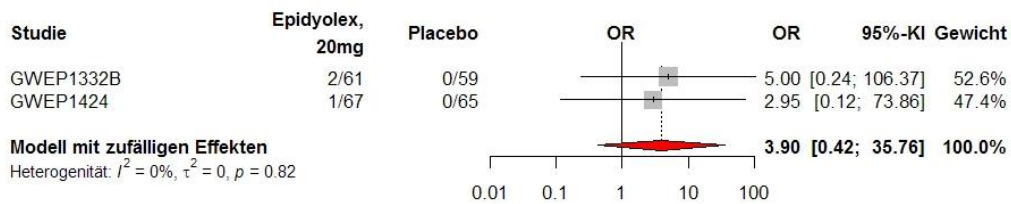


Abbildung 4-72: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 57, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

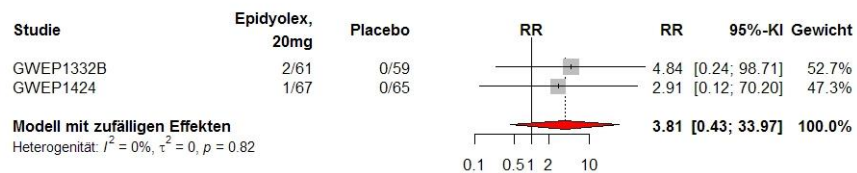


Abbildung 4-73: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 57, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

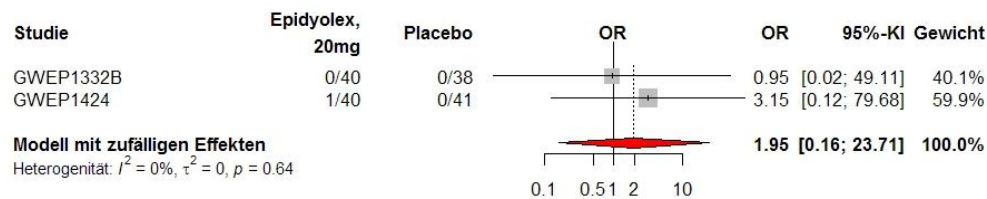
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 71

Abbildung 4-74: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 71, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

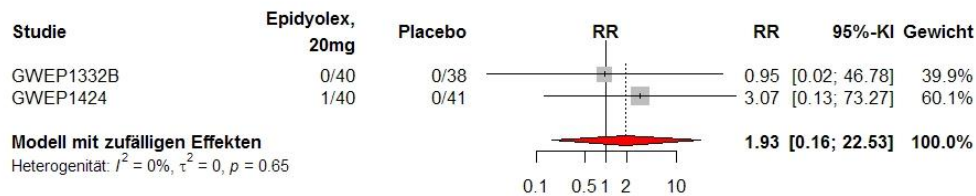


Abbildung 4-75: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 71, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

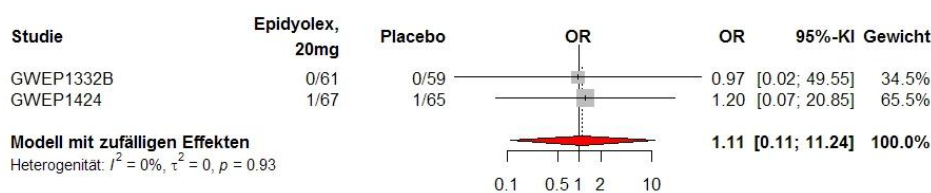


Abbildung 4-76: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 71, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

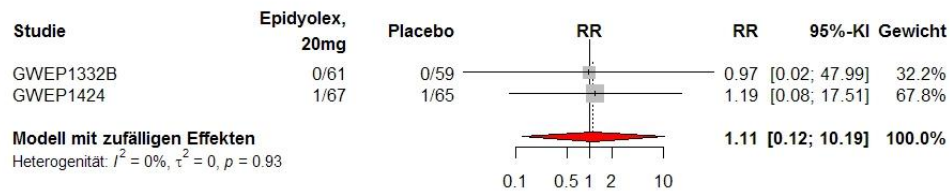


Abbildung 4-77: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Tag 71, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Behandlungsende

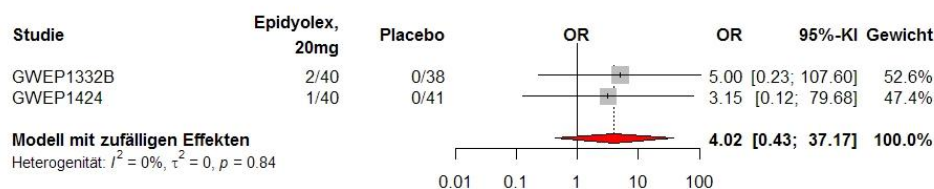


Abbildung 4-78: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

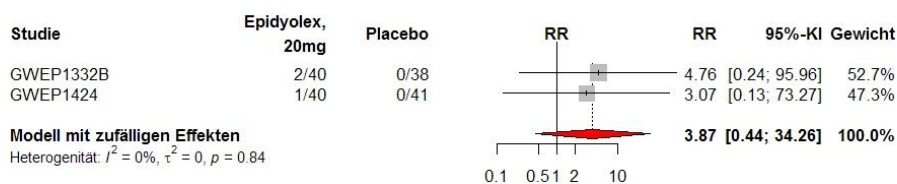


Abbildung 4-79: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

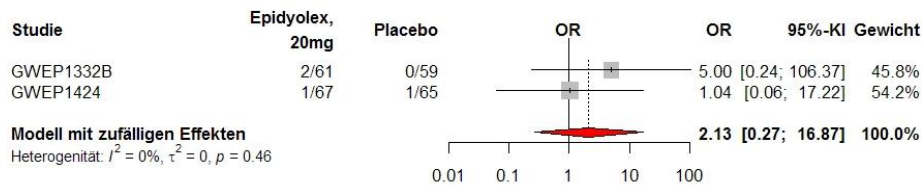


Abbildung 4-80: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

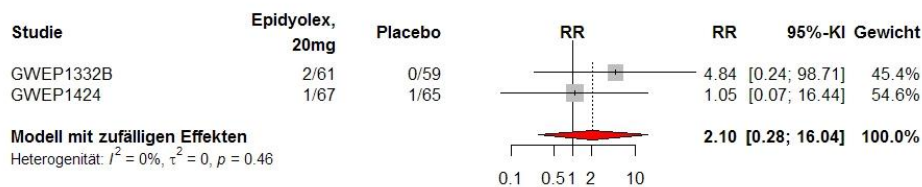


Abbildung 4-81: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen seit letzter Visite bei Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

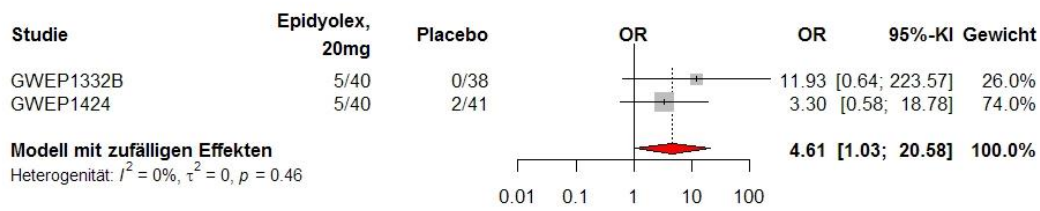
Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1

Abbildung 4-82: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

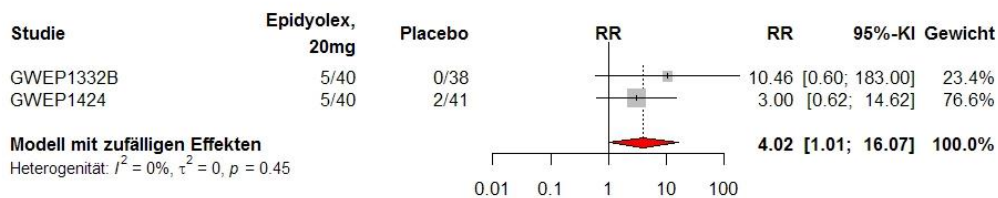


Abbildung 4-83: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).



Abbildung 4-84: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

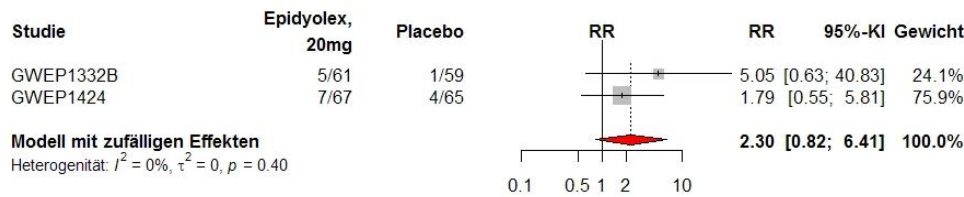


Abbildung 4-85: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, jeglicher Zeitpunkt nach Tag 1, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Epilepsiebedingte Hospitalisierungen“ zeigte sich in der in-label-Population für die meisten der betrachteten Zeiträume kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein signifikanter Unterschied zwischen Epidyolex und Placebo besteht weder bezüglich epilepsiebedingter Hospitalisierungen seit der letzten Visite bei Tag 1 (OR = 0,53; 95 %-KI: [0,06; 4,29] und RR = 0,54; 95 %-KI: [0,07; 4,06]) noch bei Tag 15 (OR = 1,32; 95 %-KI: [0,16; 11,22] und RR = 1,29; 95 %-KI: [0,17; 10,06]) noch bei Tag 29 (OR = 1,95; 95 %-KI: [0,16; 23,71] und RR = 1,93; 95 %-KI: [0,16; 22,53]) noch bei Tag 43 (OR = 0,99; 95 %-KI: [0,10; 9,69] und RR = 0,99; 95 %-KI: [0,10; 9,30]) noch bei Tag 57 (OR = 4,02; 95 %-KI: [0,43; 37,17] und RR = 3,87; 95 %-KI: [0,44; 34,26]) noch bei Tag 71 (OR = 1,95; 95 %-KI: [0,16; 23,71] und RR = 1,93; 95 %-KI: [0,16; 22,53]) noch bei Behandlungsende (OR = 4,02; 95 %-KI: [0,43; 37,17] und RR = 3,87; 95 %-KI: [0,44; 34,26]). Ein statistisch signifikanter Effekt ergab sich hingegen bezüglich der epilepsiebedingten Hospitalisierungen zu jeglichem Zeitpunkt nach Tag 1, hier beträgt die OR 4,61 (95 %-KI: [1,03; 20,58]) und das RR 4,02 (95 %-KI: [1,01; 16,07]) zuungunsten von Epidyolex. Bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen jedoch nicht signifikant (OR = 2,48; 95 %-KI: [0,81; 7,56] und RR = 2,30; 95 %-KI: [0,82; 6,41]).

Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

4.3.1.3.1.2.7 Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle

Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt "Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Endpunkt	Zeitraum	Epidyolex (GWP42003-P) 10mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 10mg/kg/Tag vs. Placebo	
		N	Median (IQR) zum Auswertungszeitpunkt	N	Median (IQR) zum Auswertungszeitpunkt	Median-Differenz [95 %-KI] nach-Hodges-Lehmann	p (Wilcoxon-Test)
Längstes Intervall ohne konvulsive Anfälle (Tage)	Behandlungszeitraum	45	22,0 (13,0; 29,0)	41	11,0 (5,0; 26,0)	8,00 [2,00; 13,00]	0,0103
Längstes Intervall ohne konvulsive Anfälle (Tage)	Erhaltungszeitraum	45	19,0 (13,0; 28,0)	41	11,0 (5,0; 25,0)	6,00 [1,00; 12,00]	0,0124
Längstes Intervall ohne jegliche Anfälle (Tage)	Behandlungszeitraum	45	17,0 (8,0; 28,0)	41	8,0 (4,0; 16,0)	7,00 [2,00; 13,00]	0,0030
Längstes Intervall ohne jegliche Anfälle (Tage)	Erhaltungszeitraum	45	16,0 (8,0; 28,0)	41	8,0 (4,0; 16,0)	6,00 [2,00; 11,00]	0,0050

IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range)
KI = Konfidenzintervall

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt "Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Endpunkt	Zeitraum	Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
		N	Median (IQR) zum Auswertungszeitpunkt	N	Median (IQR) zum Auswertungszeitpunkt	Median-Differenz [95 %-KI] nach-Hodges-Lehmann	p (Wilcoxon-Test)
Längstes Intervall ohne konvulsive Anfälle (Tage)	Behandlungszeitraum	66	17,5 (9,0; 27,0)	65	9,0 (5,0; 15,0)	7,00 [3,00; 11,00]	0,0005
Längstes Intervall ohne konvulsive Anfälle (Tage)	Erhaltungszeitraum	66	16,0 (9,0; 25,0)	65	8,0 (5,0; 12,0)	6,00 [3,00; 10,00]	0,0005
Längstes Intervall ohne jegliche Anfälle (Tage)	Behandlungszeitraum	66	12,5 (7,0; 23,0)	65	7,0 (2,0; 11,0)	6,00 [2,00; 9,00]	0,0007
Längstes Intervall	Erhaltungszeitraum	66	11,0	65	7,0	5,00	0,0007

Endpunkt	Zeitraum	Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
		N	Median (IQR) zum Auswertungszeitpunkt	N	Median (IQR) zum Auswertungszeitpunkt	Median-Differenz [95 %-KI] nach-Hodges-Lehmann	p (Wilcoxon-Test)
ohne jegliche Anfälle (Tage)	zeitraum		(7,0; 23,0)		(2,0; 11,0)	[2,00; 8,00]	
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall							

Im Behandlungszeitraum verlängerte sich in der in-Label Population die Anzahl aufeinanderfolgender Tage ohne konvulsive Anfälle im Median bei 22,0 Tagen (95 %-KI: [13,0; 29,0]) in der Epidyolex-Gruppe und bei 11,0 Tagen (95 %-KI: [5,0; 26,0]) in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 8,00 Tage (95 %-KI: [2,00; 13,00]) und ist signifikant zugunsten von Epidyolex ($p = 0,0103$).

Die Anzahl aufeinanderfolgender Tage ohne jegliche Anfälle lag im Median bei 17,0 Tagen (95 %-KI: [8,0; 28,0]) in der Epidyolex-Gruppe und bei 8,0 Tagen (95 %-KI: [4,0; 16,0]) in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 7,00 Tage (95 %-KI: [2,00; 13,00]) und ist signifikant zugunsten von Epidyolex ($p = 0,0030$).

Im Erhaltungszeitraum lag in der in-Label Population die Anzahl aufeinanderfolgender Tage ohne konvulsive Anfälle im Median bei 19,0 Tagen (95 %-KI: [13,0; 28,0]) in der Epidyolex-Gruppe und bei 11,0 Tagen (95 %-KI: [5,0; 25,0]) in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 6,00 Tage (95 %-KI: [1,00; 12,00]) und ist ebenfalls signifikant zugunsten von Epidyolex ($p = 0,0124$).

Die Anzahl aufeinanderfolgender Tage ohne jegliche Anfälle lag im Median bei 16,0 Tagen (95 %-KI: [8,0; 28,0]) in der Epidyolex-Gruppe und bei 8,0 Tagen (95 %-KI: [4,0; 16,0]) in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 6,00 Tage (95 %-KI: [2,00; 11,00]) und ist ebenfalls signifikant zugunsten von Epidyolex ($p = 0,0050$).

Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis)

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt "Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	Median (IQR) zum Auswertungszeitpunkt	N	Median (IQR) zum Auswertungszeitpunkt	Median-Differenz [95 %-KI] nach-Hodges-Lehmann	p (Wilcoxon-Test)
Längstes Intervall ohne konvulsive Anfälle (Tage) - Behandlungszeitraum					

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	Median (IQR) zum Auswertungszeitpunkt	N	Median (IQR) zum Auswertungszeitpunkt	Median-Differenz [95 %-KI] nach Hodges-Lehmann	p (Wilcoxon-Test)
40	13,0 (7,5; 35,5)	41	11,0 (5,0; 26,0)	3,00 [-2,00; 9,00]	0,1985
Längstes Intervall ohne konvulsive Anfälle (Tage) - Erhaltungszeitraum					
36	13,5 (8,0; 36,0)	41	11,0 (5,0; 25,0)	4,00 [-1,00; 10,00]	0,0968
Längstes Intervall ohne jegliche Anfälle (Tage) - Behandlungszeitraum					
40	12,0 (5,5; 17,5)	41	8,0 (4,0; 16,0)	3,00 [-1,00; 7,00]	0,1067
Längstes Intervall ohne jegliche Anfälle (Tage) - Erhaltungszeitraum					
36	12,0 (6,5; 19,0)	41	8,0 (4,0; 16,0)	4,00 [0,00; 8,00]	0,0440
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall					

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt "Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	Median (IQR) zum Auswertungszeitpunkt	N	Median (IQR) zum Auswertungszeitpunkt	Median-Differenz [95 %-KI] nach Hodges-Lehmann	p (Wilcoxon-Test)
Längstes Intervall ohne konvulsive Anfälle (Tage) - Behandlungszeitraum					
67	13,0 (6,0; 26,0)	65	9,0 (5,0; 15,0)	3,00 [0,00; 7,00]	0,0268
Längstes Intervall ohne konvulsive Anfälle (Tage) - Erhaltungszeitraum					
63	13,0 (7,0; 25,0)	65	8,0 (5,0; 12,0)	4,00 [1,00; 7,00]	0,0130
Längstes Intervall ohne jegliche Anfälle (Tage) - Behandlungszeitraum					
67	11,0 (5,0; 17,0)	65	7,0 (2,0; 11,0)	3,00 [1,00; 6,00]	0,0156
Längstes Intervall ohne jegliche Anfälle (Tage) - Erhaltungszeitraum					
63	10,0 (5,0; 18,0)	65	7,0 (2,0; 11,0)	4,00 [1,00; 6,00]	0,0046
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall					

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt "Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Placebo	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
--	---------	--

N	Median (IQR) zum Auswertungszeitpunkt	N	Median (IQR) zum Auswertungszeitpunkt	Median-Differenz [95 %-KI] nach Hodges-Lehmann	p (Wilcoxon-Test)
Längstes Intervall ohne konvulsive Anfälle (Tage) - Behandlungszeitraum					
40	18,0 (10,0; 35,0)	38	8,5 (4,0; 13,0)	10,00 [5,00; 17,00]	0,0002
Längstes Intervall ohne konvulsive Anfälle (Tage) - Erhaltungszeitraum					
37	19,0 (11,0; 29,0)	37	9,0 (4,0; 12,0)	11,00 [5,00; 17,00]	0,0001
Längstes Intervall ohne jegliche Anfälle (Tage) - Behandlungszeitraum					
40	15,0 (8,0; 27,5)	38	6,0 (3,0; 11,0)	8,00 [2,00; 13,00]	0,0018
Längstes Intervall ohne jegliche Anfälle (Tage) - Erhaltungszeitraum					
37	15,0 (8,0; 28,0)	37	6,0 (3,0; 11,0)	8,00 [3,00; 14,00]	0,0018
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall					

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt "Längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive und jegliche Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	Median (IQR) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	Median (IQR) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Median-Differenz [95 %-KI] nach Hodges-Lehmann	p (Wilcoxon-Test)
Längstes Intervall ohne konvulsive Anfälle (Tage) - Behandlungszeitraum					
61	18,0 (8,0; 33,0)	59	10,0 (5,0; 14,0)	7,00 [3,00; 13,00]	0,0006
Längstes Intervall ohne konvulsive Anfälle (Tage) - Erhaltungszeitraum					
57	18,0 (8,0; 28,0)	58	9,5 (5,0; 14,0)	8,00 [4,00; 13,00]	0,0002
Längstes Intervall ohne jegliche Anfälle (Tage) - Behandlungszeitraum					
61	13,0 (5,0; 26,0)	59	8,0 (2,0; 14,0)	5,00 [1,00; 10,00]	0,0070
Längstes Intervall ohne jegliche Anfälle (Tage) - Erhaltungszeitraum					
57	15,0 (5,0; 26,0)	58	8,0 (3,0; 13,0)	5,00 [1,00; 10,00]	0,0076
IQR = Interquartilsabstand (Interquartile Range) KI = Konfidenzintervall					

In der Studie GWEP1424 (in-Label Population) lag im Behandlungszeitraum die Anzahl aufeinanderfolgender Tage ohne konvulsive Anfälle im Median bei 13,0 Tagen (95 %-KI: [7,5; 35,5]) in der Epidyolex-Gruppe und bei 11,0 Tagen (95 %-KI: [5,0; 26,0]) in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 3,00 Tage (95 %-KI: [-2,00; 9,00]) und zeigt einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten von Epidyolex (p =

0,1985). Im Erhaltungszeitraum beträgt die Median-Differenz 4,00 Tage (95 %-KI: [-1,00; 10,00]) und zeigt ebenfalls einen numerischen, aber nicht signifikanten Vorteil zugunsten von Epidyolex ($p = 0,0968$).

Die Anzahl aufeinanderfolgender Tage ohne jegliche Anfälle im Behandlungszeitraum lag im Median bei 12,0 Tagen (95 %-KI: [5,5; 17,5]) in der Epidyolex-Gruppe und bei 8,0 Tagen (95 %-KI: [4,0; 16,0]) in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 3,00 Tage (95 %-KI: -1,00; 7,00]) und zeigt einen numerischen Vorteil zugunsten von Epidyolex ($p = 0,1067$). Im Erhaltungszeitraum beträgt die Median-Differenz 4,00 Tage (95 %-KI: 0,00; 8,00]) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Epidyolex ($p = 0,0440$).

In der Studie GWEP1332B lag sich im Behandlungszeitraum die Anzahl aufeinanderfolgender Tage ohne konvulsive Anfälle im Median bei 18,0 Tagen (95 %-KI: [10,0; 35,0]) in der Epidyolex-Gruppe und bei 8,0 Tagen (95 %-KI: [4,0; 13,0]) in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 10,00 Tage (95 %-KI: 5,00; 17,00]) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Epidyolex ($p = 0,0002$). Im Erhaltungszeitraum beträgt die Median-Differenz 11,00 Tage (95 %-KI: 5,00; 17,00]) und zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Epidyolex ($p = 0,0001$).

Die Anzahl aufeinanderfolgender Tage ohne jegliche Anfälle im Behandlungszeitraum lag im Median bei 15,0 Tagen (95 %-KI: [8,0; 27,5]) in der Epidyolex-Gruppe und bei 6,0 Tagen (95 %-KI: [3,0; 11,0]) in der Placebo-Gruppe. Die Median-Differenz nach Hodges-Lehmann zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 8,00 Tage (95 %-KI: 2,00; 13,00]) und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Epidyolex ($p = 0,0018$). Im Erhaltungszeitraum beträgt die Median-Differenz 8,00 Tage (95 %-KI: 3,00; 14,00]) und zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Epidyolex ($p = 0,0018$).

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

Für den Vergleich von Epidyolex in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen Placebo lagen Ergebnisse von zwei Studien vor. Die Ergebnisse pro Studie finden sich in Tabelle 4-88 und Tabelle 4-90 für die in-Label Population.

Da es sich um nicht-parametrische Analysen handelt und die Ergebnisse für den Median zum Auswertungszeitpunkt in den Placebo-Gruppen Unterschiede aufweisen, werden die Ergebnisse im Folgenden deskriptiv gegenübergestellt.

Im Endpunkt "längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne konvulsive Anfälle" zeigte sich für den Behandlungszeitraum in der Studie GWEP1424 eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von 3,0 Tagen (95 %-KI [-2,0; 9,0]), in der Studie GWEP1332B eine Median-Differenz von 10,0 Tagen (95 %-KI [5,0; 17,0]). Für den Erhaltungszeitraum zeigte sich in der Studie GWEP1424 eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von 4,0 Tagen (95 %-KI [-1,0; 10,0]), in der Studie GWEP1332B eine Median-Differenz von 11,0 Tagen (95 %-KI [5,0; 17,0]).

Im Endpunkt "längste Anzahl von konsekutiven Tagen ohne jegliche Anfälle" zeigte sich für den Behandlungszeitraum in der Studie GWEP1424 eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von 3,0 Tagen (95 %-KI [-1,0; 7,0]), in der Studie GWEP1332B eine Median-Differenz von 8,0 Tagen (95 %-KI [2,0; 13,0]). Für den Erhaltungszeitraum zeigte sich in der Studie GWEP1424 eine Median-Differenz nach Hodges-Lehmann von 4,0 Tagen (95 %-KI [0,0; 8,0]), in der Studie GWEP1332B eine Median-Differenz von 8,0 Tagen (95 %-KI [3,0; 14,0]).

In der Gesamtschau zeigen sich deutliche, teils signifikante, gleichgerichtete Vorteile für Epidyolex im Vergleich zu Placebo mit deutlich längeren konsekutiven Tagen ohne konvulsive wie auch ohne jegliche Anfälle. Dieses Ergebnis untermauert die Wirksamkeit in den verschiedenen Operationalisierungen des Endpunkts "Epileptische Anfälle".

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1424 wurde in den USA, Spanien, Polen, Australien und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Die Studie GWEP1332B wurde in Frankreich, Polen, den USA und dem Vereinigten Königreich durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Die Dosierung mit 20 mg/kg/Tag in der entsprechenden Behandlungsgruppe war jeweils als Zieldosis definiert. Die eingeschlossenen Patienten wurden nicht - wie es in der Fachinformation vorgesehen ist - unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos selektiert und eingeschlossen. Das heisst, dass nicht alle in die jeweilige Studie eingeschlossenen Patienten den Kriterien der Fachinformation entsprachen und nicht alle eine Dosierung oberhalb der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag benötigt hätten. Da im Nachgang nicht geklärt werden kann, welche Patienten entsprechend der Fachinformation eine Titration der Dosis über die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag bekommen hätten und da die Titration protokollkonform bei allen Patienten auf die Höchstdosis von 20

mg/kg/Tag erfolgte, nicht aber auf eine individuell zu bestimmende Dosis bis zur Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag, entspricht die Patientenpopulation nicht der in der Fachinformation definierten Zielpopulation.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität: Status epilepticus – RCT

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

Tabelle 4-92: Operationalisierung von "Morbidität: Status epilepticus"

Studie	Operationalisierung
GWEP1424 und GWEP1332B	<p>Konvulsive und nicht-konvulsive Status-epilepticus-Episoden (Anfälle, die länger als 30 Minuten dauern) wurden in der Studie über ein interaktives sprachbasiertes System (interactive voice response system, IVRS) berichtet.</p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit konvulsiven oder nicht-konvulsiven Status-epilepticus-Episoden im Behandlungszeitraum und im Erhaltungszeitraum jeweils gegenüber Baseline bestimmt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI). In den statistischen Modellen wurde der Indikator, ob der jeweilige Patient zu Baseline mindestens einen Anfall hatte, als Co-Faktor aufgenommen.</p> <p>Datenbasis jeweils: in-Label Population nach dem ITT-Prinzip. Ergänzend sind die Analysen für die gesamte Studienpopulation gezeigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis): GWEP1424 • Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis): GWEP1424 und GWEP1332B

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 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Morbidität: Status epilepticus" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft. 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. 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 „Morbidity: Status epilepticus“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt "Status epilepticus" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Konvulsiver Status epilepticus - Behandlungszeitraum									
45	2 (4,4)	2 (4,4)	41	2 (4,9)	4 (9,8)	0,45 [0,07; 2,84]	n.b.	-0,04 [-0,27; 0,19] ^a	0,3102
Konvulsiver Status epilepticus - Erhaltungszeitraum									
45	2 (4,4)	2 (4,4)	41	2 (4,9)	3 (7,3)	0,73 [0,10; 5,38]	n.b.	-0,02 [-0,27; 0,24] ^a	0,5777
Nicht-konvulsiver Status epilepticus - Behandlungszeitraum									
45	5 (11,1)	3 (6,7)	41	4 (9,8)	2 (4,9)	1,79 [0,11; 29,44]	n.b.	0,01 [-0,32; 0,34] ^a	0,7811
Nicht-konvulsiver Status epilepticus - Erhaltungszeitraum									
45	5 (11,1)	3 (6,7)	41	4 (9,8)	2 (4,9)	1,79 [0,11; 29,44]	n.b.	0,01 [-0,32; 0,34] ^a	0,7811
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren									
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests n.b. = nicht berechenbar									

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Status epilepticus“ aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)	Placebo	Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo
------------------------	---------	------------------------------------

N	Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Konvulsiver Status epilepticus - Behandlungszeitraum									
66	4 (6,1)	3 (4,5)	65	4 (6,2)	8 (12,3)	0,33 [0,08; 1,32]	n.b.	-0,07 [-0,24; 0,10] ^a	0,0948
Konvulsiver Status epilepticus - Erhaltungszeitraum									
66	4 (6,1)	2 (3,0)	65	4 (6,2)	6 (9,2)	0,28 [0,05; 1,51]	n.b.	-0,05 [-0,24; 0,14] ^a	0,1133
Nicht-konvulsiver Status epilepticus - Behandlungszeitraum									
66	7 (10,6)	3 (4,5)	65	5 (7,7)	2 (3,1)	1,57 [0,12; 20,43]	n.b.	0,01 [-0,25; 0,27] ^a	0,6817
Nicht-konvulsiver Status epilepticus - Erhaltungszeitraum									
66	7 (10,6)	3 (4,5)	65	5 (7,7)	2 (3,1)	1,57 [0,12; 20,43]	n.b.	0,01 [-0,25; 0,27] ^a	0,6817
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren									
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests n.b. = nicht berechenbar									

Im gesamten Behandlungszeitraum trat bei zwei Patienten (4,4 %) in der Epidyolex-Gruppe und bei vier Patienten (9,8 %) in der Placebo-Gruppe ein konvulsiver Status epilepticus auf. Im Erhaltungszeitraum erlitten zwei Patienten mit Epidyolex (4,4 %) und drei Patienten mit Placebo (7,3 %) einen konvulsiven Status epilepticus. In der Baseline-Periode hatte sich sowohl bei zwei Patienten der Epidyolex-Gruppe (4,4 %) als auch bei zwei Patienten der Placebo-Gruppe (4,9 %) ein konvulsiver Status epilepticus ereignet. Für die Veränderung im Behandlungszeitraum gegenüber Baseline beträgt die OR 0,45 (95 %-KI: [0,07; 2,84]) zugunsten von Epidyolex, für die Veränderung im Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline 0,73 (95 %-KI: [0,10; 5,38]).

Nicht-konvulsive Status-epilepticus-Episoden traten im gesamten Behandlungszeitraum sowie im Erhaltungszeitraum bei drei Patienten der Epidyolex- (6,7 %) und zwei Patienten der Placebo-Gruppe (4,9 %) auf. In der Baseline-Periode hatten fünf Patienten der Epidyolex- (11,1 %) und vier Patienten der Placebo-Gruppe (9,8 %) einen nicht-konvulsiven Status epilepticus erlitten. Die OR beträgt 1,79 (95 %-KI: [0,11; 29,44]) für beide Zeiträume.

Für die Veränderungen zwischen Baseline und Behandlungs- bzw. Erhaltungszeitraum lassen sich keine RR berechnen. Keines der Ergebnisse der Analyse konvulsiver oder nicht-konvulsiver Status-epilepticus-Episoden ist statistisch signifikant.

Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis)

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt "Status epilepticus" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Konvulsiver Status epilepticus - Behandlungszeitraum									
40	4 (10,0)	5 (12,5)	41	2 (4,9)	4 (9,8)	0,93 [0,18; 4,85]	n.b.	-0,02 [-0,23; 0,20] ^a	0,7767
Konvulsiver Status epilepticus - Erhaltungszeitraum									
36	4 (11,1)	5 (13,9)	41	2 (4,9)	3 (7,3)	1,57 [0,26; 9,40]	n.b.	0,02 [-0,31; 0,35] ^a	0,3900
Nicht-konvulsiver Status epilepticus - Behandlungszeitraum									
40	4 (10,0)	2 (5,0)	41	4 (9,8)	2 (4,9)	n.b.	0,65 [0,10; 4,30] ^a	-0,00 [-0,40; 0,39] ^a	0,8593
Nicht-konvulsiver Status epilepticus - Erhaltungszeitraum									
36	4 (11,1)	2 (5,6)	41	4 (9,8)	2 (4,9)	n.b.	0,65 [0,10; 4,39] ^a	-0,00 [-0,40; 0,40] ^a	0,9481
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren									
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests n.b. = nicht berechenbar									

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt "Status epilepticus" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Konvulsiver Status epilepticus - Behandlungszeitraum									
67	6 (9,0)	9 (13,4)	65	4 (6,2)	8 (12,3)	0,95 [0,31; 2,96]	n.b.	-0,01 [-0,14; 0,12] ^a	0,9458
Konvulsiver Status epilepticus - Erhaltungszeitraum									
63	6 (9,5)	8 (12,7)	65	4 (6,2)	6 (9,2)	1,23 [0,36; 4,20]	n.b.	0,00 [-0,12; 0,12] ^a	0,6178
Nicht-konvulsiver Status epilepticus - Behandlungszeitraum									

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
67	6 (9,0)	6 (9,0)	65	5 (7,7)	2 (3,1)	3,97 [0,57; 27,86]	n.b.	0,06 [-0,19; 0,31] ^a	0,1626
Nicht-convulsiver Status epilepticus - Erhaltungszeitraum									
63	6 (9,5)	6 (9,5)	65	5 (7,7)	2 (3,1)	4,07 [0,59; 28,22]	n.b.	0,06 [-0,19; 0,31] ^a	0,1350
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren									
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests n.b. = nicht berechenbar									

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt "Status epilepticus" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %- KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Konvulsiver Status epilepticus - Behandlungszeitraum									
40	0 (0,0)	1 (2,5)	38	1 (2,6)	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,03 [-0,35; 0,40] ^a	0,3173
Konvulsiver Status epilepticus - Erhaltungszeitraum									
40	0 (0,0)	1 (2,5)	38	1 (2,6)	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,03 [-0,35; 0,40] ^a	0,3173
Nicht-convulsiver Status epilepticus - Behandlungszeitraum									
40	1 (2,5)	1 (2,5)	38	2 (5,3)	1 (2,6)	1,00 [0,04; 25,52]	n.b.	0,02 [-0,35; 0,39] ^a	1,0000
Nicht-convulsiver Status epilepticus - Erhaltungszeitraum									
40	1 (2,5)	1 (2,5)	38	2 (5,3)	1 (2,6)	1,00 [0,04; 25,52]	n.b.	0,02 [-0,35; 0,39] ^a	1,0000
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren									
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests n.b. = nicht berechenbar									

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt "Status epilepticus" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis bei Baseline n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %- KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Konvulsiver Status epilepticus - Behandlungszeitraum									
61	0 (0,0)	1 (1,6)	59	1 (1,7)	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,02 [-0,28; 0,32] ^a	0,3070
Konvulsiver Status epilepticus - Erhaltungszeitraum									
60	0 (0,0)	1 (1,7)	59	1 (1,7)	0 (0,0)	n.b.	n.b.	0,02 [-0,28; 0,32] ^a	0,3070
Nicht-konvulsiver Status epilepticus - Behandlungszeitraum									
61	2 (3,3)	2 (3,3)	59	3 (5,1)	2 (3,4)	0,98 [0,10; 9,61]	n.b.	0,02 [-0,25; 0,29] ^a	0,9955
Nicht-konvulsiver Status epilepticus - Erhaltungszeitraum									
60	2 (3,3)	2 (3,3)	59	3 (5,1)	2 (3,4)	0,98 [0,10; 9,61]	n.b.	0,02 [-0,25; 0,29] ^a	0,9955
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren									
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests n.b. = nicht berechenbar									

In der Studie GWEP1424 (in-Label Population) trat im gesamten Behandlungszeitraum bei fünf Patienten (12,5 %) in der Epidyolex-Gruppe und bei vier Patienten (9,8 %) in der Placebo-Gruppe ein konvulsiver Status epilepticus auf. Im Erhaltungszeitraum erlitten fünf Patienten mit Epidyolex (13,9 %) und drei Patienten mit Placebo (7,3 %) einen konvulsiven Status epilepticus. In der Baseline-Periode hatte sich bei vier Patienten der Epidyolex-Gruppe (10,0 bzw. 11,1 %) und bei zwei Patienten der Placebo-Gruppe (4,9 %) ein konvulsiver Status epilepticus ereignet. Für die Veränderung im Behandlungszeitraum gegenüber Baseline beträgt die OR 0,93 (95 %-KI: [0,18; 4,85]), für die Veränderung im Erhaltungszeitraum gegenüber Baseline 1,57 (95 %-KI: [0,26; 9,40]).

Nicht-konvulsive Status-epilepticus-Episoden traten im gesamten Behandlungszeitraum sowie im Erhaltungszeitraum bei zwei Patienten der Epidyolex- (5,0 % bzw. 5,6 %) und zwei Patienten der Placebo-Gruppe (4,9 %) auf. In der Baseline-Periode hatten vier Patienten der Epidyolex- (10,0 bzw. 11,1 %) und vier Patienten der Placebo-Gruppe (9,8 %) einen nicht-konvulsiven Status epilepticus erlitten. Die RR beträgt 0,65 (95 %-KI: [0,10; 4,30]) für den Behandlungszeitraum und 0,65 (95 %-KI: [0,10; 4,39]) für den Erhaltungszeitraum.

Für die Veränderungen zwischen Baseline und Behandlungs- bzw. Erhaltungszeitraum lassen sich für den konvulsiven Status epilepticus keine RR berechnen, für den nicht-konvulsiven Status epilepticus keine OR. Keines der Ergebnisse der Analyse konvulsiver oder nicht-konvulsiver Status-epilepticus-Episoden ist statistisch signifikant.

In der Studie GWEP1332B (in-Label Population) traten im gesamten Behandlungszeitraum bei einem Patienten (2,5 %) in der Epidyolex-Gruppe und keinem Patienten (0 %) in der Placebo-Gruppe ein konvulsiver Status epilepticus auf. Im Erhaltungszeitraum erlitt ein Patient mit Epidyolex (2,5 %) und kein Patient mit Placebo (0 %) einen konvulsiven Status epilepticus. In der Baseline-Periode hatte sich bei keinem Patienten der Epidyolex-Gruppe (0 %) und bei einem Patienten der Placebo-Gruppe (2,6 %) ein konvulsiver Status epilepticus ereignet.

Nicht-konvulsive Status-epilepticus-Episoden traten im gesamten Behandlungszeitraum sowie im Erhaltungszeitraum bei einem Patienten der Epidyolex- (2,5 %) und ebenfalls bei einem Patienten der Placebo-Gruppe (2,6 %) auf. In der Baseline-Periode hatten ein Patient der Epidyolex- (2,5 %) und zwei Patienten der Placebo-Gruppe (5,3 %) einen nicht-konvulsiven Status epilepticus erlitten. Die OR beträgt 1,00 (95 %-KI: [0,04; 25,52]) für beide Zeiträume.

Für die Veränderungen zwischen Baseline und Behandlungs- bzw. Erhaltungszeitraum lässt sich weder für den konvulsiven Status epilepticus noch für den nicht-konvulsiven Status epilepticus ein RR berechnen. Für die Veränderungen zwischen Baseline und Behandlungs- bzw. Erhaltungszeitraum lässt sich für den konvulsiven Status epilepticus keine OR berechnen. Keines der Ergebnisse der Analyse konvulsiver oder nicht-konvulsiver Status-epilepticus-Episoden ist statistisch signifikant.

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

Für den Endpunkt „Status epilepticus“ wurde eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich von Epidyolex in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen Placebo unter Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt, jeweils für die Odds Ratios (OR) und die relativen Risiken (RR). Aufgrund der geringen Fallzahl konvulsiver und nicht-konvulsiver Status-epilepticus-Episoden waren in der Meta-Analyse die OR und die RR zumeist nicht schätzbar.

Konvulsiver Status epilepticus

OR und RR nicht schätzbar.

Nicht-konvulsiver Status epilepticus

- Behandlungszeitraum, in-Label Population: OR und RR nicht schätzbar.
- Behandlungszeitraum, gesamte Studienpopulation: RR nicht schätzbar

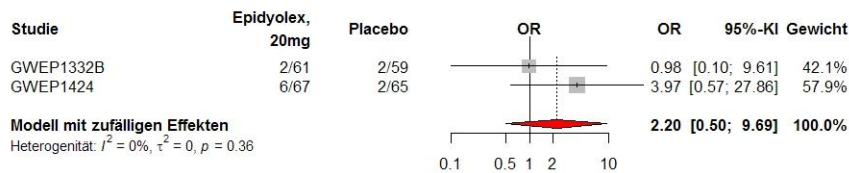


Abbildung 4-86: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Nicht-konvulsiver Status epilepticus, Behandlungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

- Erhaltungszeitraum, in-Label Population: OR und RR nicht schätzbar.
- Erhaltungszeitraum, gesamte Studienpopulation: RR nicht schätzbar

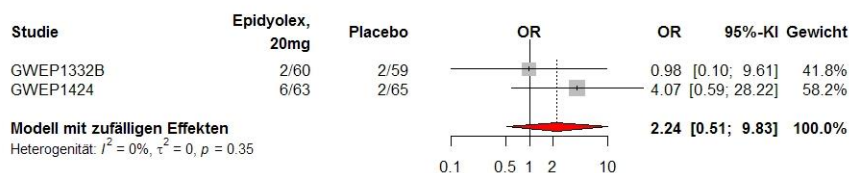


Abbildung 4-87: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Nicht-konvulsiver Status epilepticus, Erhaltungszeitraum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

In der Meta-Analyse für den Endpunkt „Status epilepticus“ war eine Abschätzung des RR nicht möglich; eine OR ließ sich lediglich für nicht-konvulsive Status-epilepticus-Episoden in der gesamten Studienpopulation ermitteln. Dabei zeigten sich weder für den Behandlungszeitraum noch den Erhaltungszeitraum statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen; die OR beträgt 2,20 (95 %-KI: [0,50; 9,69]) für den Behandlungszeitraum und 2,24 (95 %-KI: [0,51; 9,83]) für den Erhaltungszeitraum.

Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1332B wurde in Frankreich, Polen, den USA und dem Vereinigten Königreich durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Die Studie GWEP1332B wurde in Frankreich, Polen, den USA und dem Vereinigten Königreich durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Die Dosierung mit 20 mg/kg/Tag in der entsprechenden Behandlungsgruppe war jeweils als Zieldosis definiert. Die eingeschlossenen Patienten wurden nicht - wie es in der Fachinformation vorgesehen ist - unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos selektiert und eingeschlossen. Das heisst, dass nicht alle in die jeweilige Studie eingeschlossenen Patienten den Kriterien der Fachinformation entsprachen und nicht alle eine Dosierung oberhalb der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10mg/kg/Tag benötigt hätten. Da im Nachgang nicht geklärt werden kann, welche Patienten entsprechend der Fachinformation eine Titration der Dosis über die empfohlene Erhaltungsdosis von 10mg/kg/Tag bekommen hätten und da die Titration protokollkonform bei allen Patienten auf die Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag erfolgte, nicht aber auf eine individuell zu bestimmende Dosis bis zur Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag, entspricht die Patientenpopulation nicht der in der Fachinformation definierten Zielpopulation.

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

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

Tabelle 4-100: Operationalisierung von "Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung"

Studie	Operationalisierung
GWEP1424 und GWEP1332B	<p>Der <u>globale Betreuer-Eindruck der Veränderung</u> (Caregiver Global Impression of Change, CGIC) gegenüber Baseline wurde anhand einer 7-teiligen Skala bestimmt, wobei niedrige Werte eine Verbesserung des Gesundheitszustandes bedeuten (1 = „sehr stark verbessert“, 7 = „sehr stark verschlechtert“; 4 = „keine Veränderung“). Der Wert wurde am Therapieende und am Ende des Studienzeitraums erhoben. Fehlende Werte am Ende des Studienzeitraums wurden durch den letzten verfügbaren Wert ersetzt (last observation carried forward/LOCF)</p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurde der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) des globalen Betreuer-Eindrucks der Veränderung im Verlauf der Behandlung gegenüber Baseline ermittelt. Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz) nach Hedges' g, jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI).</p> <p>Zudem wurden für jede Behandlungsgruppe die Zahl und der Anteil der Patienten ermittelt, deren Gesamtzustand sich gegenüber Baseline leicht, stark oder sehr stark verbessert hat. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95 %-KI.</p> <p>Der <u>globale Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle</u> (Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration, CGICSD) gegenüber Baseline wurde anhand der folgenden Frage an den Betreuer des Patienten beurteilt: „Bitte bewerten Sie die durchschnittliche Dauer der Anfälle des Patienten seit Beginn der Behandlung (Vergleich des aktuellen Zustands mit dem Zustand vor der Behandlung) – ist die durchschnittliche Dauer der Anfälle zurückgegangen, gleich geblieben oder angestiegen?“ Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle wurde erhoben für die Anfalltypen Absencen, atonische Anfälle, klonische Anfälle, partielle Anfälle (zählbar), myoklonische Anfälle, partielle Anfälle (andere), tonische Anfälle und tonisch-klonische Anfälle.</p> <p>Die Veränderung der Anfallsdauer wurde mittels ordinaler logistischer Regression analysiert. Altersgruppe (2–5, 6–12 und 13–18 Jahre) wurde als Kovariate und die Behandlungsgruppe als Faktor im Modell genutzt. Pro Anfallstyp wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens einen Anfall des jeweiligen Typs zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie berichtet haben. Angegeben wird die OR mit 95 %-KI sowie der p-Wert nach Wald.</p> <p>Datenbasis jeweils: in-Label Population nach dem ITT-Prinzip. Ergänzend sind die Analysen für die gesamte Studienpopulation gezeigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis): GWEP1424 • Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis): GWEP1424 und GWEP1332B

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 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein a priori definierter SAP vor. 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 „Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.4.1 Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline

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.

Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende					
42	2,64 (0,17)	41	3,46 (0,16)	-0,82 [-1,28; -0,36] 0,0007	-0,77 [-1,22; -0,32]
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF)					
45	2,60 (0,16)	41	3,46 (0,17)	-0,85 [-1,31; -0,40] 0,0004	-0,80 [-1,24; -0,36]
LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g LOCF = Last Observation Carried Forward					

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende					
63	2,81 (0,14)	64	3,52 (0,14)	-0,71 [-1,09; -0,33] 0,0004	-0,65 [-1,00; -0,29]
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF)					
66	2,78 (0,14)	65	3,53 (0,14)	-0,74 [-1,12; -0,36] 0,0002	-0,68 [-1,03; -0,32]
LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean)					

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g LOCF = Last Observation Carried Forward					

Sowohl am Therapieende als auch am Ende des Studienzeitraums war der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung gegenüber Baseline für die Patienten in der Epidyolex-Gruppe statistisch signifikant besser als in der Placebo-Gruppe ($p = 0,0007$ bzw. $p = 0,0004$). Die SMD nach Hedges' g beträgt $-0,77$ (95 %-KI: $[-1,22; -0,32]$) bzw. $-0,80$ (95 %-KI: $[-1,24; -0,36]$) zugunsten von Epidyolex am Therapieende bzw. am Ende des Studienzeitraums.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende							
42	31 (73,8)	41	17 (41,5)	4,50 [1,69; 11,99]	1,74 [1,16; 2,62]	0,33 [0,13; 0,52]	0,0023
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
45	33 (73,3)	41	17 (41,5)	4,50 [1,72; 11,78]	1,74 [1,16; 2,61]	0,33 [0,13; 0,52]	0,0020
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests LOCF = Last Observation Carried Forward n.b. = nicht berechenbar							

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende							
61	41 (67,2)	64	27 (42,2)	n.b.	1,59 [1,14; 2,23] ^a	0,25 [0,08; 0,42] ^a	0,0088

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
64	43 (67,2)	65	27 (41,5)	n.b.	1,62 [1,16; 2,26] ^a	0,26 [0,09; 0,42] ^a	0,0063
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests LOCF = Last Observation Carried Forward n.b. = nicht berechenbar							

Am Therapieende war der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung bei 73,2 % der Patienten in der Epidyolex-Gruppe und bei 41,5 % in der Placebo-Gruppe gegenüber Baseline verbessert. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0081$) zugunsten von Epidyolex, das RR beträgt 1,76 (95 %-KI: [1,17; 2,65]).

Am Ende des Studienzeitraums wurde bei 72,7 % der Patienten in der Epidyolex-Gruppe und bei 41,5 % in der Placebo-Gruppe eine Verbesserung des globalen Betreuer-Eindrucks der Veränderung festgestellt. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0071$) zugunsten von Epidyolex mit einem RR von 1,75 (95 %-KI: [1,17; 2,63]).

Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis)

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende					
37	2,81 (0,21)	41	3,47 (0,19)	-0,66 [-1,22; -0,11] 0,0197	-0,54 [-0,99; -0,08]
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF)					
39	2,80 (0,20)	41	3,47 (0,19)	-0,67 [-1,21; -0,13] 0,0160	-0,55 [-0,99; -0,10]
LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall					

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g LOCF = Last Observation Carried Forward					

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende					
64	3,16 (0,15)	64	3,55 (0,15)	-0,39 [-0,81; 0,03] 0,0697	-0,32 [-0,67; 0,03]
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF)					
66	3,15 (0,15)	65	3,55 (0,15)	-0,40 [-0,81; 0,01] 0,0560	-0,34 [-0,68; 0,01]
LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g LOCF = Last Observation Carried Forward					

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende					
37	3,02 (0,21)	36	3,58 (0,21)	-0,56 [-1,15; 0,03] 0,0642	-0,44 [-0,90; 0,03]
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF)					
39	3,07	37	3,61	-0,54	-0,42

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
	(0,20)		(0,21)	[-1,11; 0,04] 0,0680	[-0,88; 0,03]
LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g LOCF = Last Observation Carried Forward					

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende					
57	3,10 (0,17)	57	3,53 (0,17)	-0,44 [-0,91; 0,04] 0,0714	-0,34 [-0,71; 0,03]
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF)					
60	3,12 (0,16)	58	3,55 (0,17)	-0,43 [-0,89; 0,03] 0,0696	-0,34 [-0,70; 0,03]
LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g LOCF = Last Observation Carried Forward					

In der Studie GWEP1424 war in der in-Label Population der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung gegenüber Baseline sowohl am Therapieende als auch am Ende des Studienzeitraums in der Epidyolex-Gruppe statistisch signifikant besser als in der Placebo-Gruppe ($p = 0,0197$ bzw. $p = 0,0160$). Die SMD nach Hedges' g beträgt $-0,54$ (95 %-KI: $[-0,99; -0,08]$) am Therapieende und $-0,55$ (95 %-KI: $[-0,99; -0,10]$) am Ende des Studienzeitraums.

In der Studie GWEP1332B ergaben sich numerische Vorteile zugunsten von Epidyolex beim globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung gegenüber Baseline, sowohl am Therapieende

als auch am Ende des Studienzeitraums ($p = 0,0642$ bzw. $0,0680$). Die SMD nach Hedges' g beträgt $-0,44$ (95 %-KI: $[-0,90; 0,03]$ am Therapieende und $-0,42$ (95 %-KI: $[-0,88; 0,03]$) am Ende des Studienzeitraums.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende							
37	28 (75,7)	41	17 (41,5)	4,95 [1,76; 13,94]	1,75 [1,18; 2,61]	0,34 [0,14; 0,54]	0,0021
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
39	30 (76,9)	41	17 (41,5)	5,42 [1,94; 15,15]	1,79 [1,21; 2,67]	0,35 [0,16; 0,55]	0,0010
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests LOCF = Last Observation Carried Forward							

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende							
64	38 (59,4)	64	27 (42,2)	1,97 [0,96; 4,04]	1,38 [0,98; 1,96]	0,16 [-0,01; 0,33]	0,0654
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
66	40 (60,6)	65	27 (41,5)	2,14 [1,05; 4,35]	1,43 [1,01; 2,02]	0,18 [0,01; 0,34]	0,0371
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests LOCF = Last Observation Carried Forward							

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende							
37	24 (64,9)	36	11 (30,6)	4,38 [1,54; 12,48]	1,91 [1,11; 3,27]	0,31 [0,10; 0,52]	0,0052
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
39	24 (61,5)	37	11 (29,7)	3,74 [1,37; 10,20]	1,85 [1,06; 3,22]	0,29 [0,08; 0,50]	0,0096
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests LOCF = Last Observation Carried Forward							

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt "Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende							
57	36 (63,2)	57	20 (35,1)	3,30 [1,51; 7,22]	1,81 [1,22; 2,68]	0,28 [0,11; 0,46]	0,0027
Verbesserung im globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF)							
60	37 (61,7)	58	20 (34,5)	3,13 [1,46; 6,71]	1,78 [1,19; 2,66]	0,27 [0,10; 0,44]	0,0034
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests LOCF = Last Observation Carried Forward							

In der Studie GWEP1424 war in der in-Label Population der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende bei 75,7 % der Patienten in der Epidyolex-Gruppe und bei 41,5 % in der Placebo-Gruppe gegenüber Baseline verbessert. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0021$) zugunsten von Epidyolex, die OR beträgt 4,95 (95 %-KI: [1,76; 13,94]), das RR 1,75 (95 %-KI: [1,18; 2,61]). Am Ende des Studienzeitraums wurde bei 76,9 % der Patienten in der Epidyolex-Gruppe und bei 41,5 % in der Placebo-Gruppe eine

Verbesserung des globalen Betreuerindrucks der Veränderung festgestellt. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0010$) zugunsten von Epidyolex mit einer OR von 5,42 (95 %-KI: [1,94; 15,15]) und einem RR von 1,79 (95 %-KI: [1,21; 2,67]).

In der Studie GWEP1332B war der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung ebenfalls bei einem signifikant höheren Anteil an Patienten in der Epidyolex-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe verbessert. Am Therapieende war bei 64,9 % der Patienten in der Epidyolex-Gruppe und 30,6 % in der Placebo-Gruppe der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung gegenüber Baseline verbessert. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0052$); die OR beträgt 4,38 (95 %-KI: [1,54; 12,48]), das RR 1,91 (95 %-KI: [1,11; 3,27]). Am Ende des Studienzeitraums war bei 61,5 % der Patienten in der Epidyolex-Gruppe und 29,7 % in der Placebo-Gruppe der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung gegenüber Baseline verbessert. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,0096$); die OR beträgt 3,74 (95 %-KI: [1,37; 10,20]), das RR 1,85 (95 %-KI: [1,06; 3,22]).

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

Für den Endpunkt „Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung“ wurde für die verschiedenen Erfassungszeiträume (am Therapieende und am Ende des Studienzeitraums, jeweils gegenüber Baseline) eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich von Epidyolex in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen Placebo für die SMD durchgeführt, unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten sowie eines Modells mit zufälligen Effekten.

Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende

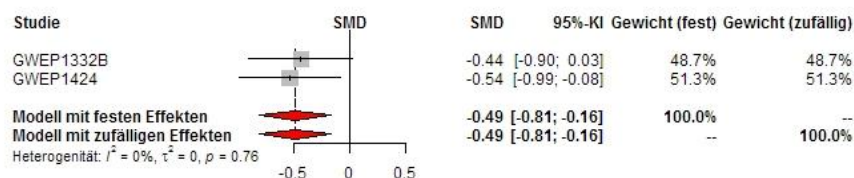


Abbildung 4-88: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Globaler Betreuer-Eindruck der

Veränderung am Therapieende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

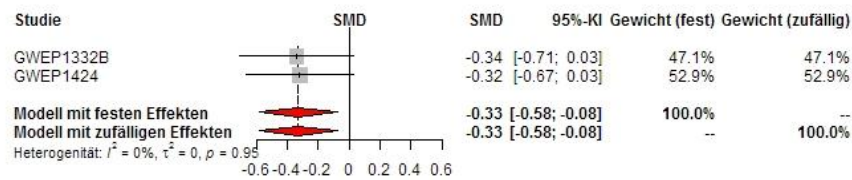


Abbildung 4-89: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF)

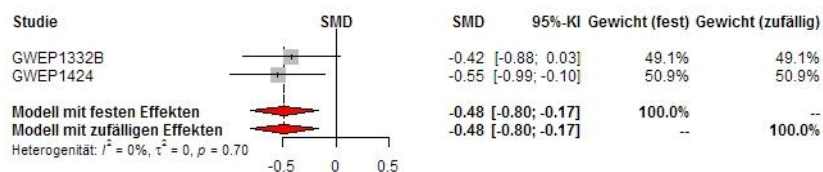


Abbildung 4-90: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

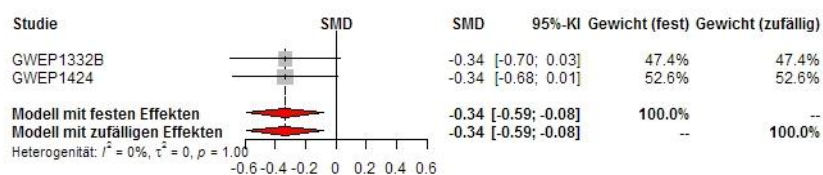


Abbildung 4-91: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung am Ende des Studienzeitraums (LOCF), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

In der Meta-Analyse für den globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung am Therapieende gegenüber Baseline zeigte sich für die in-label-Population ein statistisch signifikanter, aber klinisch nicht relevanter Vorteil zugunsten von Epidyolex mit einer SMD von $-0,49$ (95 %-KI: $[-0,81; -0,16]$), sowohl mit dem Modell mit festen Effekten als auch dem Modell mit zufälligen Effekten. Auch am Ende des Studienzeitraums zeigte sich gegenüber Baseline ein statistisch signifikanter, aber klinisch nicht relevanter Vorteil zugunsten von Epidyolex mit einer SMD von $-0,48$ (95 %-KI: $[-0,80; -0,17]$).

Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor.

4.3.1.3.1.4.2 Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle***Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)***

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Endpunkt	N Epidyolex (GWP42003-P)	N Placebo	OR [95 %-KI]	p (Wald)
Absencen	8	11	>999,999 [<0,001; >999,999]	0,9378
Atonische Anfälle	4	8	9,821 [0,560; 172,211]	0,118
Klonische Anfälle	9	8	>999,999 [<0,001; >999,999]	0,9391
Partielle Anfälle (zählbar)	9	15	1,370 [0,258; 7,263]	0,7114
Myoklonische Anfälle	17	19	4,297 [1,050; 17,593]	0,0426
Partielle Anfälle (andere)	0	3	n.b.	n.b.
Tonische Anfälle	12	8	0,913 [0,143; 5,823]	0,9234
Tonisch-klonische Anfälle	37	35	2,600 [1,023; 6,610]	0,0447
Die Veränderung der Anfallsdauer wurde mittels ordinaler logistischer Regression analysiert. Altersgruppe (2 – 5, 6 – 12 und 13 – 18 Jahre) wurde als Kovariate und die Behandlungsgruppe als Faktor im Modell genutzt. Pro Anfallstyp wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens einen Anfall des jeweiligen Typs zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie berichtet haben.				
OR = Odds Ratio KI = Konfidenzintervall n.b. = nicht berechenbar				

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Endpunkt	N Epidyolex (GWP42003-P)	N Placebo	OR [95 %-KI]	p (Wald)
Absencen	18	17	7,497 [1,375; 40,884]	0,0199
Atonische Anfälle	5	11	2,791 [0,302; 25,767]	0,3655
Klonische Anfälle	17	15	4,210 [0,851; 20,843]	0,0781
Partielle Anfälle (zählbar)	15	22	0,778 [0,203; 2,989]	0,715
Myoklonische Anfälle	24	29	2,499 [0,828; 7,544]	0,1041
Partielle Anfälle (andere)	4	6	1,000 [0,077; 13,037]	1
Tonische Anfälle	20	19	1,964 [0,540; 7,148]	0,3058
Tonisch-klonische Anfälle	50	50	3,417 [1,524; 7,666]	0,0029
Die Veränderung der Anfallsdauer wurde mittels ordinaler logistischer Regression analysiert. Altersgruppe (2-5, 6-12 und 13-18 Jahre) wurde als Kovariate und die Behandlungsgruppe als Faktor im Modell genutzt. Pro Anfallstyp wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens einen Anfall des jeweiligen Typs zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie berichtet haben.				
OR = Odds Ratio KI = Konfidenzintervall n.b. = nicht berechenbar				

Beim globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle ergaben sich für die Anfallstypen „myoklonische Anfälle“ und „tonisch-klonische Anfälle“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Epidyolex. Für myoklonische Anfälle beträgt die Odds Ratio (OR) 4,297 (95 %-KI: [1,050; 17,593]; $p = 0,0426$), für tonisch-klonische Anfälle 2,600 (95 %-KI: [1,023; 6,610]; $p = 0,0447$). Für die anderen Anfallstypen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis)

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Endpunkt	N Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	N Placebo	OR [95 %-KI]	p (Wald)
Absencen	17	11	>999,999 [$<0,001$; >999,999]	0,949
Atonische Anfälle	6	8	3,156 [0,315; 31,588]	0,328
Klonische Anfälle	10	8	>999,999 [$<0,001$; >999,999]	0,935
Partielle Anfälle (zählbar)	8	15	4,854 [0,697; 33,786]	0,1105
Myoklonische Anfälle	14	19	7,013 [1,492; 32,974]	0,0137
Partielle Anfälle (andere)	3	3	7,143 [0,170; 300,431]	0,3027
Tonische Anfälle	12	8	2,056 [0,324; 13,059]	0,4446
Tonisch-klonische Anfälle	29	35	4,083 [1,420; 11,744]	0,009

Die Veränderung der Anfallsdauer wurde mittels ordinaler logistischer Regression analysiert. Altersgruppe (2–5, 6-12 und 13-18 Jahre) wurde als Kovariate und die Behandlungsgruppe als Faktor im Modell genutzt. Pro Anfallstyp wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens einen Anfall des jeweiligen Typs zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie berichtet haben.

OR = Odds Ratio
KI = Konfidenzintervall
n.b. = nicht berechenbar

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Endpunkt	N Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	N Placebo	OR [95 %-KI]	p (Wald)
Absencen	29	17	2,616 [0,796; 8,591]	0,113
Atonische Anfälle	9	11	0,776 [0,120; 5,020]	0,7905
Klonische Anfälle	15	15	4,571 [0,941; 22,203]	0,0595
Partielle Anfälle (zählbar)	14	22	1,643 [0,433; 6,238]	0,466

Endpunkt	N Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	N Placebo	OR [95 %-KI]	p (Wald)
Myoklonische Anfälle	21	29	2,383 [0,733; 7,754]	0,149
Partielle Anfälle (andere)	7	6	0,831 [0,100; 6,928]	0,8645
Tonische Anfälle	19	19	1,599 [0,466; 5,479]	0,4553
Tonisch-klonische Anfälle	50	50	1,636 [0,761; 3,515]	0,2074
Die Veränderung der Anfallsdauer wurde mittels ordinaler logistischer Regression analysiert. Altersgruppe (2 – 5, 6 – 12 und 13 – 18 Jahre) wurde als Kovariate und die Behandlungsgruppe als Faktor im Modell genutzt. Pro Anfallstyp wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens einen Anfall des jeweiligen Typs zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie berichtet haben.				
OR = Odds Ratio KI = Konfidenzintervall n.b. = nicht berechenbar				

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Endpunkt	N Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	N Placebo	OR [95 %-KI]	p (Wald)
Absencen	9	11	0,212 [0,015; 3,025]	0,2525
Atonische Anfälle	1	6	2,303 [0,029; 182,753]	0,7086
Klonische Anfälle	7	5	1,615 [0,125; 20,880]	0,7134
Partielle Anfälle (zählbar)	7	6	1,875 [0,188; 18,688]	0,592
Myoklonische Anfälle	9	14	3,762 [0,535; 26,452]	0,183
Partielle Anfälle (andere)	2	3	1 [1,000; 1,000]	n.b.
Tonische Anfälle	9	7	6,758 [0,545; 83,777]	0,1368
Tonisch-klonische Anfälle	33	27	4,27 [1,220; 14,948]	0,0232
Die Veränderung der Anfallsdauer wurde mittels ordinaler logistischer Regression analysiert. Altersgruppe (2 – 5, 6 – 12 und 13 – 18 Jahre) wurde als Kovariate und die Behandlungsgruppe als Faktor im Modell genutzt. Pro Anfallstyp wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens einen Anfalls des jeweiligen Typs zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie berichtet haben.				
OR = Odds Ratio KI = Konfidenzintervall n.b. = nicht berechenbar				

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt "Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Endpunkt	N Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	N Placebo	OR [95 %-KI]	p (Wald)
Absencen	16	19	0,607 [0,141; 2,616]	0,5028
Atonische Anfälle	3	7	7,437 [0,270; 204,957]	0,2357
Klonische Anfälle	11	7	1,249 [0,148; 10,568]	0,8384
Partielle Anfälle (zählbar)	12	13	6,006 [0,835; 43,210]	0,075

Endpunkt	N Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	N Placebo	OR [95 %-KI]	p (Wald)
Myoklonische Anfälle	14	18	2,888 [0,576; 14,467]	0,1971
Partielle Anfälle (andere)	3	5	1 [<0,001; >999,999]	1
Tonische Anfälle	12	15	3,404 [0,521; 22,227]	0,2007
Tonisch-klonische Anfälle	49	41	2,478 [0,943; 6,514]	0,0657
Die Veränderung der Anfallsdauer wurde mittels ordinaler logistischer Regression analysiert. Altersgruppe (2 – 5, 6 – 12 und 13 – 18 Jahre) wurde als Kovariate und die Behandlungsgruppe als Faktor im Modell genutzt. Pro Anfallstyp wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens einen Anfalls des jeweiligen Typs zu einem beliebigen Zeitpunkt in der Studie berichtet haben.				
OR = Odds Ratio KI = Konfidenzintervall n.b. = nicht berechenbar				

In der Studie GWEP1424 ergaben sich in der in-Label Population beim globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle für tonisch-klonische Anfälle statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Epidyolex ($p = 0,009$), die OR beträgt 4,083 (95 %-KI: [1,420; 11,744]). Für die anderen Anfallstypen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch in der Studie GWEP1332B ergaben sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Epidyolex beim globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer tonisch-klonischer Anfälle ($p = 0,0232$), die OR betrug 4,27 (95 %-KI: [1,220; 14,948]). Für die anderen Anfallstypen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

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

Für den Endpunkt „Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle“ wurde für jeden Anfallstyp eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich von für die Odds Ratios durchgeführt, unter Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten.

Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer von Absenzen, Behandlungsende

In der Meta-Analyse der in-Label Population ist das OR nicht schätzbar.

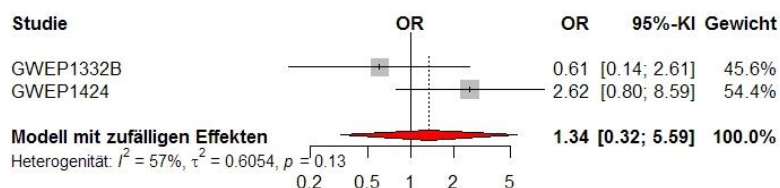


Abbildung 4-92: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer von Absencen, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer atonischer Anfälle, Behandlungsende

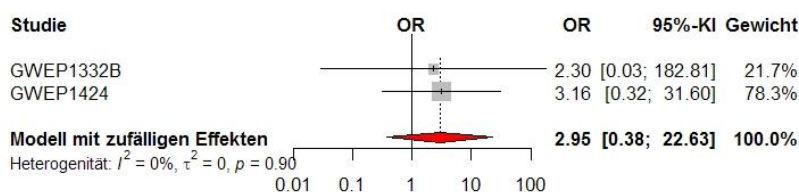


Abbildung 4-93: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer atonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

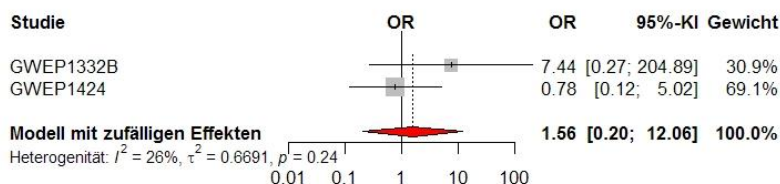


Abbildung 4-94: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer atonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer klonischer Anfälle, Behandlungsende

In der Meta-Analyse der in-Label Population ist das OR nicht schätzbar.

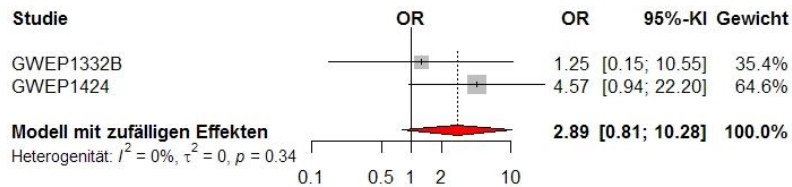


Abbildung 4-95: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer klonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer zählbarer partieller Anfälle, Behandlungsende

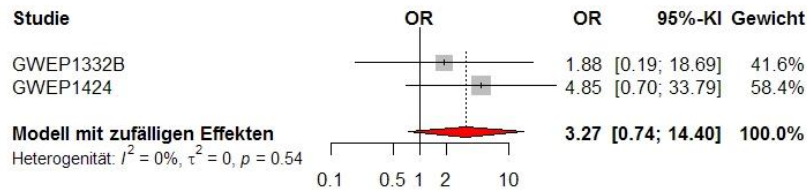


Abbildung 4-96: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer zählbarer partieller Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

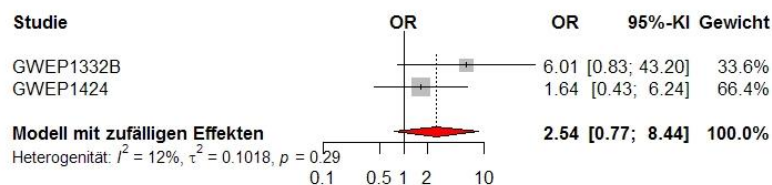


Abbildung 4-97: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer zählbarer partieller Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer myoklonischer Anfälle, Behandlungsende

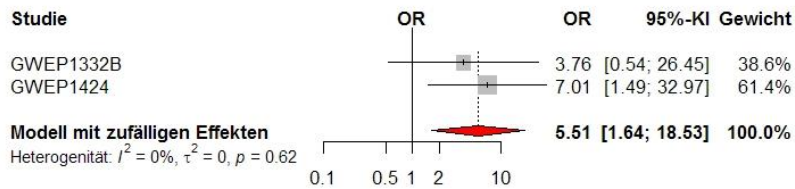


Abbildung 4-98: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer myoklonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

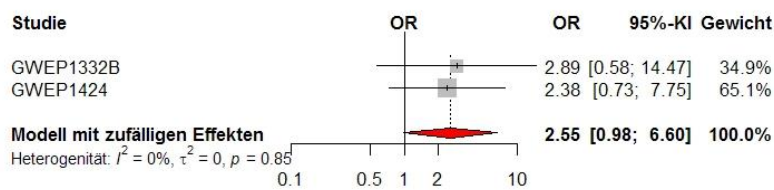


Abbildung 4-99: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer myoklonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer anderer partieller Anfälle, Behandlungsende

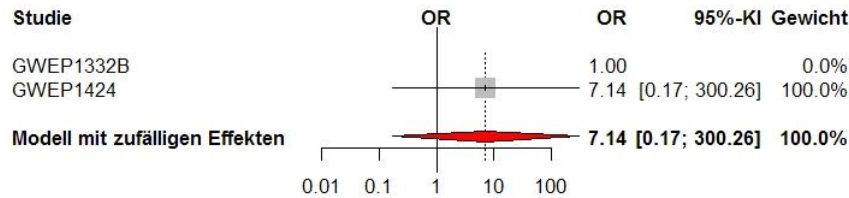


Abbildung 4-100: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer anderer partieller Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Die Heterogenität kann nicht bewertet werden.

In der Meta-Analyse der gesamten Studienpopulation ist das OR nicht schätzbar.

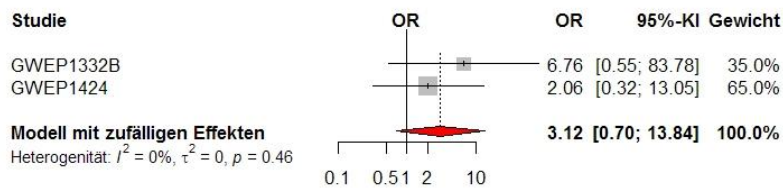
Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer tonischer Anfälle, Behandlungsende

Abbildung 4-101: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer tonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

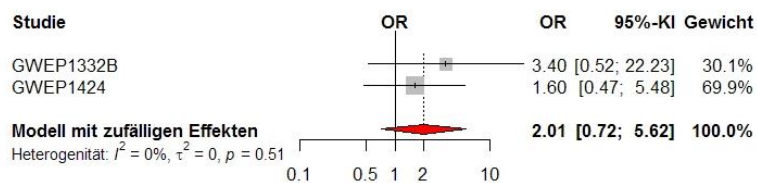


Abbildung 4-102: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer tonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer tonisch-klonischer Anfälle, Behandlungsende

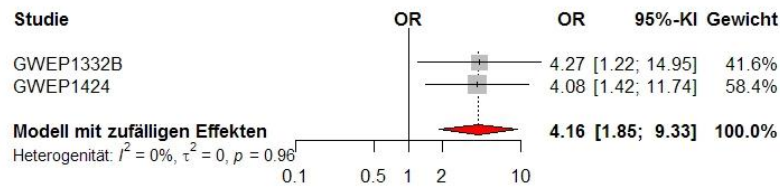


Abbildung 4-103: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer tonisch-klonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

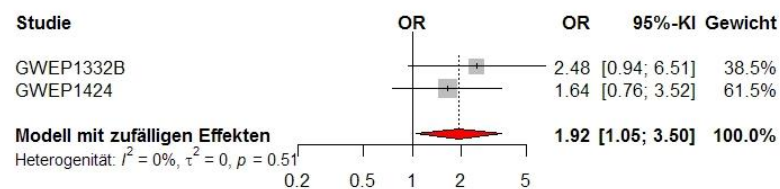


Abbildung 4-104: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer tonisch-klonischer Anfälle, Behandlungsende, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

In der Meta-Analyse zeigte sich für den globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer myoklonischer und tonisch-klonischer Anfälle in der in-Label Population jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex. Bei den myoklonischen Anfällen betrug die OR 5,51 (95 %-KI: [1,64; 18,53]; Abbildung 4-98), bei den tonisch-klonischen Anfällen 4,16 (95 %-KI: [1,85; 9,33]; Abbildung 4-103). Es liegt jeweils kein Hinweis auf Heterogenität vor.

Für die anderen Anfallstypen zeigten sich – sofern die OR schätzbar war – numerische, aber statistisch nicht signifikante Vorteile für Epidyolex beim globalen Betreuer-Eindruck der Veränderung der Dauer der Anfälle, bei nicht bedeutsamer Heterogenität.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1424 wurde in den USA, Spanien, Polen, Australien und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Die Studie GWEP1332B wurde in Frankreich, Polen, den USA und dem Vereinigten Königreich durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Die Dosierung mit 20 mg/kg/Tag in der entsprechenden Behandlungsgruppe war jeweils als Zieldosis definiert. Die eingeschlossenen Patienten wurden nicht - wie es in der Fachinformation vorgesehen ist - unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos selektiert und eingeschlossen. Das heisst, dass nicht alle in die jeweilige Studie eingeschlossenen Patienten den Kriterien der Fachinformation entsprachen und nicht alle eine Dosierung oberhalb der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag benötigt hätten. Da im Nachgang nicht geklärt werden kann, welche Patienten entsprechend der Fachinformation eine Titration der Dosis über die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag bekommen hätten und da die Titration protokollkonform bei allen Patienten auf die Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag erfolgte, nicht aber auf eine individuell zu bestimmende Dosis bis zur Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag, entspricht die Patientenpopulation nicht der in der Fachinformation definierten Zielpopulation.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE) – RCT

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

Tabelle 4-120: Operationalisierung von "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie"

Studie	Operationalisierung
GWEP1424 und GWEP1332B	<p>Der Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire, QOLCE) besteht aus sechzehn Subskalen (physische Einschränkungen, Energie/Müdigkeit, Aufmerksamkeit/Konzentration, Gedächtnis, Sprache, andere kognitive Fähigkeiten, Depression, Angst, Kontrolle/Hilflosigkeit, Selbstwertgefühl, soziale Interaktionen, soziale Aktivitäten, Stigma, Verhalten, allgemeine Gesundheit, Lebensqualität) und einem Gesamtscore. Höhere Werte bedeuten einen besseren Zustand. Für jede Behandlungsgruppe wurde die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) des QOLCE-Scores (Subskalen und gesamt) am Therapieende gegenüber Baseline berechnet. Die Analysen erfolgten mit Baseline als Kovariate.</p> <p>Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz) nach Hedges' g, jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI).</p> <p>Datenbasis jeweils: in-Label Population nach dem ITT-Prinzip. Ergänzend sind die Analysen für die gesamte Studienpopulation gezeigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis): GWEP1424 • Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis): GWEP1424 und GWEP1332B

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 4-121: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. 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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
QOLCE Subskala: Physische Einschränkungen - Therapieende							
41	19,1 (12,6)	-0,66 (1,77)	38	21,3 (14,9)	-2,03 (1,77)	1,38 [-3,55; 6,30] 0,5791	0,12 [-0,32; 0,57]
QOLCE Subskala: Energie/Müdigkeit - Therapieende							
42	55,7 (18,6)	1,49 (3,46)	39	57,4 (18,1)	1,66 (3,47)	-0,17 [-9,74; 9,40] 0,9716	-0,01 [-0,44; 0,43]
QOLCE Subskala: Aufmerksamkeit/Konzentration - Therapieende							
36	26,8 (20,6)	6,39 (3,12)	31	29,2 (20,7)	2,76 (3,29)	3,63 [-5,23; 12,50] 0,4156	0,20 [-0,28; 0,68]
QOLCE Subskala: Gedächtnis - Therapieende							
19	56,6 (22,7)	-3,10 (4,46)	20	48,0 (25,3)	-2,02 (4,39)	-1,08 [-13,25; 11,09] 0,8582	-0,06 [-0,68; 0,57]
QOLCE Subskala: Sprache - Therapieende							
31	28,4 (19,7)	9,48 (3,81)	22	35,6 (24,0)	3,84 (4,46)	5,64 [-5,91; 17,18] 0,3312	0,27 [-0,28; 0,82]
QOLCE Subskala: Andere kognitive Fähigkeiten - Therapieende							
29	22,8 (18,0)	10,47 (3,62)	24	26,0 (18,7)	-0,44 (4,08)	10,91 [0,32; 21,50] 0,0438	0,56 [0,01; 1,11]
QOLCE Subskala: Depression - Therapieende							

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
26	76,6 (16,4)	5,48 (2,96)	28	82,7 (11,8)	-3,05 (2,83)	8,53 [0,49; 16,57] 0,0379	0,57 [0,03; 1,12]
QOLCE Subskala: Angst - Therapieende							
25	80,1 (13,4)	0,14 (1,83)	20	81,2 (13,5)	-2,54 (2,09)	2,68 [-2,77; 8,13] 0,3261	0,29 [-0,30; 0,88]
QOLCE Subskala: Kontrolle/Hilflosigkeit - Therapieende							
24	67,8 (18,8)	2,88 (3,34)	20	66,5 (19,9)	2,75 (3,78)	0,13 [-9,86; 10,12] 0,9788	0,01 [-0,59; 0,60]
QOLCE Subskala: Selbstwertgefühl - Therapieende							
24	69,5 (17,8)	5,70 (3,45)	18	79,1 (15,5)	0,08 (4,10)	5,61 [-4,97; 16,20] 0,2896	0,33 [-0,29; 0,94]
QOLCE Subskala: Soziale Interaktionen - Therapieende							
32	46,2 (29,3)	3,99 (6,15)	27	30,9 (27,5)	8,50 (6,59)	-4,52 [-22,43; 13,40] 0,6155	-0,13 [-0,64; 0,38]
QOLCE Subskala: Soziale Aktivitäten - Therapieende							
36	19,1 (21,6)	15,45 (4,56)	36	16,1 (16,1)	8,22 (4,46)	7,23 [-5,37; 19,82] 0,2563	0,27 [-0,20; 0,73]
QOLCE Subskala: Stigma - Therapieende							
30	48,3 (36,5)	14,91 (7,49)	30	42,5 (31,6)	4,91 (7,32)	10,00 [-10,78; 30,79] 0,3391	0,25 [-0,26; 0,75]
QOLCE Subskala: Verhalten - Therapieende							
37	50,3 (11,2)	4,32 (1,86)	32	53,0 (15,7)	0,12 (1,95)	4,20 [-1,09; 9,48] 0,1174	0,38 [-0,10; 0,86]
QOLCE Subskala: Allgemeine Gesundheit - Therapieende							
42	35,7 (28,2)	13,17 (4,75)	41	26,2 (24,3)	10,83 (4,62)	2,34 [-10,69; 15,37] 0,7216	0,08 [-0,35; 0,51]
QOLCE Subskala: Lebensqualität - Therapieende							
42	53,0 (27,7)	6,81 (4,36)	41	42,1 (28,7)	3,74 (4,25)	3,06 [-8,90; 15,03] 0,6120	0,11 [-0,32; 0,54]
QOLCE: Gesamt-Lebensqualität - Therapieende							
38	45,1 (13,6)	7,43 (1,94)	29	43,9 (11,2)	3,52 (2,14)	3,91 [-1,76; 9,58] 0,1731	0,34 [-0,15; 0,82]
QOLCE = Quality of Life in Childhood Epilepsy (Fragebogen zur Lebensqualität in kindlicher Epilepsie) MW = Mittelwert SD = Standardabweichung							

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
QOLCE Subskala: Physische Einschränkungen - Therapieende							
57	18,4 (12,2)	0,57 (1,54)	57	21,9 (15,2)	-0,77 (1,52)	1,34 [-2,87; 5,54] 0,5298	0,12 [-0,25; 0,48]
QOLCE Subskala: Energie/Müdigkeit - Therapieende							
63	54,6 (18,3)	0,56 (2,53)	62	56,5 (19,0)	1,54 (2,54)	-0,98 [-7,95; 5,99] 0,7807	-0,05 [-0,40; 0,30]
QOLCE Subskala: Aufmerksamkeit/Konzentration - Therapieende							
55	27,8 (21,0)	6,14 (2,48)	51	26,3 (20,5)	4,15 (2,55)	1,98 [-4,96; 8,92] 0,5722	0,11 [-0,27; 0,49]
QOLCE Subskala: Gedächtnis - Therapieende							
30	52,0 (27,2)	0,93 (3,96)	31	43,4 (25,8)	1,88 (3,79)	-0,95 [-11,59; 9,69] 0,8590	-0,05 [-0,55; 0,46]
QOLCE Subskala: Sprache - Therapieende							
44	28,0 (19,6)	7,62 (2,80)	35	32,3 (24,3)	3,95 (3,06)	3,67 [-4,48; 11,81] 0,3726	0,20 [-0,24; 0,65]
QOLCE Subskala: Andere kognitive Fähigkeiten - Therapieende							
40	25,2 (19,9)	7,46 (3,15)	40	23,2 (20,2)	2,63 (3,20)	4,83 [-3,86; 13,53] 0,2717	0,25 [-0,19; 0,69]
QOLCE Subskala: Depression - Therapieende							
42	74,9 (15,6)	3,56 (2,07)	45	82,8 (10,5)	-2,85 (2,00)	6,41 [0,80; 12,03] 0,0257	0,48 [0,06; 0,91]

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
QOLCE Subskala: Angst - Therapieende							
32	76,0 (15,1)	1,03 (2,02)	34	79,3 (13,9)	-1,57 (1,93)	2,60 [-2,90; 8,10] 0,3482	0,23 [-0,25; 0,71]
QOLCE Subskala: Kontrolle/Hilflosigkeit - Therapieende							
32	65,2 (18,9)	1,38 (2,70)	33	67,4 (17,1)	0,80 (2,64)	0,59 [-6,85; 8,03] 0,8747	0,04 [-0,45; 0,53]
QOLCE Subskala: Selbstwertgefühl - Therapieende							
29	69,3 (18,7)	3,38 (3,16)	32	79,1 (15,5)	-0,16 (3,01)	3,54 [-4,85; 11,93] 0,4019	0,21 [-0,29; 0,72]
QOLCE Subskala: Soziale Interaktionen - Therapieende							
50	40,0 (30,0)	5,33 (4,55)	45	30,1 (26,1)	5,62 (4,82)	-0,28 [-13,34; 12,77] 0,9657	-0,01 [-0,41; 0,39]
QOLCE Subskala: Soziale Aktivitäten - Therapieende							
56	17,5 (20,6)	13,47 (3,43)	56	15,6 (16,5)	4,72 (3,42)	8,75 [-0,75; 18,26] 0,0706	0,34 [-0,03; 0,72]
QOLCE Subskala: Stigma - Therapieende							
49	51,0 (35,7)	10,42 (5,36)	50	43,0 (30,7)	3,38 (5,31)	7,04 [-7,81; 21,88] 0,3490	0,19 [-0,21; 0,58]
QOLCE Subskala: Verhalten - Therapieende							
55	50,6 (12,8)	3,11 (1,38)	53	52,2 (13,6)	-0,60 (1,40)	3,71 [-0,13; 7,55] 0,0583	0,37 [-0,01; 0,75]
QOLCE Subskala: Allgemeine Gesundheit - Therapieende							
63	30,6 (28,9)	10,63 (3,66)	64	27,7 (24,8)	7,69 (3,59)	2,94 [-7,06; 12,95] 0,5615	0,10 [-0,25; 0,45]
QOLCE Subskala: Lebensqualität - Therapieende							
63	44,0 (27,9)	9,13 (3,39)	64	44,1 (27,0)	1,48 (3,33)	7,64 [-1,63; 16,91] 0,1052	0,29 [-0,06; 0,64]
QOLCE: Gesamt-Lebensqualität - Therapieende							
57	42,9 (13,8)	6,78 (1,39)	49	43,2 (11,1)	2,75 (1,49)	4,03 [0,03; 8,02] 0,0481	0,39 [0,00; 0,77]
QOLCE = Quality of Life in Childhood Epilepsy (Fragebogen zur Lebensqualität in kindlicher Epilepsie) MW = Mittelwert SD = Standardabweichung LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall							

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

Für die Veränderung der Gesamt-Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) zeigte sich in der in-Label Population am Therapieende gegenüber Baseline kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, da auch in Subskalen mit statistischer Signifikanz in keinem Fall die 95 %-Konfidenzintervalle für die SMD nach Hedges' g außerhalb der Grenzen für die Relevanz (−0,2 bis 0,2) liegen.

Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis)

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
QOLCE Subskala: Physische Einschränkungen - Therapieende							
29	20,0 (10,3)	3,71 (2,09)	38	21,3 (14,9)	−1,79 (1,81)	5,50 [0,01; 10,98] 0,0494	0,49 [−0,00; 0,98]
QOLCE Subskala: Energie/Müdigkeit - Therapieende							
35	53,2 (16,7)	−2,91 (3,73)	39	57,4 (18,1)	2,44 (3,39)	−5,35 [−15,25; 4,54] 0,2844	−0,25 [−0,71; 0,21]
QOLCE Subskala: Aufmerksamkeit/Konzentration - Therapieende							
31	29,0 (20,9)	0,31 (3,58)	31	29,2 (20,7)	2,18 (3,42)	−1,87 [−11,49; 7,75] 0,6984	−0,10 [−0,60; 0,40]
QOLCE Subskala: Gedächtnis - Therapieende							
18	51,4 (28,2)	5,38 (5,00)	20	48,0 (25,3)	−2,63 (4,51)	8,00 [−4,77; 20,78] 0,2113	0,41 [−0,24; 1,05]
QOLCE Subskala: Sprache - Therapieende							
26	30,9 (21,0)	2,73 (3,41)	22	35,6 (24,0)	3,60 (3,48)	−0,87 [−10,32; 8,57] 0,8529	−0,05 [−0,62; 0,51]
QOLCE Subskala: Andere kognitive Fähigkeiten - Therapieende							
30	20,7 (21,7)	8,06 (3,82)	24	26,0 (18,7)	−0,65 (4,25)	8,72 [−2,21; 19,65]	0,43 [−0,11; 0,98]

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
						0,1155	
QOLCE Subskala: Depression - Therapieende							
26	82,3 (10,1)	-4,09 (2,28)	28	82,7 (11,8)	-2,34 (2,15)	-1,75 [-7,88; 4,38] 0,5684	-0,15 [-0,69; 0,38]
QOLCE Subskala: Angst - Therapieende							
17	76,0 (16,9)	0,51 (3,36)	20	81,2 (13,5)	-1,10 (3,15)	1,62 [-7,31; 10,54] 0,7150	0,12 [-0,53; 0,77]
QOLCE Subskala: Kontrolle/Hilflosigkeit - Therapieende							
19	65,9 (18,8)	0,89 (3,56)	20	66,5 (19,9)	4,52 (3,54)	-3,63 [-13,55; 6,30] 0,4630	-0,23 [-0,86; 0,40]
QOLCE Subskala: Selbstwertgefühl - Therapieende							
19	73,7 (19,7)	-8,14 (3,19)	18	79,1 (15,5)	4,13 (3,28)	-12,27 [-21,20; -3,33] 0,0086	-0,90 [-1,58; -0,22]
QOLCE Subskala: Soziale Interaktionen - Therapieende							
28	31,4 (29,4)	6,14 (5,15)	27	30,9 (27,5)	8,42 (4,77)	-2,28 [-16,05; 11,50] 0,7414	-0,09 [-0,62; 0,44]
QOLCE Subskala: Soziale Aktivitäten - Therapieende							
33	22,9 (23,4)	6,62 (4,33)	36	16,1 (16,1)	6,60 (3,95)	0,02 [-11,61; 11,65] 0,9976	0,00 [-0,47; 0,47]
QOLCE Subskala: Stigma - Therapieende							
30	40,0 (27,5)	2,20 (6,05)	30	42,5 (31,6)	5,12 (5,70)	-2,92 [-19,34; 13,50] 0,7228	-0,09 [-0,60; 0,42]
QOLCE Subskala: Verhalten - Therapieende							
34	49,0 (13,4)	1,14 (1,81)	32	53,0 (15,7)	1,22 (1,82)	-0,08 [-5,12; 4,95] 0,9738	-0,01 [-0,49; 0,47]
QOLCE Subskala: Allgemeine Gesundheit - Therapieende							
36	22,9 (22,7)	14,73 (4,35)	41	26,2 (24,3)	12,14 (3,94)	2,60 [-8,96; 14,15] 0,6556	0,10 [-0,35; 0,55]
QOLCE Subskala: Lebensqualität - Therapieende							
35	42,1 (25,6)	6,55 (4,39)	41	42,1 (28,7)	3,81 (3,90)	2,74 [-8,83; 14,30] 0,6384	0,11 [-0,34; 0,56]
QOLCE: Gesamt-Lebensqualität - Therapieende							
32	42,6 (14,6)	2,36 (2,12)	29	43,9 (11,2)	3,72 (2,15)	-1,36 [-7,31; 4,59] 0,6488	-0,12 [-0,62; 0,39]
QOLCE = Quality of Life in Childhood Epilepsy (Fragebogen zur Lebensqualität in kindlicher Epilepsie)							

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
MW = Mittelwert SD = Standardabweichung LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
QOLCE Subskala: Physische Einschränkungen - Therapieende							
52	22,7 (12,9)	1,62 (1,65)	57	21,9 (15,2)	-0,70 (1,59)	2,32 [-2,20; 6,84] 0,3113	0,19 [-0,18; 0,57]
QOLCE Subskala: Energie/Müdigkeit - Therapieende							
62	52,4 (19,7)	-2,07 (2,57)	62	56,5 (19,0)	2,49 (2,56)	-4,56 [-11,66; 2,53] 0,2053	-0,23 [-0,58; 0,13]
QOLCE Subskala: Aufmerksamkeit/Konzentration - Therapieende							
52	31,4 (22,2)	6,73 (2,68)	51	26,3 (20,5)	2,94 (2,62)	3,79 [-3,51; 11,09] 0,3056	0,20 [-0,19; 0,59]
QOLCE Subskala: Gedächtnis - Therapieende							
32	48,6 (26,2)	8,35 (3,90)	31	43,4 (25,8)	0,54 (3,78)	7,81 [-2,68; 18,31] 0,1416	0,37 [-0,13; 0,87]
QOLCE Subskala: Sprache - Therapieende							
44	33,0 (21,6)	5,99 (2,34)	35	32,3 (24,3)	4,26 (2,52)	1,73 [-5,01; 8,47] 0,6107	0,11 [-0,33; 0,56]
QOLCE Subskala: Andere kognitive Fähigkeiten - Therapieende							
45	27,8 (25,1)	8,53 (3,08)	40	23,2 (20,2)	1,43 (3,21)	7,10 [-1,42; 15,63] 0,1013	0,36 [-0,07; 0,79]
QOLCE Subskala: Depression - Therapieende							
45	81,0 (11,8)	-4,75 (1,66)	45	82,8 (10,5)	-2,27 (1,66)	-2,48 [-7,09; 2,13]	-0,22 [-0,64; 0,19]

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
						0,2875	
QOLCE Subskala: Angst - Therapieende							
31	75,7 (15,6)	-0,41 (2,23)	34	79,3 (13,9)	-0,77 (2,09)	0,35 [-5,67; 6,38] 0,9070	0,03 [-0,46; 0,52]
QOLCE Subskala: Kontrolle/Hilflosigkeit - Therapieende							
34	62,9 (18,7)	-1,07 (2,43)	33	67,4 (17,1)	2,74 (2,49)	-3,81 [-10,72; 3,11] 0,2756	-0,27 [-0,75; 0,22]
QOLCE Subskala: Selbstwertgefühl - Therapieende							
33	73,7 (19,0)	-4,16 (2,25)	32	79,1 (15,5)	2,90 (2,32)	-7,06 [-13,37; -0,75] 0,0290	-0,55 [-1,04; -0,05]
QOLCE Subskala: Soziale Interaktionen - Therapieende							
45	37,1 (31,1)	10,78 (3,99)	45	30,1 (26,1)	4,36 (3,80)	6,42 [-4,35; 17,18] 0,2391	0,25 [-0,17; 0,66]
QOLCE Subskala: Soziale Aktivitäten - Therapieende							
55	23,8 (24,1)	7,87 (3,15)	56	15,6 (16,5)	2,74 (3,06)	5,13 [-3,53; 13,79] 0,2425	0,22 [-0,15; 0,59]
QOLCE Subskala: Stigma - Therapieende							
51	40,7 (31,2)	9,76 (4,74)	50	43,0 (30,7)	3,56 (4,69)	6,20 [-6,85; 19,25] 0,3480	0,19 [-0,20; 0,58]
QOLCE Subskala: Verhalten - Therapieende							
57	50,4 (13,4)	2,53 (1,35)	53	52,2 (13,6)	0,14 (1,38)	2,40 [-1,38; 6,17] 0,2109	0,24 [-0,14; 0,61]
QOLCE Subskala: Allgemeine Gesundheit - Therapieende							
63	26,2 (26,7)	9,25 (3,10)	64	27,7 (24,8)	8,50 (3,07)	0,75 [-7,78; 9,29] 0,8616	0,03 [-0,32; 0,38]
QOLCE Subskala: Lebensqualität - Therapieende							
62	43,1 (26,5)	3,81 (3,04)	64	44,1 (27,0)	1,81 (2,98)	1,99 [-6,33; 10,32] 0,6363	0,08 [-0,27; 0,43]
QOLCE: Gesamt-Lebensqualität - Therapieende							
53	44,1 (15,0)	4,34 (1,51)	49	43,2 (11,1)	2,71 (1,55)	1,63 [-2,61; 5,87] 0,4466	0,15 [-0,24; 0,54]
QOLCE = Quality of Life in Childhood Epilepsy (Fragebogen zur Lebensqualität in kindlicher Epilepsie) MW = Mittelwert SD = Standardabweichung LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error)							

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
QOLCE Subskala: Physische Einschränkungen - Therapieende							
34	24,7 (13,0)	4,01 (2,33)	32	19,3 (13,1)	-0,13 (2,41)	4,14 [-2,58; 10,87] 0,2226	0,30 [-0,19; 0,79]
QOLCE Subskala: Energie/Müdigkeit - Therapieende							
35	53,9 (21,4)	-4,80 (3,24)	34	50,4 (20,8)	3,88 (3,30)	-8,69 [-17,95; 0,58] 0,0656	-0,45 [-0,92; 0,03]
QOLCE Subskala: Aufmerksamkeit/Konzentration - Therapieende							
28	35,2 (21,4)	0,76 (4,88)	30	29,8 (20,1)	3,60 (4,73)	-2,84 [-16,33; 10,64] 0,6740	-0,11 [-0,63; 0,41]
QOLCE Subskala: Gedächtnis - Therapieende							
18	41,6 (28,6)	-1,54 (5,39)	18	46,7 (21,5)	-2,09 (5,08)	0,55 [-13,92; 15,02] 0,9387	0,03 [-0,63; 0,68]
QOLCE Subskala: Sprache - Therapieende							
22	34,5 (25,5)	0,27 (4,19)	26	29,1 (17,0)	0,77 (3,91)	-0,50 [-12,02; 11,02] 0,9311	-0,02 [-0,59; 0,54]
QOLCE Subskala: Andere kognitive Fähigkeiten - Therapieende							
21	27,2 (20,6)	4,13 (3,91)	25	23,7 (20,5)	5,47 (3,60)	-1,34 [-12,00; 9,31] 0,8005	-0,07 [-0,65; 0,51]
QOLCE Subskala: Depression - Therapieende							
25	77,5 (14,8)	-1,43 (2,71)	25	79,4 (16,2)	3,38 (2,74)	-4,81 [-12,55; 2,93] 0,2174	-0,35 [-0,91; 0,21]
QOLCE Subskala: Angst - Therapieende							
17	73,7 (13,3)	0,11 (3,45)	15	76,1 (11,4)	7,03 (3,70)	-6,92 [-17,33; 3,49]	-0,47 [-1,17; 0,23]

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

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
						0,1842	
QOLCE Subskala: Kontrolle/Hilflosigkeit - Therapieende							
14	61,9 (14,7)	-0,14 (4,21)	18	59,6 (18,6)	5,09 (3,70)	-5,23 [-16,65; 6,19] 0,3559	-0,33 [-1,03; 0,38]
QOLCE Subskala: Selbstwertgefühl - Therapieende							
17	76,2 (14,3)	-9,20 (4,04)	11	73,6 (12,9)	4,84 (5,01)	-14,04 [-27,19; -0,89] 0,0374	-0,83 [-1,62; -0,04]
QOLCE Subskala: Soziale Interaktionen - Therapieende							
27	36,9 (30,6)	7,20 (5,14)	27	36,4 (27,2)	5,52 (5,28)	1,68 [-13,13; 16,48] 0,8211	0,06 [-0,47; 0,59]
QOLCE Subskala: Soziale Aktivitäten - Therapieende							
33	21,2 (23,5)	12,11 (4,11)	33	19,7 (20,4)	-1,04 (4,13)	13,15 [1,56; 24,75] 0,0269	0,55 [0,06; 1,04]
QOLCE Subskala: Stigma - Therapieende							
27	51,9 (35,3)	-0,09 (7,20)	31	46,8 (31,5)	12,69 (6,81)	-12,78 [-32,75; 7,20] 0,2051	-0,33 [-0,85; 0,19]
QOLCE Subskala: Verhalten - Therapieende							
32	52,7 (12,7)	-0,30 (2,02)	30	53,5 (14,4)	1,33 (2,11)	-1,64 [-7,55; 4,28] 0,5821	-0,14 [-0,64; 0,36]
QOLCE Subskala: Allgemeine Gesundheit - Therapieende							
36	22,2 (23,7)	9,98 (3,77)	35	31,4 (29,3)	3,06 (3,86)	6,93 [-3,83; 17,68] 0,2029	0,30 [-0,17; 0,77]
QOLCE Subskala: Lebensqualität - Therapieende							
37	41,9 (24,3)	4,43 (4,25)	34	44,1 (23,1)	0,08 (4,46)	4,35 [-7,98; 16,68] 0,4837	0,17 [-0,30; 0,63]
QOLCE: Gesamt-Lebensqualität - Therapieende							
31	43,9 (13,2)	3,25 (2,18)	30	41,3 (13,5)	4,24 (2,27)	-0,99 [-7,29; 5,30] 0,7533	-0,08 [-0,58; 0,42]
QOLCE = Quality of Life in Childhood Epilepsy (Fragebogen zur Lebensqualität in kindlicher Epilepsie) MW = Mittelwert SD = Standardabweichung LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt "Lebensqualität in kindlicher Epilepsie, Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
QOLCE Subskala: Physische Einschränkungen - Therapieende							
52	25,1 (14,1)	2,86 (1,86)	50	22,0 (15,6)	0,14 (1,90)	2,72 [-2,53; 7,98] 0,3064	0,20 [-0,19; 0,59]
QOLCE Subskala: Energie/Müdigkeit - Therapieende							
52	52,9 (20,2)	-2,49 (2,40)	54	51,6 (19,6)	4,51 (2,35)	-7,00 [-13,65; -0,34] 0,0396	-0,40 [-0,79; -0,02]
QOLCE Subskala: Aufmerksamkeit/Konzentration - Therapieende							
42	32,2 (20,3)	4,38 (3,76)	44	30,1 (19,3)	4,05 (3,63)	0,34 [-9,84; 10,51] 0,9478	0,01 [-0,41; 0,44]
QOLCE Subskala: Gedächtnis - Therapieende							
28	42,6 (24,2)	1,67 (4,11)	26	52,3 (22,5)	-3,02 (3,95)	4,69 [-6,49; 15,87] 0,4033	0,23 [-0,31; 0,76]
QOLCE Subskala: Sprache - Therapieende							
33	31,6 (24,1)	4,72 (3,57)	37	31,4 (17,3)	1,61 (3,38)	3,11 [-6,60; 12,82] 0,5250	0,15 [-0,32; 0,62]
QOLCE Subskala: Andere kognitive Fähigkeiten - Therapieende							
31	25,1 (19,0)	7,07 (3,25)	34	25,5 (21,4)	3,30 (3,10)	3,77 [-5,14; 12,67] 0,4007	0,21 [-0,28; 0,70]
QOLCE Subskala: Depression - Therapieende							
35	78,4 (14,1)	-0,90 (2,20)	39	79,4 (13,6)	3,37 (2,10)	-4,27 [-10,29; 1,75] 0,1620	-0,33 [-0,79; 0,13]
QOLCE Subskala: Angst - Therapieende							
25	75,8 (12,0)	-0,21 (2,71)	23	76,6 (11,0)	5,02 (2,88)	-5,24 [-13,17; 2,69] 0,1900	-0,38 [-0,95; 0,19]
QOLCE Subskala: Kontrolle/Hilflosigkeit - Therapieende							
20	61,1 (17,8)	3,13 (4,39)	24	62,3 (18,4)	1,09 (4,00)	2,04 [-9,94; 14,02] 0,7327	0,10 [-0,49; 0,70]
QOLCE Subskala: Selbstwertgefühl - Therapieende							
23	78,1 (13,4)	-6,48 (3,15)	17	76,0 (12,2)	3,49 (3,63)	-9,97 [-19,73; -0,21] 0,0456	-0,65 [-1,29; -0,01]
QOLCE Subskala: Soziale Interaktionen - Therapieende							
43	36,1	9,72	38	38,7	7,45	2,28	0,08

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
	(31,2)	(4,22)		(30,0)	(4,51)	[-9,88; 14,43] 0,7100	[-0,35; 0,52]
QOLCE Subskala: Soziale Aktivitäten - Therapieende							
51	21,7 (26,0)	8,33 (3,55)	53	24,4 (24,0)	1,60 (3,46)	6,73 [-3,03; 16,49] 0,1744	0,27 [-0,12; 0,65]
QOLCE Subskala: Stigma - Therapieende							
41	52,4 (35,3)	3,19 (6,17)	49	54,1 (33,6)	3,20 (5,65)	-0,00 [-16,57; 16,57] 0,9998	-0,00 [-0,41; 0,41]
QOLCE Subskala: Verhalten - Therapieende							
48	53,6 (13,3)	0,24 (1,78)	46	52,8 (12,9)	1,40 (1,84)	-1,16 [-6,22; 3,91] 0,6511	-0,09 [-0,50; 0,31]
QOLCE Subskala: Allgemeine Gesundheit - Therapieende							
56	21,4 (23,1)	11,88 (3,17)	55	30,5 (28,7)	4,95 (3,20)	6,93 [-1,96; 15,82] 0,1251	0,29 [-0,08; 0,67]
QOLCE Subskala: Lebensqualität - Therapieende							
57	42,1 (25,9)	5,04 (3,72)	54	44,0 (24,7)	0,41 (3,83)	4,63 [-5,91; 15,17] 0,3857	0,16 [-0,21; 0,54]
QOLCE: Gesamt-Lebensqualität - Therapieende							
47	43,2 (13,4)	5,59 (1,86)	44	43,0 (12,9)	4,10 (1,94)	1,49 [-3,79; 6,77] 0,5766	0,12 [-0,29; 0,53]
QOLCE = Quality of Life in Childhood Epilepsy (Fragebogen zur Lebensqualität in kindlicher Epilepsie) MW = Mittelwert SD = Standardabweichung LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

In der Studie GWEP1424 (in-Label Population) zeigte sich für die Veränderung der Gesamt-Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) am Therapieende gegenüber Baseline zumeist kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, da auch bei statistischer Signifikanz das 95 %-Konfidenzintervall der SMD nach Hedges's nicht vollständig außerhalb der Grenzen für die Relevanz (-0,2 bis 0,2) liegt. Nur in der Subskala „Selbstwertgefühl“ ergab sich in der in-Label Population ein relevanter Nachteil zuungunsten von Epidyolex mit einer SMD nach Hedges' g von -0,90 (95 %-KI: [-1,58; -0,22]); in der Gesamtpopulation ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Subskala

„Selbstwertgefühl“ jedoch nicht relevant (SMD nach Hedges' g: $-0,55$; 95 %-KI: $[-1,04; -0,05]$).

In der Studie GWEP1332B zeigten sich für die Veränderung der Gesamt-Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) am Therapieende gegenüber Baseline keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE)“ wurde für jede Subskala und den Gesamtscore eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich von bezüglich der SMD durchgeführt, unter Verwendung sowohl eines Modells mit festen Effekten als auch eines Modells mit zufälligen Effekten.

QOLCE Subskala: Physische Einschränkungen

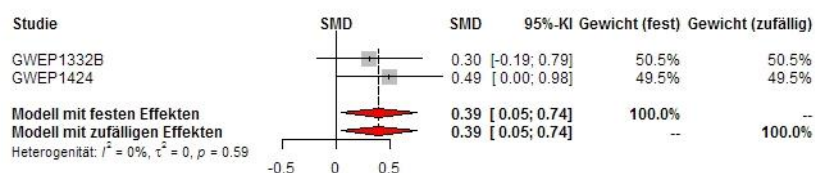


Abbildung 4-105: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Physische Einschränkungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

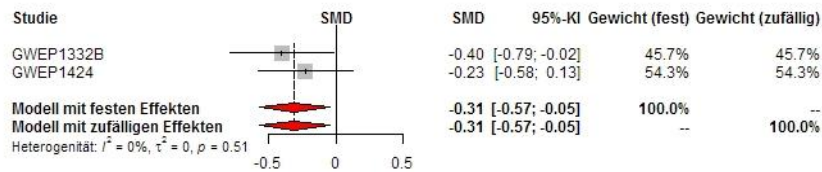


Abbildung 4-106: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Physische Einschränkungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

QOLCE Subskala: Energie/Müdigkeit

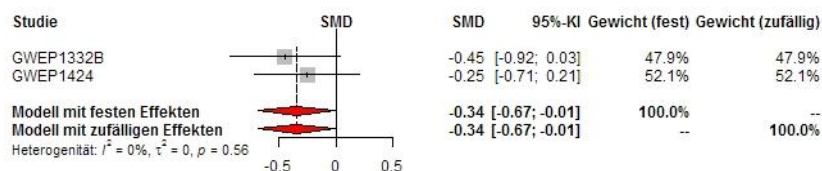


Abbildung 4-107: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Energie/Müdigkeit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

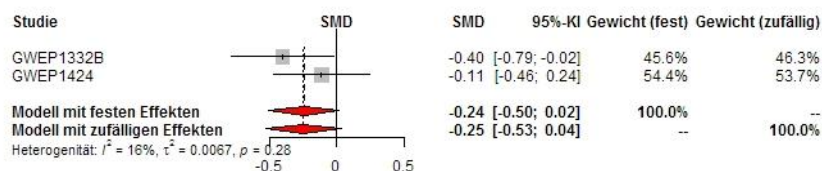


Abbildung 4-108: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Energie/Müdigkeit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

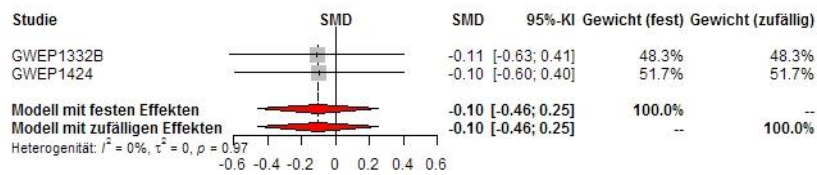
QOLCE Subskala: Aufmerksamkeit/Konzentration

Abbildung 4-109: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Aufmerksamkeit/Konzentration, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

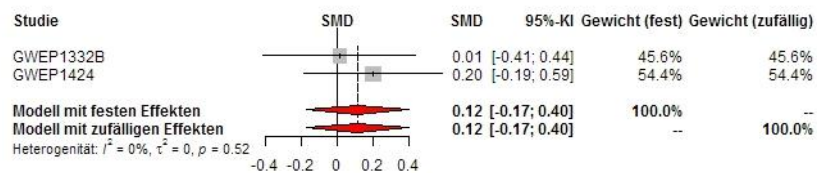


Abbildung 4-110: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Aufmerksamkeit/Konzentration, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

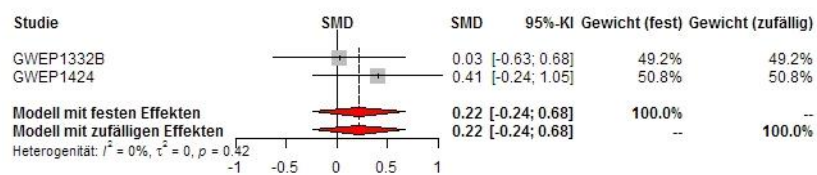
QOLCE Subskala: Gedächtnis

Abbildung 4-111: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Gedächtnis, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

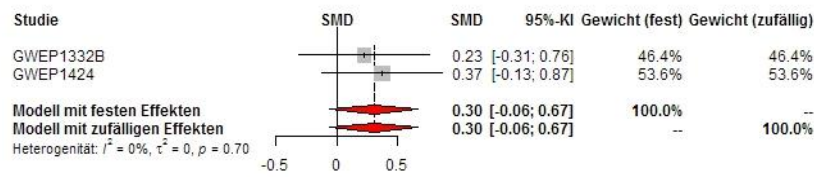


Abbildung 4-112: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Gedächtnis, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

QOLCE Subskala: Sprache

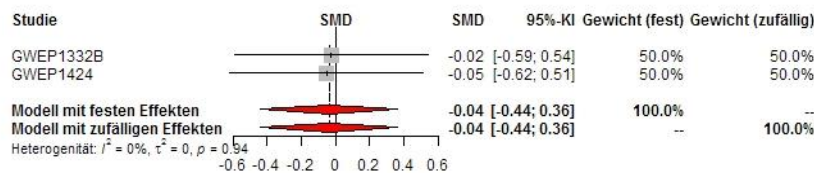


Abbildung 4-113: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Sprache, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

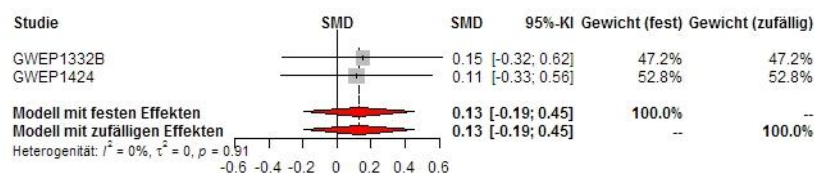


Abbildung 4-114: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Sprache, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

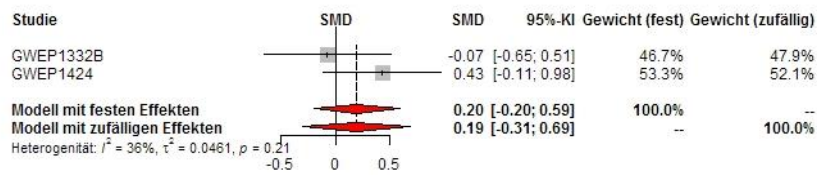
QOLCE Subskala: Andere kognitive Fähigkeiten

Abbildung 4-115: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Andere kognitive Fähigkeiten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

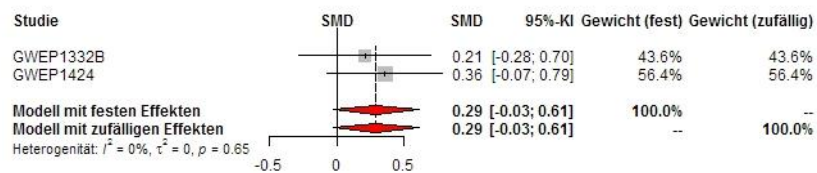


Abbildung 4-116: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Andere kognitive Fähigkeiten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

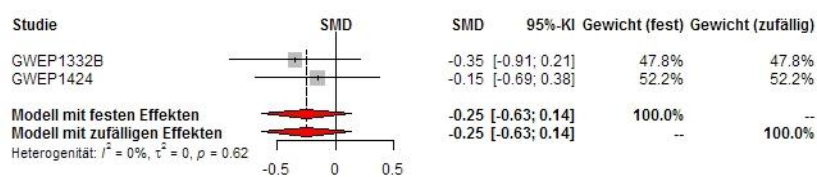
QOLCE Subskala: Depression

Abbildung 4-117: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Depression, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

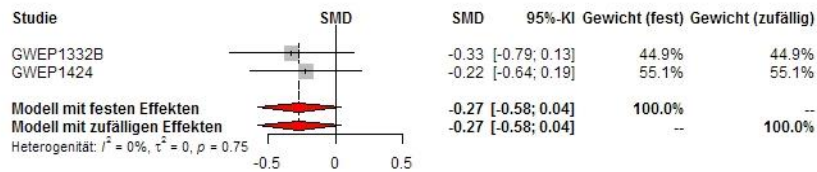


Abbildung 4-118: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Depression, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

QOLCE Subskala: Angst

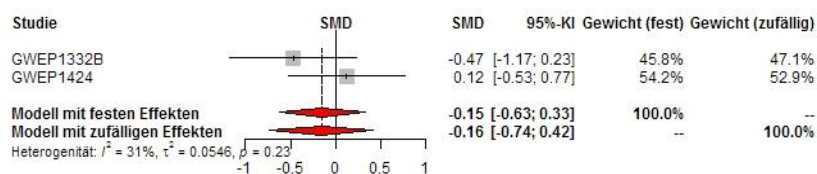


Abbildung 4-119: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Angst, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

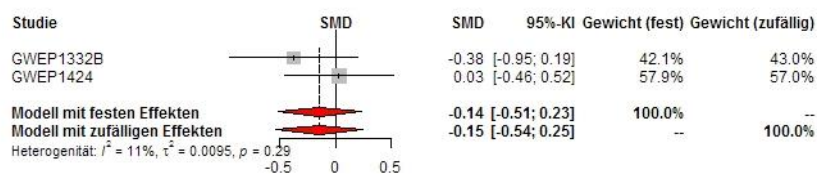


Abbildung 4-120: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Angst, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

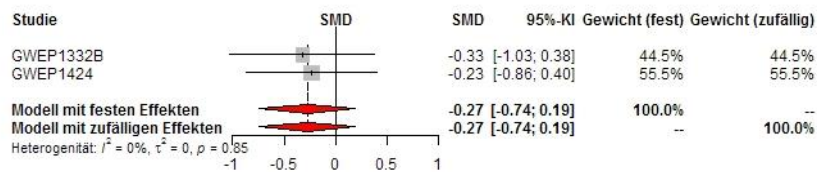
QOLCE Subskala: Kontrolle/Hilflosigkeit

Abbildung 4-121: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Kontrolle/Hilflosigkeit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

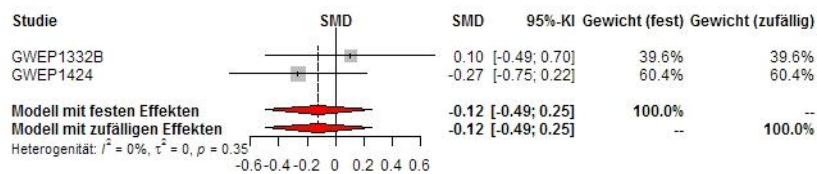


Abbildung 4-122: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Kontrolle/Hilflosigkeit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

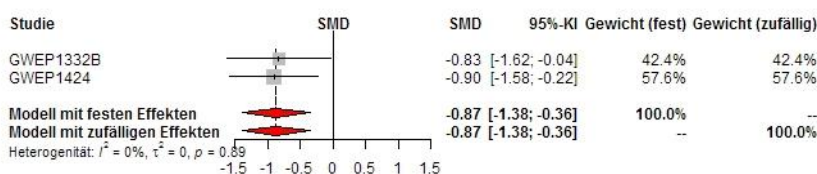
QOLCE Subskala: Selbstwertgefühl

Abbildung 4-123: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Selbstwertgefühl, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

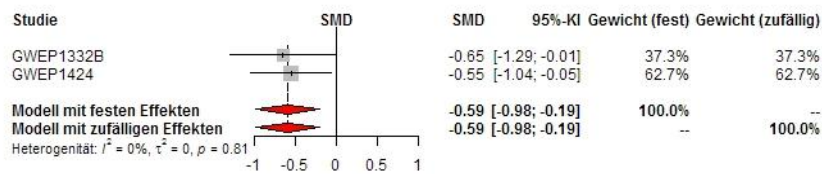


Abbildung 4-124: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Selbstwertgefühl, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

QOLCE Subskala: Soziale Interaktionen

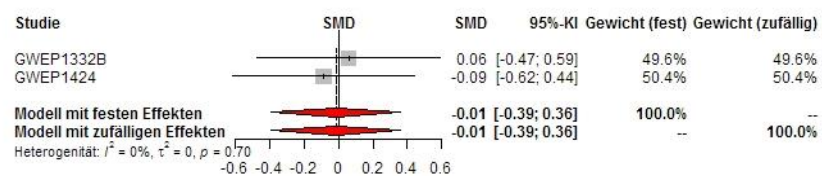


Abbildung 4-125: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Soziale Interaktionen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

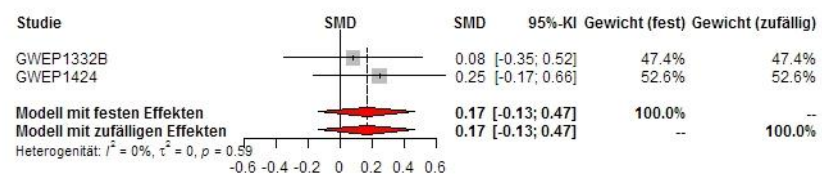


Abbildung 4-126: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Soziale Interaktionen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

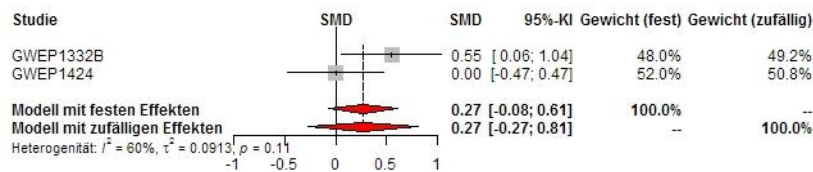
QOLCE Subskala: Soziale Aktivitäten

Abbildung 4-127: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Soziale Aktivitäten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

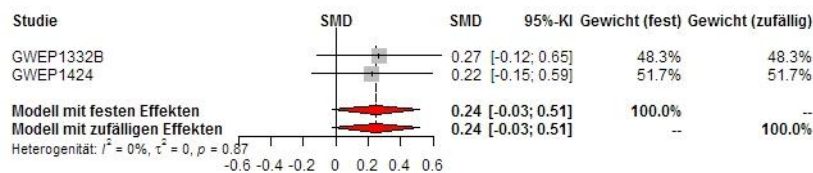


Abbildung 4-128: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Soziale Aktivitäten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

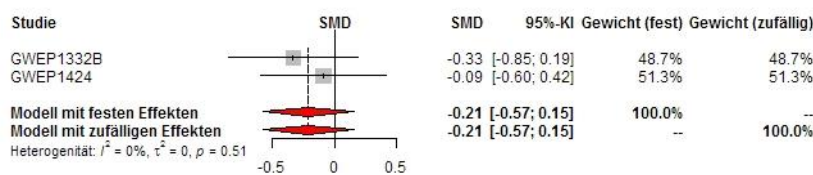
QOLCE Subskala: Stigma

Abbildung 4-129: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Stigma aus, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

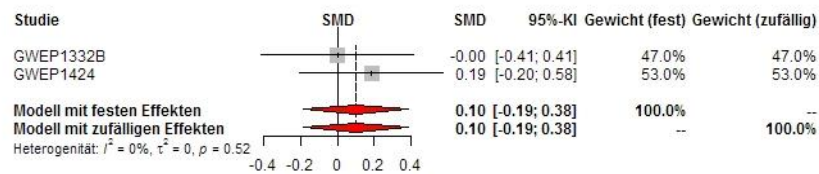


Abbildung 4-130: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Stigma, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

QOLCE Subskala: Verhalten

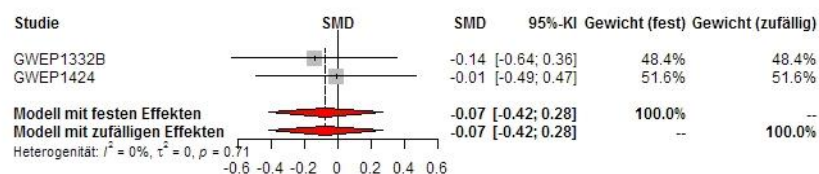


Abbildung 4-131: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Verhalten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

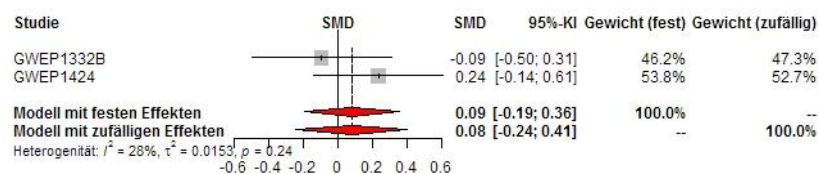


Abbildung 4-132: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Verhalten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

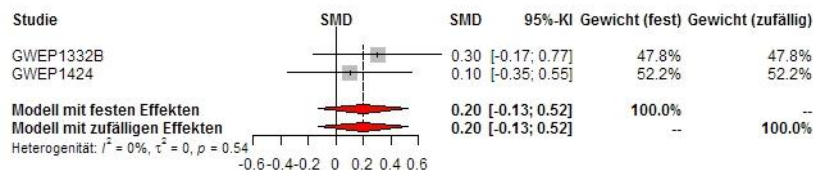
QOLCE Subskala: Allgemeine Gesundheit

Abbildung 4-133: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Allgemeine Gesundheit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

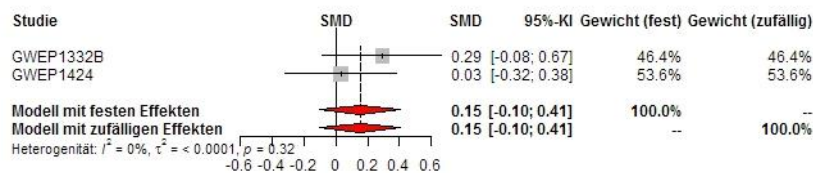


Abbildung 4-134: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Allgemeine Gesundheit, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

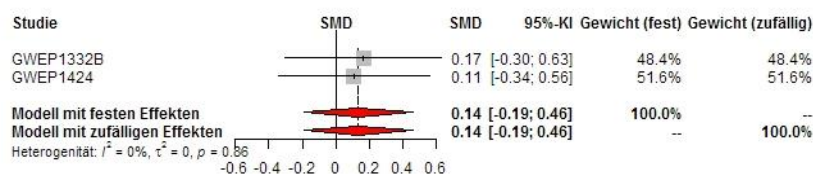
QOLCE Subskala: Lebensqualität

Abbildung 4-135: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Lebensqualität, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

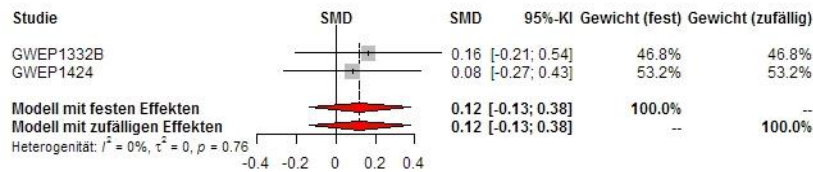


Abbildung 4-136: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE Subskala: Lebensqualität, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

QOLCE: Gesamt-Lebensqualität

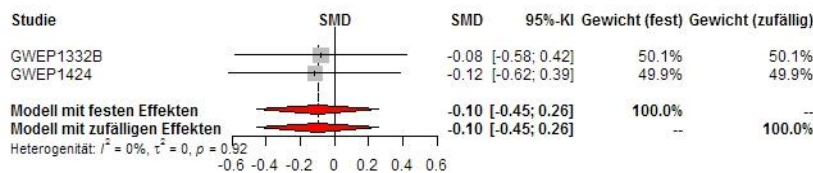


Abbildung 4-137: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE: Gesamt-Lebensqualität, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

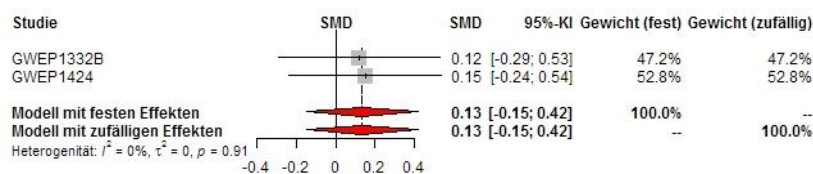


Abbildung 4-138: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt QOLCE: Gesamt-Lebensqualität, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

In der Meta-Analyse zeigten sich in der in-Label Population am Therapieende gegenüber Baseline zumeist keine statistisch signifikanten Unterschiede in den einzelnen Subskalen oder dem Gesamtscore des QOLCE. Ein signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex ergab sich in der Subskala „physische Einschränkungen“ (SMD 0,39; 95 %-KI: [0,05; 0,74]; Abbildung 4-105). Ein signifikanter Nachteil zuungunsten von Epidyolex zeigte sich in der Subskala

„Energie/Müdigkeit“ (SMD $-0,34$; 95 %-KI: $[-0,67; -0,01]$; Abbildung 4-107) sowie der Subskala „Selbstwertgefühl“ (SMD $-0,87$; 95 %-KI: $[-1,38; -0,36]$; Abbildung 4-123). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind zumeist nicht relevant, da die 95 %-Konfidenzintervalle für die SMD nach Hedges' g jeweils nicht vollständig außerhalb der Grenzen für die Relevanz ($-0,2$ bis $0,2$) liegen. Lediglich in der Subskala „Selbstwertgefühl“ ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen relevant, dies gilt jedoch nur für die in-Label Population, nicht aber für die Gesamtpopulation (SMD $-0,59$; 95 %-KI: $[-0,98; -0,19]$; Abbildung 4-124).

Es liegen keine Hinweise auf bedeutsame Heterogenität vor (p jeweils $> 0,05$).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1424 wurde in den USA, Spanien, Polen, Australien und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Die Studie GWEP1332B wurde in Frankreich, Polen, den USA und dem Vereinigten Königreich durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Die Dosierung mit 20 mg/kg/Tag in der entsprechenden Behandlungsgruppe war jeweils als Zieldosis definiert. Die eingeschlossenen Patienten wurden nicht - wie es in der Fachinformation vorgesehen ist - unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos selektiert und eingeschlossen. Das heisst, dass nicht alle in die jeweilige Studie eingeschlossenen Patienten den Kriterien der Fachinformation entsprachen und nicht alle eine Dosierung oberhalb der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10mg/kg/Tag benötigt hätten. Da im Nachgang nicht geklärt werden kann, welche Patienten entsprechend der Fachinformation eine Titration der Dosis über die empfohlene Erhaltungsdosis von 10mg/kg/Tag bekommen hätten und da die Titration protokollkonform bei allen Patienten auf die Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag erfolgte, nicht aber auf eine individuell zu bestimmende Dosis bis zur Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag, entspricht die Patientenpopulation nicht der in der Fachinformation definierten Zielpopulation.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition) – RCT

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung von "Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)"

Studie	Operationalisierung
GWEP1424 und GWEP1332B	<p>Die Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition (Vineland-II) wurden in den vier Domänen Kommunikation, Alltagsfertigkeiten, Soziale Fähigkeiten und motorische Fähigkeiten erhoben, daraus wurden der zusammengesetzte Gesamtscore für adaptives Verhalten sowie Indizes für fehlgeleitetes Verhalten ermittelt. Höhere Werte bedeuten einen besseren Zustand. Die Werte wurden im Rahmen von 5 Visiten erhoben, zuletzt in der letzten Visite zu Ende des Erhaltungszeitraums. Fehlende Werte wurden gemäß durch Fortschreibung des letzten Wertes imputiert (last observation carried forward/LOCF).</p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurde die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) all dieser Vineland II-Scores über den Erhaltungszeitraum gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) berechnet. Die Analysen erfolgten mit Baseline als Kovariate.</p> <p>Die Auswertung erfolgte anhand der LS-MWD und über die SMD (Standardisierte Mittelwertdifferenz) nach Hedges' g, jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI).</p> <p>Datenbasis jeweils: in-Label Population nach dem ITT-Prinzip. Ergänzend sind die Analysen für die gesamte Studienpopulation gezeigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis): GWEP1424 • Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis): GWEP1424 und GWEP1332B

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 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a*

priori definierter SAP vor. 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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt "Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
Vineland-II Kommunikation: aufnehmend, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
32	8,0 (3,3)	0,17 (0,27)	33	7,3 (4,4)	0,85 (0,25)	-0,68 [-1,40; 0,05] 0,0660	-0,46 [-0,95; 0,03]
Vineland-II Kommunikation: ausdrückend, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
24	7,1 (3,7)	0,48 (0,27)	32	6,7 (3,8)	0,04 (0,22)	0,44 [-0,24; 1,13] 0,2007	0,35 [-0,19; 0,88]
Vineland-II Kommunikation: schriftlich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
36	7,2 (2,8)	-0,18 (0,12)	29	7,2 (2,8)	-0,14 (0,12)	-0,03 [-0,37; 0,31] 0,8488	-0,05 [-0,54; 0,44]
Vineland-II Kommunikationsdomäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
23	58,3 (17,6)	0,55 (1,05)	30	55,2 (19,4)	0,99 (0,87)	-0,43 [-3,15; 2,29] 0,7503	-0,09 [-0,63; 0,46]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: persönlich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
30	6,8 (3,2)	-0,04 (0,23)	32	7,3 (5,4)	0,17 (0,21)	-0,21 [-0,82; 0,40] 0,5002	-0,17 [-0,67; 0,33]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: häuslich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
31	8,2 (4,0)	-0,23 (0,27)	32	7,8 (3,9)	0,15 (0,25)	-0,38 [-1,11; 0,35] 0,3015	-0,26 [-0,76; 0,24]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: Gemeinschaft, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
29	6,9 (3,9)	-0,03 (0,22)	31	6,6 (3,9)	-0,05 (0,20)	0,02 [-0,56; 0,61]	0,02 [-0,49; 0,53]

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
						0,9374	
Vineland-II Alltagsfertigkeiten-Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
26	57,9 (18,4)	-0,83 (1,03)	31	56,0 (21,3)	0,26 (0,91)	-1,09 [-3,83; 1,66] 0,4305	-0,21 [-0,73; 0,31]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: zwischenmenschliche Beziehungen, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
23	8,0 (4,1)	0,12 (0,31)	27	7,7 (3,8)	0,10 (0,28)	0,02 [-0,83; 0,87] 0,9652	0,01 [-0,54; 0,57]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Spiel und Freizeit, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
27	6,1 (3,5)	0,35 (0,28)	27	6,4 (3,9)	-0,18 (0,27)	0,53 [-0,26; 1,31] 0,1837	0,36 [-0,18; 0,90]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Bewältigungsfähigkeiten, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
34	9,1 (3,2)	0,44 (0,41)	36	9,1 (3,3)	-0,16 (0,39)	0,60 [-0,52; 1,73] 0,2876	0,25 [-0,22; 0,72]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
22	62,6 (18,2)	1,96 (1,65)	27	61,4 (17,9)	0,17 (1,43)	1,78 [-2,61; 6,18] 0,4177	0,23 [-0,33; 0,80]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: grobmotorisch, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
23	9,5 (2,1)	0,18 (0,28)	33	9,3 (3,1)	-0,17 (0,22)	0,36 [-0,35; 1,06] 0,3150	0,27 [-0,26; 0,81]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: feinmotorisch, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
25	8,4 (1,7)	-0,03 (0,27)	32	8,5 (3,4)	-0,15 (0,22)	0,12 [-0,56; 0,81] 0,7156	0,10 [-0,43; 0,62]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
22	64,5 (10,1)	-0,04 (1,46)	31	65,0 (18,0)	-1,05 (1,15)	1,01 [-2,68; 4,70] 0,5855	0,15 [-0,40; 0,70]
Vineland-II Adaptives Verhalten, zusammengesetzter Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
20	57,6 (17,2)	-0,29 (0,95)	27	56,1 (19,3)	0,16 (0,79)	-0,45 [-2,95; 2,05] 0,7178	-0,11 [-0,68; 0,47]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Internalisierung, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
41	19,2 (2,0)	-0,05 (0,31)	33	19,8 (1,9)	-0,74 (0,33)	0,69 [-0,19; 1,57] 0,1230	0,36 [-0,10; 0,82]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
38	17,8 (2,2)	-0,02 (0,36)	30	17,9 (2,3)	-0,44 (0,39)	0,41 [-0,62; 1,45] 0,4299	0,19 [-0,29; 0,67]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
33	19,5 (1,7)	-0,04 (0,35)	26	19,5 (1,9)	-0,73 (0,36)	0,68 [-0,31; 1,67] 0,1743	0,36 [-0,16; 0,87]
Vineland-II = Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition LOCF = Last Observation Carried Forward MW = Mittelwert SD = Standardabweichung LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt "Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
Vineland-II Kommunikation: aufnehmend, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
48	8,2 (3,3)	0,21 (0,28)	50	7,2 (4,1)	1,00 (0,27)	-0,79 [-1,55; -0,03] 0,0430	-0,41 [-0,81; -0,01]
Vineland-II Kommunikation: ausdrückend, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
37	6,9 (3,8)	0,36 (0,20)	47	6,5 (3,9)	0,11 (0,17)	0,26 [-0,26; 0,77] 0,3239	0,22 [-0,22; 0,65]
Vineland-II Kommunikation: schriftlich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
50	7,0 (2,6)	-0,18 (0,10)	50	6,8 (2,5)	-0,10 (0,10)	-0,07 [-0,35; 0,21] 0,6103	-0,10 [-0,49; 0,29]
Vineland-II Kommunikationsdomäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
36	57,9 (17,4)	-0,09 (0,91)	43	54,9 (18,2)	1,51 (0,82)	-1,60 [-4,01; 0,81] 0,1906	-0,30 [-0,74; 0,15]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: persönlich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
44	6,5 (3,3)	0,07 (0,21)	45	7,0 (5,0)	0,17 (0,20)	-0,10 [-0,67; 0,47] 0,7327	-0,07 [-0,49; 0,34]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: häuslich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
44	8,4 (4,2)	-0,04 (0,23)	46	7,6 (3,7)	0,31 (0,21)	-0,35 [-0,97; 0,27] 0,2606	-0,24 [-0,65; 0,18]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: Gemeinschaft, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
42	6,8 (4,1)	-0,15 (0,19)	45	6,3 (3,7)	-0,04 (0,18)	-0,11 [-0,61; 0,40] 0,6757	-0,09 [-0,51; 0,33]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten-Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
39	57,3 (19,3)	-0,18 (0,86)	42	55,8 (19,8)	0,49 (0,81)	-0,67 [-3,01; 1,67] 0,5722	-0,12 [-0,56; 0,31]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: zwischenmenschliche Beziehungen, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
36	7,8 (3,9)	0,09 (0,23)	37	8,2 (4,1)	-0,06 (0,23)	0,15 [-0,49; 0,79] 0,6458	0,11 [-0,35; 0,57]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Spiel und Freizeit, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
39	6,2 (3,4)	0,17 (0,23)	40	6,3 (3,6)	-0,20 (0,22)	0,37 [-0,27; 1,01] 0,2559	0,26 [-0,19; 0,70]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Bewältigungsfähigkeiten, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
49	8,8 (3,2)	0,27 (0,30)	54	8,6 (3,0)	0,11 (0,28)	0,16 [-0,64; 0,96] 0,6916	0,08 [-0,31; 0,46]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
34	61,5 (17,6)	1,12 (1,14)	37	61,0 (16,4)	-0,09 (1,08)	1,21 [-1,92; 4,34] 0,4447	0,18 [-0,29; 0,65]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: grobmotorisch, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
36	9,2 (2,2)	0,21 (0,21)	49	9,6 (3,1)	0,03 (0,18)	0,18 [-0,37; 0,73] 0,5168	0,14 [-0,29; 0,57]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: feinmotorisch, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
38	8,7 (2,1)	0,06 (0,21)	47	8,3 (2,9)	0,05 (0,18)	0,01 [-0,53; 0,56] 0,9585	0,01 [-0,42; 0,44]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
34	64,3 (10,9)	0,36 (1,04)	45	64,8 (16,5)	0,09 (0,88)	0,27 [-2,41; 2,96] 0,8391	0,05 [-0,40; 0,49]
Vineland-II Adaptives Verhalten, zusammengesetzter Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
32	56,7 (17,5)	-0,14 (0,76)	37	55,5 (17,6)	0,20 (0,70)	-0,34 [-2,40; 1,71] 0,7394	-0,08 [-0,55; 0,39]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Internalisierung, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
58	19,1 (2,1)	-0,16 (0,24)	57	19,6 (1,8)	-0,52 (0,24)	0,36 [-0,30; 1,02]	0,20 [-0,17; 0,57]

Epidyolex (GWP42003-P)			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	N	MW (SD) zu Studienbeginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Auswertungszeitpunkt	Unterschied LS-MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
						0,2849	
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
54	17,6 (2,3)	0,01 (0,29)	53	17,9 (2,1)	-0,14 (0,29)	0,15 [-0,64; 0,94] 0,7130	0,07 [-0,31; 0,45]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
47	19,4 (1,7)	-0,22 (0,27)	47	19,6 (1,8)	-0,40 (0,26)	0,18 [-0,55; 0,91] 0,6291	0,10 [-0,31; 0,50]
Vineland-II = Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition LOCF = Last Observation Carried Forward MW = Mittelwert SD = Standardabweichung LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

Die Veränderung des *zusammengesetzten Standardscores für das adaptive Verhalten* gegenüber Baseline ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Auch beim *Index für fehlangepasstes Verhalten* bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebo-Gruppe bezüglich der Veränderung des LS-MW des v-Scale-Scores der Komponenten „Internalisierung“ und „Externalisierung“ sowie bezüglich der Veränderung des LS-MW des v-Scale-Scores.

In der Domäne *Kommunikation* bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebo-Gruppe bezüglich der Veränderung des v-Scale-Scores der Komponente „aufnehmend“, „ausdrückend“ und „schriftlich“. Der Standardscore der Kommunikationsdomäne ist ebenfalls zwischen beiden Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p = 0,1906$).

In der Domäne *Alltagsfertigkeiten* bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, weder bezüglich der Veränderungen (LS-MWD) des Gesamtscores noch bezüglich der Komponenten „persönlich“, „häuslich“ und „Gemeinschaft“. Selbiges gilt für die Domäne *Soziale Fähigkeiten* und deren Komponenten „zwischenmenschliche Beziehungen“, „Spiel und Freizeit“ und „Bewältigungsfähigkeiten“, sowie für die Domäne *Motorische Fähigkeiten* und deren Komponenten „grobmotorisch“ und „feinmotorisch“.

Zusammengefasst zeigten sich also in Bezug auf die Veränderung der einzelnen oder kombinierten Scores in den Vineland-II-Skalen für adaptives Verhalten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebo-Gruppe. In keiner Komponente des Vineland-II ergaben sich Unterschiede, bei denen das Konfidenzintervall zur SMD vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle gemäß IQWiG-Methodenpaper (−0,2 bis 0,2) liegt.

Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis)

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt "Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
Vineland-II Kommunikation: aufnehmend, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
25	7,8 (4,1)	0,44 (0,35)	33	7,3 (4,4)	0,80 (0,30)	−0,36 [−1,27; 0,55] 0,4317	−0,21 [−0,73; 0,31]
Vineland-II Kommunikation: ausdrückend, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
21	6,3 (2,9)	−0,37 (0,26)	32	6,7 (3,8)	0,03 (0,21)	−0,39 [−1,05; 0,27] 0,2354	−0,33 [−0,89; 0,22]
Vineland-II Kommunikation: schriftlich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
31	6,5 (2,1)	0,05 (0,14)	29	7,2 (2,8)	−0,10 (0,14)	0,15 [−0,25; 0,56] 0,4442	0,20 [−0,31; 0,70]
Vineland-II Kommunikationsdomäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
19	55,1 (15,3)	1,23 (1,21)	30	55,2 (19,4)	0,90 (0,94)	0,33 [−2,73; 3,40] 0,8274	0,06 [−0,51; 0,64]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: persönlich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
22	6,3 (3,4)	−0,59 (0,27)	32	7,3 (5,4)	0,15 (0,22)	−0,74 [−1,44; −0,04] 0,0395	−0,58 [−1,13; −0,02]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: häuslich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
27	7,4 (4,5)	−0,32 (0,29)	32	7,8 (3,9)	0,16 (0,26)	−0,48 [−1,25; 0,29] 0,2136	−0,32 [−0,84; 0,19]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: Gemeinschaft, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
23	6,3 (3,1)	−0,19 (0,26)	31	6,6 (3,9)	−0,06 (0,21)	−0,13 [−0,79; 0,52] 0,6889	−0,11 [−0,65; 0,43]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten-Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
18	55,3	−4,10	31	56,0	0,21	−4,30	−0,80

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
	(18,2)	(1,27)		(21,3)	(0,95)	[-7,47; -1,13] 0,0089	[-1,40; -0,20]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: zwischenmenschliche Beziehungen, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
18	7,4 (3,1)	0,31 (0,32)	27	7,7 (3,8)	0,08 (0,25)	0,23 [-0,59; 1,06] 0,5690	0,17 [-0,43; 0,77]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Spiel und Freizeit, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
17	6,9 (3,6)	-0,42 (0,35)	27	6,4 (3,9)	-0,20 (0,27)	-0,22 [-1,13; 0,69] 0,6256	-0,15 [-0,76; 0,46]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Bewältigungsfähigkeiten, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
30	8,8 (2,9)	0,26 (0,38)	36	9,1 (3,3)	-0,14 (0,34)	0,41 [-0,61; 1,42] 0,4259	0,20 [-0,29; 0,68]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
16	62,1 (15,0)	0,35 (1,79)	27	61,4 (17,9)	0,02 (1,35)	0,33 [-4,18; 4,85] 0,8822	0,05 [-0,57; 0,66]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: grobmotorisch, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
23	8,6 (2,5)	0,30 (0,20)	33	9,3 (3,1)	-0,14 (0,16)	0,44 [-0,08; 0,96] 0,0952	0,46 [-0,08; 0,99]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: feinmotorisch, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
25	8,5 (2,1)	-0,04 (0,20)	32	8,5 (3,4)	-0,17 (0,17)	0,13 [-0,40; 0,66] 0,6206	0,13 [-0,39; 0,65]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
23	61,7 (12,3)	0,61 (0,96)	31	65,0 (18,0)	-0,82 (0,81)	1,43 [-1,08; 3,95] 0,2575	0,31 [-0,23; 0,85]
Vineland-II Adaptives Verhalten, zusammengesetzter Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
14	56,0 (15,7)	-1,17 (1,13)	27	56,1 (19,3)	0,05 (0,80)	-1,22 [-4,01; 1,57] 0,3801	-0,29 [-0,94; 0,36]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Internalisierung, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
32	19,8 (1,8)	-0,50 (0,34)	33	19,8 (1,9)	-0,75 (0,31)	0,24 [-0,64; 1,13] 0,5857	0,13 [-0,35; 0,62]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
30	18,2 (1,8)	0,02 (0,34)	30	17,9 (2,3)	-0,57 (0,33)	0,59 [-0,33; 1,50] 0,2033	0,33 [-0,18; 0,84]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
26	19,7 (1,5)	-0,23 (0,40)	26	19,5 (1,9)	-0,68 (0,36)	0,45 [-0,59; 1,49] 0,3875	0,24 [-0,31; 0,78]

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
Vineland-II = Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition LOCF = Last Observation Carried Forward MW = Mittelwert SD = Standardabweichung LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt "Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
Vineland-II Kommunikation: aufnehmend, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
45	7,6 (3,8)	0,90 (0,35)	50	7,2 (4,1)	0,90 (0,33)	-0,01 [-0,95; 0,94] 0,9912	-0,00 [-0,40; 0,40]
Vineland-II Kommunikation: ausdrückend, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
38	6,4 (3,6)	-0,23 (0,19)	47	6,5 (3,9)	0,10 (0,17)	-0,33 [-0,84; 0,19] 0,2094	-0,27 [-0,70; 0,16]
Vineland-II Kommunikation: schriftlich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
53	6,9 (2,7)	0,13 (0,12)	50	6,8 (2,5)	-0,09 (0,12)	0,23 [-0,10; 0,56] 0,1775	0,27 [-0,12; 0,65]
Vineland-II Kommunikationsdomäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
32	54,8 (17,0)	2,07 (1,08)	43	54,9 (18,2)	1,41 (0,94)	0,66 [-2,19; 3,51] 0,6450	0,11 [-0,35; 0,56]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: persönlich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
39	6,4 (4,0)	-0,55 (0,25)	45	7,0 (5,0)	0,17 (0,23)	-0,72 [-1,41; -0,04] 0,0383	-0,46 [-0,89; -0,02]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: häuslich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
44	7,5 (4,4)	-0,17 (0,23)	46	7,6 (3,7)	0,30 (0,22)	-0,47 [-1,10; 0,16] 0,1385	-0,31 [-0,73; 0,10]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: Gemeinschaft, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
42	6,5 (3,6)	-0,01 (0,20)	45	6,3 (3,7)	-0,06 (0,19)	0,05 [-0,50; 0,61] 0,8454	0,04 [-0,38; 0,46]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten-Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
34	55,8 (20,1)	-2,71 (1,04)	42	55,8 (19,8)	0,47 (0,93)	-3,18 [-5,95; -0,41] 0,0251	-0,52 [-0,98; -0,06]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: zwischenmenschliche Beziehungen, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
32	7,0 (3,5)	0,19 (0,24)	37	8,2 (4,1)	-0,05 (0,22)	0,24 [-0,43; 0,90] 0,4775	0,17 [-0,30; 0,64]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Spiel und Freizeit, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
32	6,5 (3,7)	-0,11 (0,27)	40	6,3 (3,6)	-0,22 (0,24)	0,11 [-0,60; 0,82] 0,7591	0,07 [-0,39; 0,54]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Bewältigungsfähigkeiten, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
49	8,9 (3,5)	0,09 (0,27)	54	8,6 (3,0)	0,15 (0,26)	-0,06 [-0,80; 0,68] 0,8782	-0,03 [-0,42; 0,36]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
30	61,0 (17,5)	0,35 (1,25)	37	61,0 (16,4)	-0,14 (1,12)	0,49 [-2,87; 3,85] 0,7731	0,07 [-0,41; 0,55]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: grobmotorisch, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
41	9,3 (2,9)	0,16 (0,18)	49	9,6 (3,1)	0,06 (0,17)	0,10 [-0,38; 0,59] 0,6736	0,09 [-0,33; 0,50]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: feinmotorisch, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
41	8,5 (2,4)	-0,04 (0,17)	47	8,3 (2,9)	0,03 (0,15)	-0,07 [-0,52; 0,37] 0,7467	-0,07 [-0,49; 0,35]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
39	63,4 (14,2)	0,45 (0,80)	45	64,8 (16,5)	0,24 (0,74)	0,21 [-1,95; 2,37] 0,8453	0,04 [-0,39; 0,47]
Vineland-II Adaptives Verhalten, zusammengesetzter Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
27	54,0 (17,3)	0,19 (0,85)	37	55,5 (17,6)	0,17 (0,72)	0,02 [-2,20; 2,24] 0,9859	0,00 [-0,49; 0,50]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Internalisierung, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
54	19,6 (1,8)	-0,31 (0,24)	57	19,6 (1,8)	-0,51 (0,22)	0,21 [-0,42; 0,83] 0,5157	0,12 [-0,25; 0,50]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
52	17,9 (2,2)	0,01 (0,24)	53	17,9 (2,1)	-0,18 (0,24)	0,19 [-0,47; 0,84] 0,5748	0,11 [-0,27; 0,49]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
47	19,5 (1,5)	-0,30 (0,24)	47	19,6 (1,8)	-0,34 (0,24)	0,05 [-0,61; 0,70] 0,8876	0,03 [-0,38; 0,43]
<p>Vineland-II = Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition LOCF = Last Observation Carried Forward MW = Mittelwert SD = Standardabweichung LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g</p>							

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt "Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
Vineland-II Kommunikation: aufnehmend, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
20	9,2 (2,9)	-0,17 (0,46)	19	7,7 (2,8)	1,16 (0,48)	-1,32 [-2,66; 0,02] 0,0528	-0,63 [-1,27; 0,01]
Vineland-II Kommunikation: ausdrückend, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
13	7,1 (3,5)	-0,42 (0,27)	14	6,5 (2,3)	0,44 (0,27)	-0,86 [-1,63; -0,08] 0,0323	-0,85 [-1,64; -0,06]
Vineland-II Kommunikation: schriftlich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
30	7,7 (3,0)	0,18 (0,17)	21	8,1 (3,1)	0,15 (0,21)	0,03 [-0,49; 0,56] 0,8967	0,04 [-0,52; 0,59]
Vineland-II Kommunikationsdomäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
12	59,5 (16,3)	-1,17 (1,43)	12	57,3 (13,3)	4,10 (1,49)	-5,27 [-9,57; -0,96] 0,0189	-1,01 [-1,86; -0,16]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: persönlich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
22	6,4 (3,2)	0,21 (0,30)	16	6,9 (3,8)	-0,40 (0,36)	0,61 [-0,34; 1,56] 0,2006	0,42 [-0,23; 1,07]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: häuslich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
18	7,5 (3,2)	-0,06 (0,32)	13	7,9 (3,3)	0,12 (0,39)	-0,18 [-1,22; 0,86] 0,7233	-0,13 [-0,84; 0,59]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: Gemeinschaft, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
17	6,1 (3,8)	-0,29 (0,27)	16	6,0 (3,0)	-0,05 (0,28)	-0,24 [-1,05; 0,56] 0,5373	-0,21 [-0,90; 0,47]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten-Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
14	52,5 (13,7)	-0,31 (1,66)	12	56,4 (13,6)	-0,70 (1,83)	0,39 [-4,83; 5,61] 0,8796	0,06 [-0,71; 0,83]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: zwischenmenschliche Beziehungen, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
8	7,5 (2,4)	0,69 (0,72)	12	7,3 (2,9)	-0,05 (0,61)	0,74 [-1,26; 2,75] 0,4441	0,34 [-0,56; 1,24]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Spiel und Freizeit, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
14	6,9 (3,8)	0,12 (0,61)	9	5,9 (2,8)	0,39 (0,77)	-0,28 [-2,32; 1,77] 0,7813	-0,12 [-0,95; 0,72]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Bewältigungsfähigkeiten, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
31	10,0	-0,06	24	9,0	-0,22	0,16	0,09

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
	(3,8)	(0,32)		(2,5)	(0,36)	[-0,82; 1,14] 0,7504	[-0,45; 0,62]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
9	59,4 (14,8)	-0,31 (2,79)	9	55,2 (8,6)	-0,62 (2,78)	0,31 [-8,21; 8,83] 0,9395	0,03 [-0,89; 0,96]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: grobmotorisch, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
17	9,8 (2,4)	-0,89 (0,45)	15	8,8 (1,9)	0,10 (0,49)	-1,00 [-2,37; 0,38] 0,1500	-0,51 [-1,22; 0,19]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: feinmotorisch, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
17	9,0 (3,7)	0,10 (0,24)	17	7,6 (2,2)	0,24 (0,25)	-0,14 [-0,84; 0,56] 0,6815	-0,14 [-0,81; 0,53]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
15	66,6 (18,3)	-2,78 (1,78)	12	59,3 (12,2)	1,48 (2,10)	-4,25 [-9,97; 1,46] 0,1374	-0,58 [-1,35; 0,20]
Vineland-II Adaptives Verhalten, zusammengesetzter Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
9	54,4 (14,6)	-2,01 (1,98)	8	51,8 (6,1)	0,68 (2,07)	-2,69 [-8,93; 3,56] 0,3695	-0,43 [-1,39; 0,53]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Internalisierung, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
33	18,6 (2,2)	-0,30 (0,35)	33	19,2 (2,2)	-1,07 (0,35)	0,77 [-0,20; 1,75] 0,1182	0,39 [-0,10; 0,87]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
33	17,8 (2,4)	-0,38 (0,28)	33	17,6 (2,2)	-0,49 (0,29)	0,10 [-0,68; 0,89] 0,7922	0,06 [-0,42; 0,55]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
32	19,1 (2,0)	-0,21 (0,25)	31	19,1 (1,9)	-0,37 (0,26)	0,16 [-0,54; 0,86] 0,6519	0,11 [-0,38; 0,61]
<p>Vineland-II = Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition LOCF = Last Observation Carried Forward MW = Mittelwert SD = Standardabweichung LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g</p>							

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt "Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition), Veränderung gegenüber Baseline" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
Vineland-II Kommunikation: aufnehmend, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
30	8,5 (3,4)	-0,23 (0,34)	30	8,4 (3,2)	0,75 (0,34)	-0,98 [-1,96; 0,01] 0,0521	-0,51 [-1,02; 0,01]
Vineland-II Kommunikation: ausdrückend, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
19	6,8 (3,4)	-0,68 (0,24)	23	6,6 (2,8)	0,25 (0,22)	-0,93 [-1,57; -0,28] 0,0060	-0,89 [-1,52; -0,25]
Vineland-II Kommunikation: schriftlich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
45	7,3 (3,0)	0,08 (0,12)	35	8,2 (3,1)	-0,02 (0,14)	0,09 [-0,26; 0,45] 0,5934	0,12 [-0,32; 0,56]
Vineland-II Kommunikationsdomäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
17	56,8 (17,2)	-0,82 (1,16)	19	56,2 (13,1)	3,03 (1,10)	-3,85 [-7,14; -0,55] 0,0235	-0,78 [-1,45; -0,10]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: persönlich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
33	6,4 (3,7)	0,16 (0,32)	23	6,7 (3,5)	-0,20 (0,39)	0,36 [-0,66; 1,39] 0,4824	0,19 [-0,34; 0,72]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: häuslich, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
28	7,3 (3,4)	-0,16 (0,31)	21	8,0 (3,7)	-0,46 (0,36)	0,30 [-0,67; 1,27] 0,5338	0,18 [-0,39; 0,75]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: Gemeinschaft, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
24	6,0 (3,4)	-0,27 (0,20)	24	6,3 (3,3)	-0,10 (0,20)	-0,17 [-0,75; 0,42] 0,5718	-0,16 [-0,73; 0,40]
Vineland-II Alltagsfertigkeiten-Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
20	50,7 (13,9)	-0,79 (1,57)	19	55,9 (16,0)	-0,77 (1,64)	-0,02 [-4,71; 4,67] 0,9931	-0,00 [-0,63; 0,63]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: zwischenmenschliche Beziehungen, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
11	6,8 (2,6)	0,73 (0,52)	19	7,3 (2,4)	-0,07 (0,39)	0,81 [-0,56; 2,18] 0,2355	0,45 [-0,30; 1,20]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Spiel und Freizeit, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
18	6,3 (3,9)	-0,07 (0,46)	16	6,4 (3,1)	0,06 (0,48)	-0,13 [-1,51; 1,25] 0,8510	-0,06 [-0,74; 0,61]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Bewältigungsfähigkeiten, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag			Placebo			Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo	
N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	N	MW (SD) zu Studien- beginn	LS-MW (SE) Veränderung zum Aus- wertungs- zeitpunkt	Unterschied LS- MWD [95 %-KI] p-Wert	Unterschied SMD [95 %-KI]
44	9,3 (3,5)	0,48 (0,38)	41	9,2 (2,9)	-0,17 (0,39)	0,65 [-0,43; 1,73] 0,2354	0,26 [-0,17; 0,68]
Vineland-II Soziale Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
12	56,4 (15,1)	-0,56 (1,97)	16	57,9 (12,1)	-0,64 (1,61)	0,07 [-5,29; 5,44] 0,9779	0,01 [-0,74; 0,76]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: grobmotorisch, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
24	9,5 (2,8)	-0,69 (0,34)	25	9,0 (2,2)	0,15 (0,33)	-0,84 [-1,80; 0,12] 0,0850	-0,50 [-1,06; 0,07]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: feinmotorisch, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
23	8,7 (3,6)	0,17 (0,24)	29	8,0 (2,6)	0,37 (0,22)	-0,20 [-0,86; 0,46] 0,5481	-0,17 [-0,71; 0,38]
Vineland-II Motorische Fähigkeiten Domäne, Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
20	65,8 (17,4)	-2,53 (1,48)	22	60,9 (14,0)	1,73 (1,39)	-4,26 [-8,44; -0,08] 0,0460	-0,63 [-1,25; -0,01]
Vineland-II Adaptives Verhalten, zusammengesetzter Standardscore - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
12	51,1 (15,9)	-2,03 (1,52)	15	52,9 (11,0)	0,60 (1,29)	-2,63 [-6,82; 1,57] 0,2087	-0,49 [-1,26; 0,28]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Internalisierung, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
51	18,6 (2,5)	-0,48 (0,28)	52	18,9 (2,6)	-0,71 (0,28)	0,23 [-0,55; 1,01] 0,5648	0,11 [-0,27; 0,50]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
51	17,3 (2,5)	-0,55 (0,23)	53	17,4 (2,4)	-0,36 (0,22)	-0,19 [-0,80; 0,43] 0,5494	-0,12 [-0,50; 0,27]
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten, v-Scale Score - Erhaltungszeitraum (LOCF)							
47	18,8 (2,2)	-0,31 (0,20)	48	19,0 (1,9)	-0,39 (0,20)	0,08 [-0,48; 0,64] 0,7768	0,06 [-0,34; 0,46]
<p>Vineland-II = Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition LOCF = Last Observation Carried Forward MW = Mittelwert SD = Standardabweichung LS-MW = Kleinste-Quadrate Mittelwert (Least-Squares Mean) SE = Standardfehler (Standard Error) LS-MWD = Kleinste-Quadrate Mittelwertdifferenz KI = Konfidenzintervall SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g</p>							

In der Studie GWEP1424 (in-Label Population) ist die Veränderung des *zusammengesetzten Standardscores für das adaptive Verhalten* gegenüber Baseline nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Auch beim *Index für fehlangepasstes Verhalten* bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede den Behandlungsgruppen bezüglich der Veränderung des LS-MW des v-Scale-Scores der Komponenten „Internalisierung“ und „Externalisierung“ sowie bezüglich der Veränderung des LS-MW des v-Scale-Scores.

In der Domäne *Kommunikation* bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebo-Gruppe bezüglich der Veränderung des v-Scale-Scores der Komponente „aufnehmend“, „ausdrückend“ und „schriftlich“. Der Standardscore der Kommunikationsdomäne ist ebenfalls zwischen beiden Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($p = 0,8274$).

In der Domäne *Alltagsfertigkeiten* zeigt sich in der Komponente „persönlich“ ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Epidyolex (SMD: $-0,58$; 95 %-KI: $[-1,13; -0,02]$; $p = 0,0395$). In den anderen Komponenten (häuslich, Gemeinschaft) sowie dem Standardscore bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

In der Domäne *Soziale Fähigkeiten* und deren Komponenten „zwischenmenschliche Beziehungen“, „Spiel und Freizeit“ und „Bewältigungsfähigkeiten“, sowie in der Domäne *Motorische Fähigkeiten* und deren Komponenten „grobmotorisch“ und „feinmotorisch“ bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammengefasst zeigten sich also in Bezug auf die Veränderung der einzelnen oder kombinierten Scores in den Vineland-II-Skalen für adaptives Verhalten zumeist keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den mit Epidyolex und den mit Placebo behandelten Patienten. In keiner Komponente des Vineland-II ergaben sich Unterschiede, bei denen das Konfidenzintervall zur SMD vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle von 0,20 gemäß IQWiG-Methodenpaper liegt.

In der Studie GWEP1332B ist die Veränderung des *zusammengesetzten Standardscores für das adaptive Verhalten* im Behandlungszeitraum gegenüber Baseline nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Auch beim *Index für fehlangepasstes Verhalten* bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Veränderung des LS-MW des v-Scale-Scores der Komponenten „Internalisierung“ und „Externalisierung“ sowie bezüglich der Veränderung des LS-MW des v-Scale-Scores.

In der Domäne *Kommunikation* zeigen sich statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Epidyolex in der Komponente „ausdrückend“ (SMD $-0,85$; 95 %-KI: $[-1,64; -0,06]$; $p = 0,0323$) sowie dem Standardscore (SMD $-1,01$; 95 %-KI: $[-1,86; -0,16]$; $p = 0,0189$). In

den anderen Komponenten der Domäne Kommunikation („aufnehmend“ und „schriftlich“) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Domäne *Alltagsfertigkeiten* bestehen weder bezüglich der Komponenten „persönlich“, „häuslicher“ und „Gemeinschaft“ noch bezüglich der Veränderungen (LS-MWD) des Gesamtscores statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

In der Domäne *Soziale Fähigkeiten* und deren Komponenten „zwischenmenschliche Beziehungen“, „Spiel und Freizeit“ und „Bewältigungsfähigkeiten“, sowie in der Domäne *Motorische Fähigkeiten* und deren Komponenten „grobmotorisch“ und „feinmotorisch“ bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

Zusammengefasst zeigten sich also in Bezug auf die Veränderung der einzelnen oder kombinierten Scores in den Vineland-II-Skalen für adaptives Verhalten zumeist keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebo-Gruppe. In keiner Komponente des Vineland-II ergaben sich Unterschiede, bei denen das Konfidenzintervall zur SMD vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle von 0,20 gemäß IQWiG-Methodenpaper liegt.

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

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition“ wurde für jede Subskala und den Gesamtscore eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich von bezüglich der SMD durchgeführt, unter Verwendung sowohl eines Modells mit festen Effekten als auch eines Modells mit zufälligen Effekten.

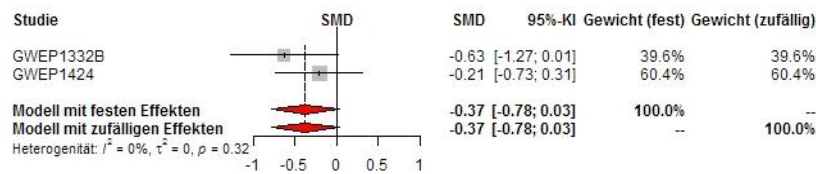
Vineland-II Kommunikation: aufnehmend, v-Scale Score

Abbildung 4-139: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Kommunikation: aufnehmend, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

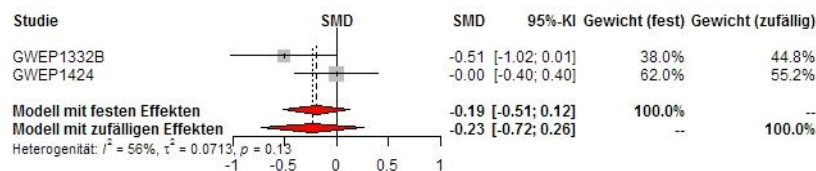


Abbildung 4-140: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Kommunikation: aufnehmend, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

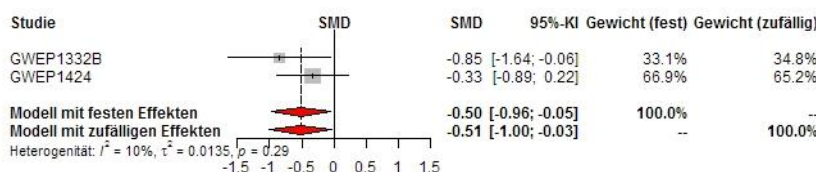
Vineland-II Kommunikation: ausdrückend, v-Scale Score

Abbildung 4-141: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Kommunikation: ausdrückend, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

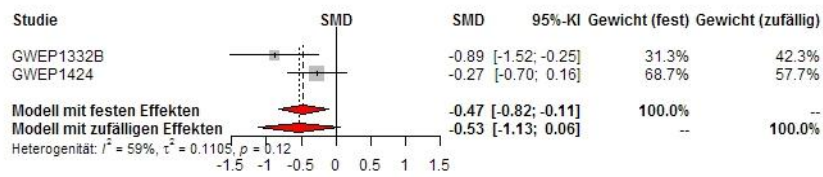


Abbildung 4-142: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Kommunikation: ausdrückend, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Vineland-II Kommunikation: schriftlich, v-Scale Score

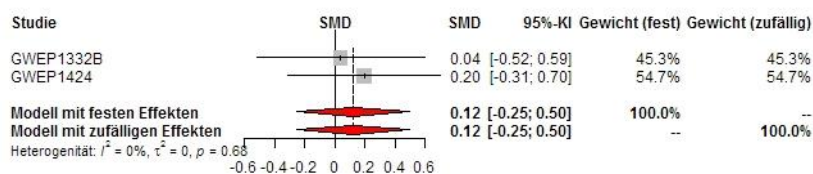


Abbildung 4-143: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Kommunikation: schriftlich, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

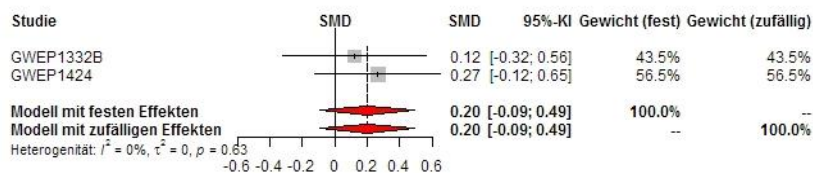


Abbildung 4-144: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Kommunikation: schriftlich, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

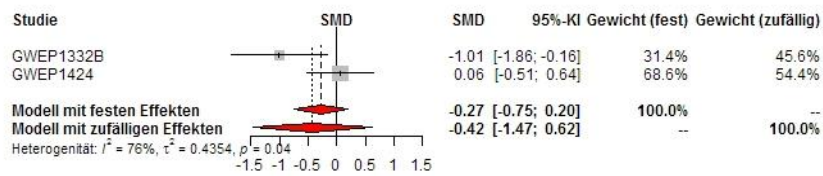
Vineland-II Kommunikationsdomäne, Standardscore

Abbildung 4-145: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Kommunikationsdomäne, Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

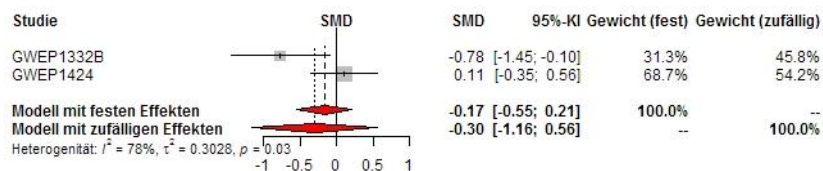


Abbildung 4-146: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Kommunikationsdomäne, Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

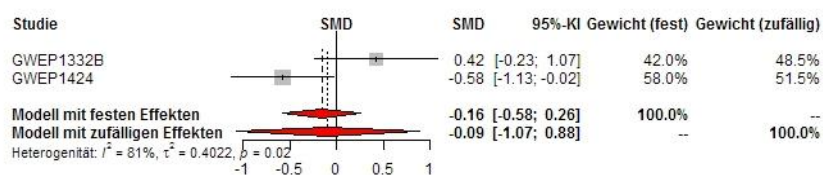
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: persönlich, v-Scale Score

Abbildung 4-147: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Alltagsfertigkeiten: persönlich, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

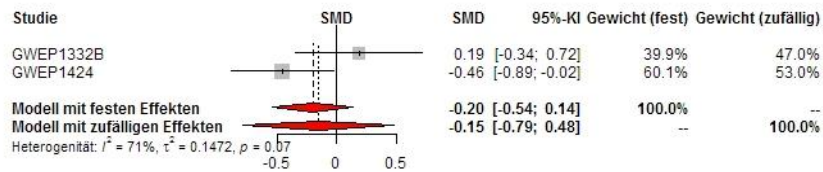


Abbildung 4-148: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Alltagsfertigkeiten: persönlich, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Vineland-II Alltagsfertigkeiten: häuslich, v-Scale Score

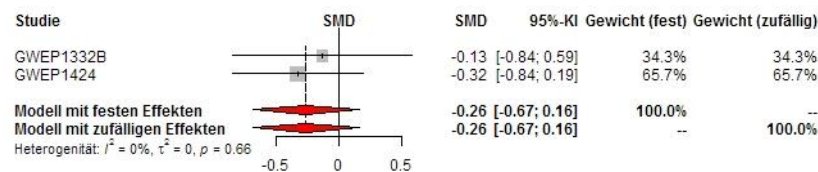


Abbildung 4-149: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Alltagsfertigkeiten: häuslich, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

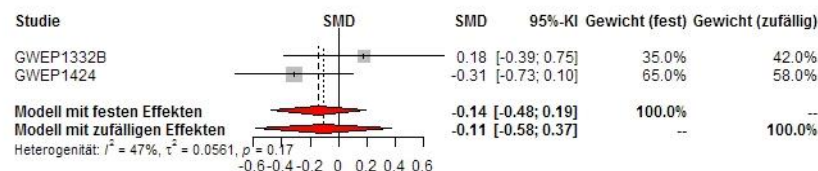


Abbildung 4-150: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Alltagsfertigkeiten: häuslich, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

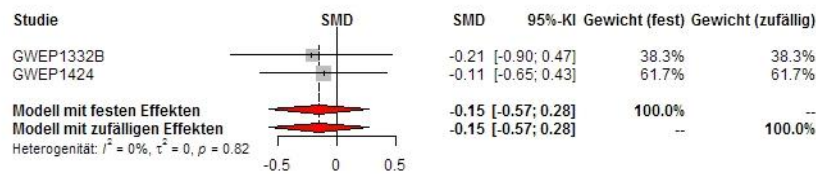
Vineland-II Alltagsfertigkeiten: Gemeinschaft, v-Scale Score

Abbildung 4-151: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Alltagsfertigkeiten: Gemeinschaft, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

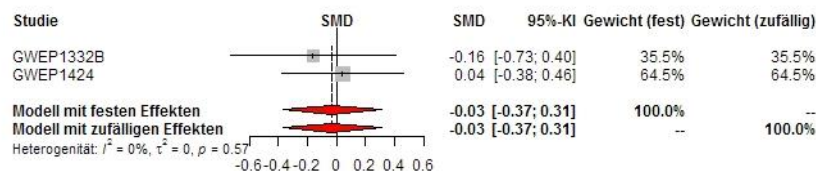


Abbildung 4-152: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Alltagsfertigkeiten: Gemeinschaft, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

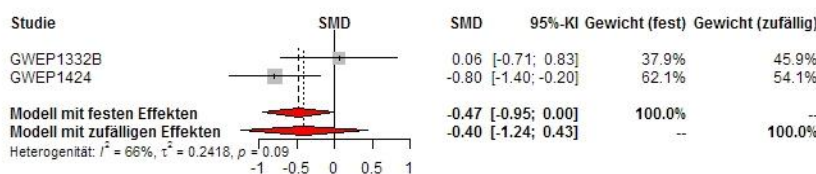
Vineland-II Alltagsfertigkeiten-Domäne, Standardscore

Abbildung 4-153: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Alltagsfertigkeiten-Domäne, Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

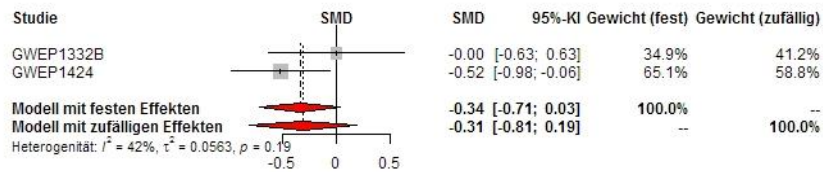


Abbildung 4-154: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Alltagsfertigkeiten-Domäne, Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Vineland-II Soziale Fähigkeiten: zwischenmenschliche Beziehungen, v-Scale Score

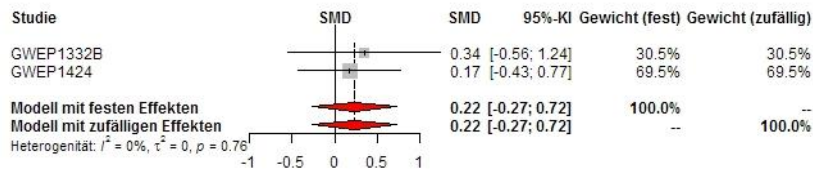


Abbildung 4-155: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Soziale Fähigkeiten: zwischenmenschliche Beziehungen, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

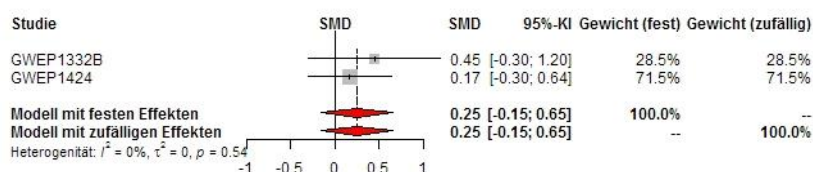


Abbildung 4-156: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Soziale Fähigkeiten: zwischenmenschliche Beziehungen, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

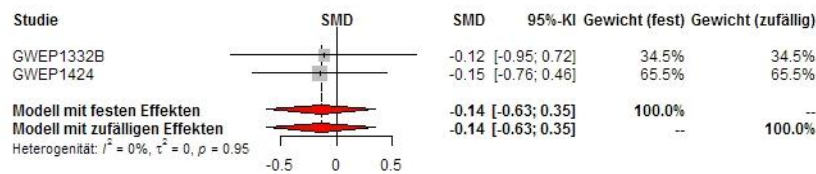
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Spiel und Freizeit, v-Scale Score

Abbildung 4-157: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Spiel und Freizeit, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

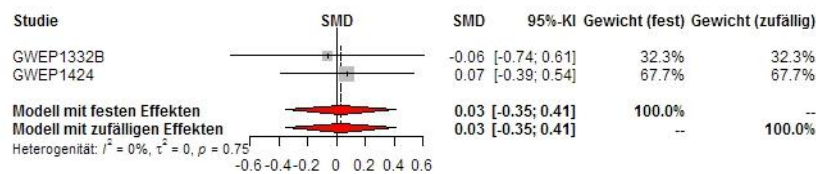


Abbildung 4-158: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Spiel und Freizeit, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

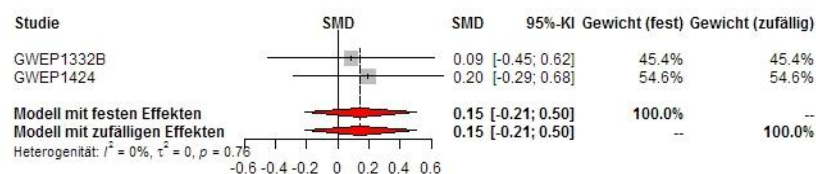
Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Bewältigungsfähigkeiten, v-Scale Score

Abbildung 4-159: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Bewältigungsfähigkeiten, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

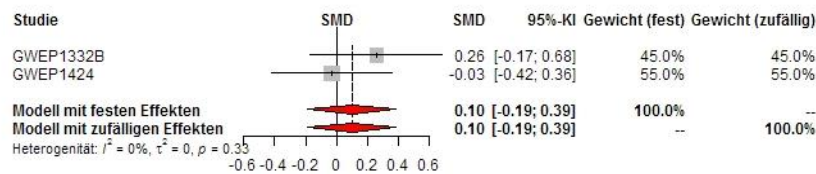


Abbildung 4-160: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Soziale Fähigkeiten: Bewältigungsfähigkeiten, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Vineland-II Soziale Fähigkeiten Domäne, Standardscore

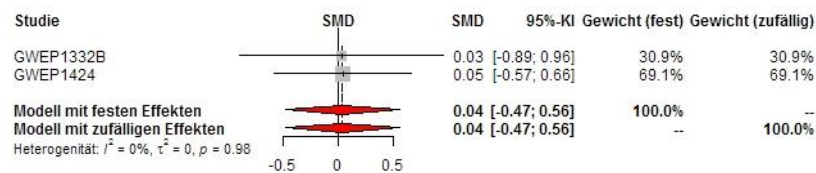


Abbildung 4-161: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Soziale Fähigkeiten Domäne, Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

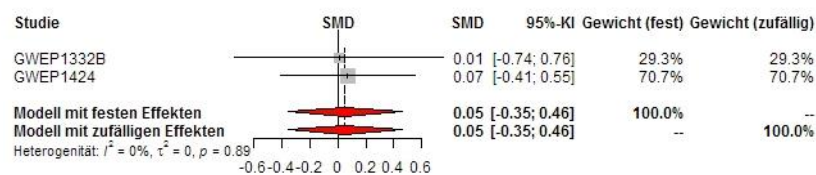


Abbildung 4-162: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Soziale Fähigkeiten Domäne, Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

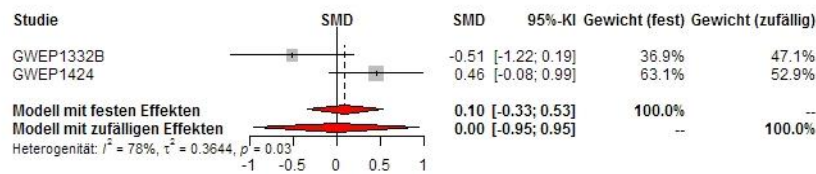
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: grobmotorisch, v-Scale Score

Abbildung 4-163: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Motorische Fähigkeiten: grobmotorisch, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

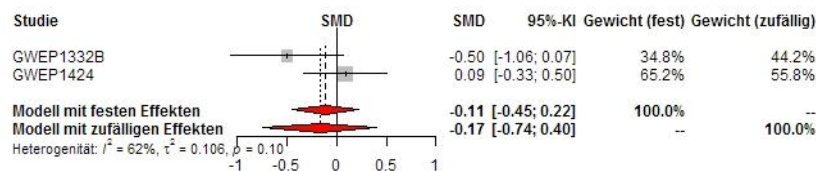


Abbildung 4-164: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Motorische Fähigkeiten: grobmotorisch, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

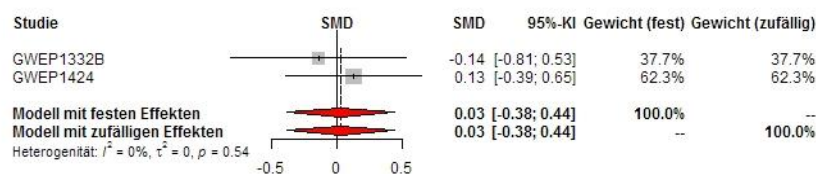
Vineland-II Motorische Fähigkeiten: feinmotorisch, v-Scale Score

Abbildung 4-165: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Motorische Fähigkeiten: feinmotorisch, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

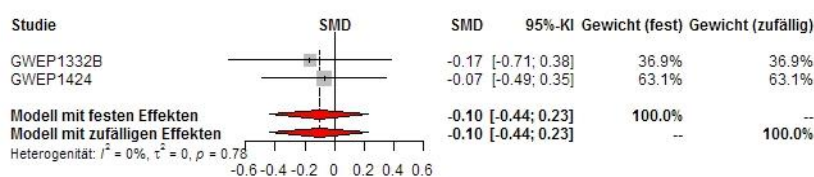


Abbildung 4-166: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Motorische Fähigkeiten: feinmotorisch, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Vineland-II Motorische Fähigkeiten Domäne, Standardscore

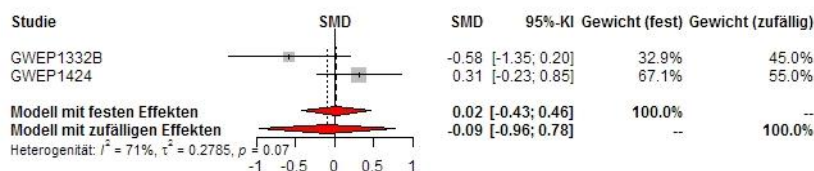


Abbildung 4-167: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Motorische Fähigkeiten Domäne, Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

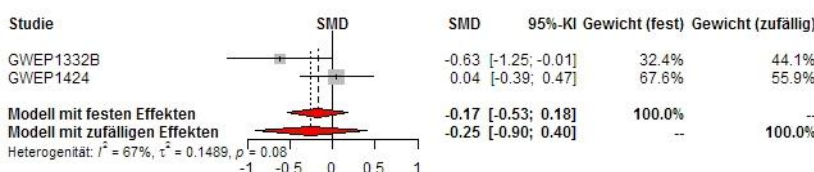


Abbildung 4-168: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Motorische Fähigkeiten Domäne, Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

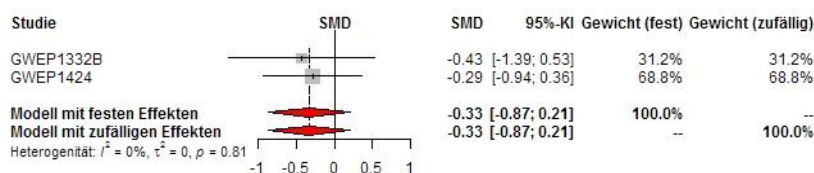
Vineland-II Adaptives Verhalten, zusammengesetzter Standardscore

Abbildung 4-169: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Adaptives Verhalten, zusammengesetzter Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

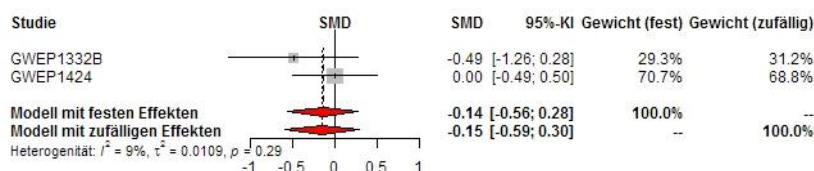


Abbildung 4-170: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Adaptives Verhalten, zusammengesetzter Standardscore, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

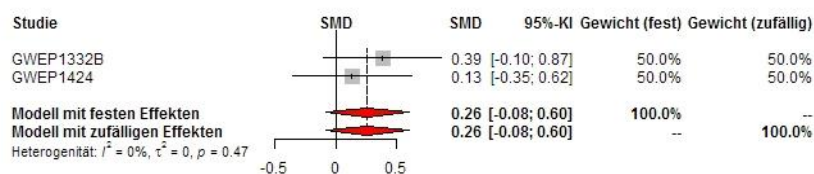
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Internalisierung, v-Scale Score

Abbildung 4-171: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Internalisierung, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

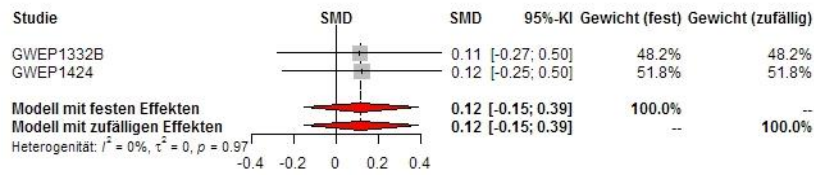


Abbildung 4-172: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Internalisierung, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung, v-Scale Score

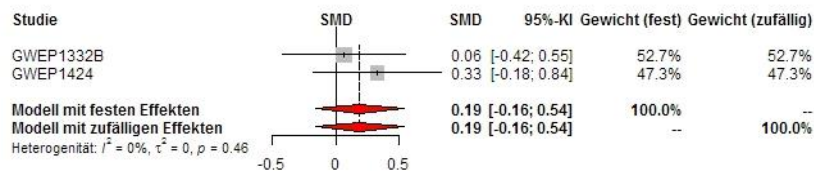


Abbildung 4-173: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

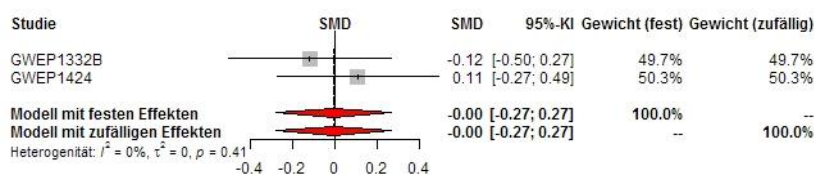


Abbildung 4-174: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten: Externalisierung, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

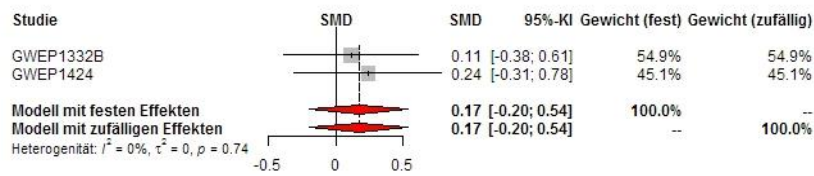
Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten, v-Scale Score

Abbildung 4-175: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

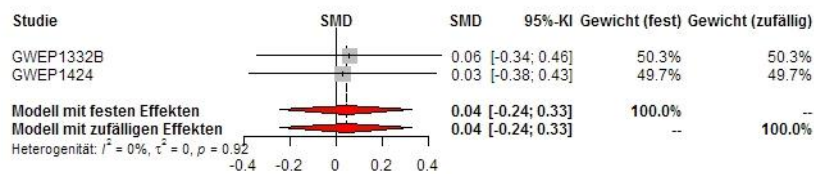


Abbildung 4-176: Ergebnisse der Meta-Analyse der standardisierten Mittelwertdifferenz, Modell mit zufälligen Effekten für den Endpunkt Vineland-II Index für fehlangepasstes Verhalten, v-Scale Score, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gesamte Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

In der Meta-Analyse ergeben sich in der in-Label Population zumeist keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Lediglich bezüglich der Komponente „Kommunikation, ausdrückend“ besteht ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Epidyolex mit einer SMD von $-0,50$ (95 %-KI: $[-0,96; -0,05]$) im Modell mit festen Effekten bzw. $-0,51$ (95 %-KI: $[-1,00; -0,03]$) im Modell mit zufälligen Effekten (Abbildung 4-141). Dieser Unterschied ist aber nicht relevant, da das 95 %-Konfidenzintervall der SMD nicht vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle ($-0,2$ bis $0,2$) liegt. Bezüglich der anderen Komponenten der Domäne Kommunikation (aufnehmend, schriftlich) sowie im Standardscore in der Domäne Kommunikation sind die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant. In den Domänen Alltagsfertigkeiten, Soziale Fähigkeiten und Motorische Fähigkeiten zeigten sich keinerlei statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den zusammengesetzten Standardscore ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Epidyolex-Gruppe und der Placebo-Gruppe mit einer SMD von $-0,33$ (95 %-KI: $[-0,87; 0,21]$; Abbildung 4-169). Selbiges gilt bezüglich der Indices für fehlangepasstes Verhalten.

Es liegen keine Hinweise auf bedeutsame Heterogenität vor, außer für den Standardscore in der Domäne Kommunikation (Abbildung 4-145: $I^2 = 76\%$, $p = 0,04$), die Komponente „persönlich“ in der Domäne Alltagsfertigkeiten (Abbildung 4-147: $I^2 = 81\%$, $p = 0,02$) und die Komponente „grobmotorisch“ in der Domäne Motorische Fähigkeiten (Abbildung 4-163: $I^2 = 78\%$, $p = 0,03$).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1424 wurde in den USA, Spanien, Polen, Australien und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Die Studie GWEP1332B wurde in Frankreich, Polen, den USA und dem Vereinigten Königreich durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Die Dosierung mit 20 mg/kg/Tag in der entsprechenden Behandlungsgruppe war jeweils als Zieldosis definiert. Die eingeschlossenen Patienten wurden nicht - wie es in der Fachinformation vorgesehen ist - unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos selektiert und eingeschlossen. Das heisst, dass nicht alle in die jeweilige Studie eingeschlossenen Patienten den Kriterien der Fachinformation entsprachen und nicht alle eine Dosierung oberhalb der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10mg/kg/Tag benötigt hätten. Da im Nachgang nicht geklärt werden kann, welche Patienten entsprechend der Fachinformation eine Titration der Dosis über die empfohlene Erhaltungsdosis von 10mg/kg/Tag bekommen hätten und da die Titration protokollkonform bei allen Patienten auf die Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag erfolgte, nicht aber auf eine individuell zu bestimmende Dosis bis zur Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag, entspricht die Patientenpopulation nicht der in der Fachinformation definierten Zielpopulation.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

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

Tabelle 4-136: Operationalisierung von "Unerwünschte Ereignisse (UE)"

Studie	Operationalisierung
GWEP1424 und GWEP1332B	<p>Die unerwünschten Ereignisse (UE) werden für die gesamte Studienlaufzeit wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwere UE gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt (es liegt keine Einstufung nach CTCAE Grad vor). • Schwerwiegende UE (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE von speziellem Interesse <p>Die Kodierung der UE erfolgte in der Studie unter Verwendung des MedDRA, Version 17.0. Alle UE und SUE wurden als „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Für die Analysen wurden alle UE während der Behandlung und 30 Tage darüber hinaus betrachtet. Es wurden im statistischen Analyseplan der herangezogenen Studien folgende zwei UE von speziellem Interesse definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drogenentzug (Benennung im Studien-SAP: "Withdrawal") <ul style="list-style-type: none"> ○ Folgende preferred Terms wurden eingeschlossen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamentenentzugskrampfanfälle ▪ Kopfschmerzen durch Medikamentenentzug ▪ Medikamentenentzugsaufrechterhaltungstherapie ▪ Arzneimittelentzugssyndrom ▪ Arzneimittelentzugssyndrom Neugeborenes ▪ Drogenrehabilitation ▪ Reboundeffekt ▪ Steroidentzugssyndrom ▪ Entzugsarrhythmie ▪ Entzugssyndrom • Drogenmissbrauch und Abhängigkeit (Benennung im Studien-SAP: "Drug abuse and dependence") <ul style="list-style-type: none"> ○ Folgende preferred Terms wurden eingeschlossen <ul style="list-style-type: none"> ▪ hedonistisch homeostatische Dysregulation ▪ Drogenmissbrauch ▪ Drogensuechtiger ▪ Arzneimittelabhängigkeit ▪ Drogenabhängigkeit, antepartal ▪ Drogenabhängigkeit, postpartal ▪ Vorsätzliche Falschanwendung von Medikamenten ▪ Absichtliche Ueberdosis ▪ Anwendung von illegalen Drogen der Mutter ▪ neonatale Komplikationen durch Substanzmissbrauch ▪ Abhängigkeit von mehreren Substanzen ▪ Missbrauch einer Substanz ▪ Substanzmissbrauch ▪ Unabsichtliche Ueberdosierung ▪ Abhängigkeit

- Störung des Sozialverhaltens
- Unangemessener Verabreichungsort eines Arzneimittels
- Drogendetoxifikation
- Entwendung von Medikamenten
- Arzneimittelkonzentration oberhalb des therapeutischen Bereiches
- Arzneimittelkonzentration erhöht
- Drogenscreening
- Drogenscreening positiv
- Arzneimitteltoleranz
- Arzneimitteltoleranz erniedrigt
- Arzneimitteltoleranz erhöht
- Kopfschmerzen durch Übernutzung von Medikamenten
- Narkotisches Darmsyndrom
- Nadelstichspuren
- Überdosis
- Verschriebene Überdosierung
- Fälschung eines Rezeptes
- Gebrauch von Substanzen
- Substanzbedingte affektive Störung
- Substanzbedingte psychotische Störung
- Toxizität gegenüber verschiedenen Agenzien

Es werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE, schweren UE, SUE oder UE, das zum Therapieabbruch führte, im Dossier dargestellt. Die Auswertung erfolgte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Angegeben werden Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die Risiko-Differenz (RD), jeweils mit 95 %-Konfidenzintervall (KI).

Datenbasis jeweils: Sicherheits-Analyseset der in-Label Population. Für die Hauptkategorien (jegliche UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten) werden ergänzend die Analysen für die gesamte Studienpopulation (Sicherheits-Analyseset) gezeigt.

- Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis): GWEP1424
- Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis): GWEP1424 und GWEP1332B

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 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. 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 „Unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Epidyolex-Dosis 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)

Tabelle 4-138: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
Jegliche UE							
44	40 (90,9)	41	40 (97,6)	0,28 [0,03; 2,70]	0,93 [0,84; 1,04] ^a	-0,07 [-0,16; 0,03] ^a	0,2547
Schwere UE							
44	3 (6,8)	41	1 (2,4)	3,05 [0,29; 32,40]	2,70 [0,31; 23,91]	0,04 [-0,04; 0,13] ^a	0,3457
Schwerwiegende UE							
44	10 (22,7)	41	7 (17,1)	1,30 [0,41; 4,07]	1,21 [0,53; 2,76]	0,06 [-0,11; 0,23] ^a	0,6574
UE, die zum Therapieabbruch führten							
44	0 (0,0)	41	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
UE = Unerwünschte Ereignisse							

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests n.b. = nicht berechenbar							

Tabelle 4-139: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der gesamten Studienpopulation, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
Jegliche UE							
64	56 (87,5)	65	58 (89,2)	0,87 [0,29; 2,56]	0,97 [0,85; 1,10]	-0,03 [-0,14; 0,08]	0,7964
Schwere UE							
64	5 (7,8)	65	2 (3,1)	2,52 [0,46; 13,69]	2,36 [0,48; 11,55]	0,05 [-0,03; 0,13] ^a	0,2768
Schwerwiegende UE							
64	13 (20,3)	65	10 (15,4)	1,34 [0,53; 3,38]	1,26 [0,60; 2,62]	0,03 [-0,09; 0,15]	0,5422
UE, die zum Therapieabbruch führten							
64	0 (0,0)	65	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
UE = Unerwünschte Ereignisse KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests n.b. = nicht berechenbar							

In der Studie GWEP1424 (in-Label Population) war der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades unter Epidyolex (GWP42003-P) im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,2547$). Von den mit Epidyolex behandelten Patienten erlitten 90,9 % mindestens ein UE, in der Placebo-Gruppe waren es 97,6 %. Das RR beträgt 0,93 (95 %-KI: [0,84; 1,04]).

Schwere UE traten bei 6,8 % der Patienten mit Epidyolex und 2,4 % der Patienten mit Placebo auf. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Epidyolex und Placebo bezüglich schwerer UE ($p = 0,3457$, RR = 2,70 (95 %-KI: [0,31; 23,91])).

SUE traten bei 22,7 % der Patienten mit Epidyolex und 17,1 % der Patienten mit Placebo auf. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Epidyolex und Placebo bezüglich SUE ($p = 0,6574$, $RR = 1,21$ (95 %-KI: [0,53; 2,76])).

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

UE von speziellem Interesse

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

Für das UE von speziellem Interesse "Drogenmissbrauch und Abhängigkeit" sind die Ergebnisse in folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-140: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Drogenmissbrauch und Abhängigkeit" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
UE von speziellem Interesse: Drogenmissbrauch und Abhängigkeit							
44	1 (2,3)	41	0 (0,0)	2,86 [0,11; 72,26] ^a	2,80 [0,12; 66,85] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,4378
Schwerwiegende UE von speziellem Interesse: Drogenmissbrauch und Abhängigkeit							
44	1 (2,3)	41	0 (0,0)	2,86 [0,11; 72,26] ^a	2,80 [0,12; 66,85] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,4378
Schwere UE von speziellem Interesse: Drogenmissbrauch und Abhängigkeit							
44	0 (0,0)	41	0 (0,0)	0,93 [0,02; 48,08] ^a	0,93 [0,02; 45,98] ^a	-0,00 [-0,00; 0,00] ^a	n.b.
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
UE = Unerwünschte Ereignisse KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests n.b. = nicht berechenbar							

Im UE von speziellem Interesse "Drogenmissbrauch und Abhängigkeit" zeigte sich in den Sicherheits-Analysesets der in-Label Population der Studie GWEP1424 in der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag kein signifikanter Unterschied im relativen Risiko zwischen den Behandlungsgruppen (jegliches AESI: $RR = 2,80$; 95 %-KI [0,12; 66,85]).

UE nach MedDRA SOC und PT

Tabelle 4-141: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
44	8 (18,2)	41	10 (24,4)	0,70 [0,24; 2,03]	0,76 [0,33; 1,76]	-0,06 [-0,23; 0,11]	0,5196
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
44	13 (29,6)	41	14 (34,1)	0,72 [0,28; 1,84]	0,86 [0,46; 1,58]	-0,12 [-0,34; 0,10]	0,4973
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
44	21 (47,7)	41	14 (34,1)	1,77 [0,72; 4,36]	1,39 [0,83; 2,32]	0,13 [-0,08; 0,34]	0,2196
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
44	7 (15,9)	41	4 (9,8)	1,89 [0,50; 7,16]	1,68 [0,53; 5,33]	0,06 [-0,08; 0,20] ^a	0,3538
SOC Untersuchungen							
44	7 (15,9)	41	5 (12,2)	1,36 [0,39; 4,76]	1,31 [0,45; 3,80]	0,06 [-0,17; 0,28]	0,6364
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
44	8 (18,2)	41	7 (17,1)	0,90 [0,28; 2,86]	0,98 [0,40; 2,39]	0,01 [-0,15; 0,17] ^a	0,8629
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
44	24 (54,5)	41	23 (56,1)	0,91 [0,38; 2,17]	0,97 [0,66; 1,43]	-0,02 [-0,24; 0,19]	0,8367
SOC Psychiatrische Erkrankungen							
44	7 (15,9)	41	5 (12,2)	1,26 [0,36; 4,43]	1,20 [0,41; 3,47]	0,04 [-0,11; 0,18] ^a	0,7251
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
44	4 (9,1)	41	8 (19,5)	0,41 [0,11; 1,52]	0,46 [0,15; 1,45]	-0,11 [-0,26; 0,03]	0,1832
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
44	8 (18,2)	41	2 (4,9)	4,32 [0,85; 21,98]	3,74 [0,83; 16,85]	0,13 [0,00; 0,26] ^a	0,0652
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests SOC = MedDRA System Organ Class							

Tabelle 4-142: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu

bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
PT Appetit vermindert							
44	8 (18,2)	41	6 (14,6)	1,08 [0,33; 3,57]	1,12 [0,44; 2,87]	0,04 [-0,12; 0,19] ^a	0,9032
PT Diarrhö							
44	7 (15,9)	41	4 (9,8)	1,81 [0,48; 6,85]	1,70 [0,53; 5,45]	0,07 [-0,08; 0,21]	0,3847
PT Ermüdung							
44	4 (9,1)	41	5 (12,2)	0,68 [0,17; 2,79]	0,72 [0,21; 2,50]	-0,05 [-0,21; 0,11]	0,5981
PT Pneumonie							
44	5 (11,4)	41	0 (0,0)	11,56 [0,62; 215,93] ^a	10,27 [0,59; 180,05] ^a	0,11 [0,02; 0,21] ^a	0,0390
PT Fieber							
44	9 (20,4)	41	9 (21,9)	0,79 [0,27; 2,31]	0,85 [0,38; 1,89]	-0,01 [-0,19; 0,16] ^a	0,6662
PT Somnolenz							
44	15 (34,1)	41	8 (19,5)	2,29 [0,82; 6,36]	1,75 [0,83; 3,66]	0,17 [-0,01; 0,35]	0,1152
PT Status epilepticus							
44	5 (11,4)	41	5 (12,2)	0,84 [0,21; 3,31]	0,93 [0,30; 2,90]	-0,01 [-0,15; 0,13] ^a	0,8040
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests PT = MedDRA Preferred Term							

In der Studie GWEP1424 (in-Label-Population) ereigneten sich unter Epidyolex am häufigsten UE, die der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zuzuordnen sind: bei 54,5 % der Patienten in der Epidyolex-Gruppe gegenüber 56,1 % in der Placebo-Gruppe. Das RR betrug 0,97 (95 %-KI: [0,66; 1,43]; p = 0,8367). Für sämtliche UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die häufigsten Einzel-UE nach PT bei den mit Epidyolex behandelten Patienten waren Somnolenz (bei 34,1 % der Patienten gegenüber 19,5 % in der Placebo-Gruppe; p = 0,1152), Fieber (20,4 % gegenüber 21,9 %; p = 0,6662), verminderter Appetit (18,2 % gegenüber 14,6 %; p = 0,9032), Diarrhö (15,9 % gegenüber 9,8 %; p = 0,3847), Status epilepticus (11,4 % gegenüber 12,2 %, p = 0,8040) und Ermüdung (9,1 % gegenüber 12,2 %, p = 0,5981). Pneumonie wurde in 5 Patienten (11,4 %) in der Epidyolex-Gruppe berichtet und

in keinem Patienten in der Placebo-Gruppe (0,0 %). Das RR lag bei 10,27 (95 %-KI [0,59; 180,05], $p = 0,0390$). Da das 95 %-KI die Eins überdeckt, besteht kein signifikanter Unterschied. Andere UE ereigneten sich bei weniger als 10 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen.

Schwere UE nach MedDRA SOC und PT

Tabelle 4-143: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

GWP42003-P		Placebo		GWP42003-P vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
44	3 (6,8)	41	1 (2,4)	3,05 [0,29; 32,40]	2,70 [0,31; 23,91]	0,04 [-0,04; 0,13] ^a	0,3457
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests SOC = MedDRA System Organ Class							

Tabelle 4-144: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

GWP42003-P		Placebo		GWP42003-P vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p (CMH)
PT Status epilepticus							
44	3 (6,8)	41	1 (2,4)	3,05 [0,29; 32,40]	2,70 [0,31; 23,91]	0,04 [-0,04; 0,13] ^a	0,3457
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p (CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests PT = MedDRA Preferred Term							

Das häufigste schwere UE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten war Status epilepticus als preferred Term in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (bei 6,8 % der Patienten gegenüber 2,4 % in der Placebo-Gruppe; $p = 0,3457$). Andere schwere UE ereigneten sich bei weniger als 5 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen.

SUE nach MedDRA SOC und PT

Tabelle 4-145: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
44	4 (9,1)	41	0 (0,0)	9,22 [0,48; 176,84] ^a	8,40 [0,47; 151,34] ^a	0,09 [0,01; 0,18] ^a	0,0619
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
44	7 (15,9)	41	6 (14,6)	1,02 [0,29; 3,59]	1,09 [0,42; 2,83]	0,01 [-0,14; 0,17] ^a	0,9742
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests SOC = MedDRA System Organ Class							

Tabelle 4-146: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, 10 mg/kg/Tag (Empfohlene Erhaltungsdosis)).

Epidyolex (GWP42003-P)		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
PT Pneumonie							
44	3 (6,8)	41	0 (0,0)	7,00 [0,35; 139,79] ^a	6,53 [0,35; 122,75] ^a	0,07 [-0,01; 0,14] ^a	0,1199
PT Status epilepticus							
44	5 (11,4)	41	5 (12,2)	0,84 [0,21; 3,31]	0,93 [0,30; 2,90]	-0,01 [-0,15; 0,13] ^a	0,8040
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests PT = MedDRA Preferred Term							

In der Studie GWEP1424 (in-Label Population) ereigneten sich unter Epidyolex am häufigsten SUE, die der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zuzuordnen sind: bei 15,9 % der Patienten in der Epidyolex-Gruppe gegenüber 14,6 % in der Placebo-Gruppe. Das RR betrug 1,09 (95 %-KI: [0,42; 2,83]; $p = 0,9742$). SUE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten bei 9,1 % der mit Epidyolex und keinem der mit Placebo behandelten Patienten auf. Das RR betrug 8,40 (95 %-KI: [0,47; 151,34]; $p = 0,0619$). Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. Es gibt keine weiteren SUE nach SOC, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten.

Das häufigste SUE bei den mit Epidyolex behandelten Patienten war Status epilepticus (bei 11,4 % der Patienten gegenüber 12,2 % in der Placebo-Gruppe; $p = 0,8040$) und Pneumonie (bei 6,8 % der Patienten gegenüber 0,0 % in der Placebo-Gruppe; $p = 0,1199$). Andere SUE ereigneten sich bei weniger als 5 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen.

Epidyolex-Dosis 20 mg/kg/Tag (Empfohlene Höchstdosis)

Tabelle 4-147: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
Jegliche UE							
41	38 (92,7)	41	40 (97,6)	0,32 [0,03; 3,24]	0,95 [0,86; 1,05] ^a	-0,05 [-0,14; 0,04] ^a	0,3191
Schwere UE							
41	3 (7,3)	41	1 (2,4)	3,23 [0,31; 33,99]	2,91 [0,32; 26,55]	0,05 [-0,04; 0,14] ^a	0,3167
Schwerwiegende UE							
41	11 (26,8)	41	7 (17,1)	1,78 [0,59; 5,36]	1,47 [0,64; 3,39]	0,10 [-0,08; 0,28] ^a	0,3082
UE, die zum Therapieabbruch führten							
41	4 (9,8)	41	0 (0,0)	9,96 [0,52; 191,23] ^a	9,00 [0,50; 161,98] ^a	0,10 [0,01; 0,19] ^a	0,0440
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
UE = Unerwünschte Ereignisse KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests							

Tabelle 4-148: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der gesamten Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
Jegliche UE							
69	62 (89,9)	65	58 (89,2)	1,08 [0,35; 3,28]	0,99 [0,88; 1,11]	-0,01 [-0,11; 0,10]	0,8947
Schwerwiegende UE							
69	17 (24,6)	65	10 (15,4)	1,75 [0,73; 4,22]	1,54 [0,77; 3,08]	0,09 [-0,04; 0,22]	0,2126
Schwere UE							
69	7 (10,1)	65	2 (3,1)	3,48 [0,69; 17,69]	3,15 [0,69; 14,44]	0,07 [-0,01; 0,15] ^a	0,1175
UE, die zum Therapieabbruch führten							
69	5 (7,2)	65	0 (0,0)	11,17 [0,61; 206,17] ^a	10,37 [0,58; 183,92] ^a	0,07 [0,01; 0,13] ^a	0,0300
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
UE = Unerwünschte Ereignisse KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests							

Tabelle 4-149: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
Jegliche UE							
40	39 (97,5)	38	29 (76,3)	11,55 [1,36; 97,88]	1,28 [1,06; 1,54] ^a	0,21 [0,07; 0,36] ^a	0,0085
Schwere UE							
40	7 (17,5)	38	1 (2,6)	7,38 [0,85; 63,95]	6,04 [0,78; 46,92]	0,15 [0,02; 0,28] ^a	0,0431
Schwerwiegende UE							
40	8 (20,0)	38	1 (2,6)	10,33 [1,18; 90,67]	7,48 [1,00; 56,04]	0,17 [0,04; 0,31] ^a	0,0158
UE, die zum Therapieabbruch führten							
40	6 (15,0)	38	1 (2,6)	6,05 [0,68; 53,75]	5,02 [0,63; 39,79]	0,12 [0,00; 0,25] ^a	0,0786
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
UE = Unerwünschte Ereignisse							

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests							

Tabelle 4-150: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der gesamten Studienpopulation, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
Jegliche UE							
61	57 (93,4)	59	44 (74,6)	5,01 [1,54; 16,32]	1,25 [1,06; 1,48] ^a	0,19 [0,06; 0,32] ^a	0,0047
Schwere UE							
61	9 (14,8)	59	2 (3,4)	5,15 [1,04; 25,44]	4,17 [0,95; 18,33]	0,11 [0,01; 0,21] ^a	0,0312
Schwerwiegende UE							
61	10 (16,4)	59	3 (5,1)	3,94 [1,01; 15,44]	3,30 [0,97; 11,25]	0,11 [0,00; 0,22] ^a	0,0399
UE, die zum Therapieabbruch führten							
61	9 (14,8)	59	1 (1,7)	10,39 [1,26; 85,78]	8,55 [1,12; 65,06]	0,13 [0,04; 0,23] ^a	0,0100
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
UE = Unerwünschte Ereignisse KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests							

In der Studie GWEP1424 (in-Label Population) war der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades unter Epidyolex (GWP42003-P) im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,3191$). Von den mit Epidyolex behandelten Patienten erlitten 92,7 % mindestens ein UE, in der Placebo-Gruppe waren es 97,6 %. Das RR beträgt 0,95 (95 %-KI: [0,86; 1,05]).

Schwere UE traten bei 7,3 % der Patienten mit Epidyolex und 2,4 % der Patienten mit Placebo auf. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Epidyolex und Placebo bezüglich schwerer UE ($p = 0,3167$, RR = 2,91 (95 %-KI: [0,32; 26,55])).

SUE traten bei 26,8 % der Patienten mit Epidyolex und 17,1 % der Patienten mit Placebo auf. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Epidyolex und Placebo bezüglich SUE ($p = 0,3082$, $RR = 1,47$ (95 %-KI: [0,64; 3,39])).

Ein UE, das zum Therapieabbruch führte, trat bei vier der mit Epidyolex behandelten Patienten (9,8 %) und bei keinem der mit Placebo behandelten Patienten auf. Das RR beträgt 9,00 (95 %-KI: [0,50; 161,98]; $p = 0,0440$). Da das 95 %-KI die Eins überdeckt, zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

In der Studie GWEP1332B (in-Label Population) war der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen jeglichen Schweregrades unter Epidyolex im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant unterschiedlich zuungunsten von Epidyolex ($p = 0,0085$). Von den mit Epidyolex behandelten Patienten erlitten 97,5 % mindestens ein UE, in der Placebo-Gruppe waren es 76,3 %. Das RR beträgt 1,28 (95 %-KI: [1,06; 1,54]).

Schwere UE traten bei 17,5 % der Patienten mit Epidyolex und 2,6 % der Patienten mit Placebo auf. Es gab damit keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich schwerer UE ($p = 0,0431$, $RR = 6,04$ (95 %-KI: [0,78; 46,92])).

SUE traten bei 20,0 % der Patienten mit Epidyolex und 2,6 % der Patienten mit Placebo auf. Es gab damit einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Epidyolex bezüglich SUE ($p = 0,0158$, $RR = 7,48$ (95 %-KI: [1,00; 56,04])).

Ein UE, das zum Therapieabbruch führte, trat bei 15,0 % der mit Epidyolex behandelten Patienten und bei 2,6 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,0785$, $RR = 5,02$ (95 %-KI: [0,63; 39,79])).

UE von speziellem Interesse

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

Für das UE von speziellem Interesse "Drogenmissbrauch und Abhängigkeit" sind die Ergebnisse in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Drogenmissbrauch und Abhängigkeit" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Placebo	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
--	---------	--

N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
UE von speziellem Interesse: Drogenmissbrauch und Abhängigkeit							
41	4 (9,8)	41	0 (0,0)	9,96 [0,52; 191,23] ^a	9,00 [0,50; 161,98] ^a	0,10 [0,01; 0,19] ^a	0,0181
Schwerwiegende UE von speziellem Interesse: Drogenmissbrauch und Abhängigkeit							
41	1 (2,4)	41	0 (0,0)	3,07 [0,12; 77,69] ^a	3,00 [0,13; 71,56] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,2725
Schwere UE von speziellem Interesse: Drogenmissbrauch und Abhängigkeit							
41	0 (0,0)	41	0 (0,0)	1,00 [0,02; 51,60] ^a	1,00 [0,02; 49,23] ^a	-0,00 [-0,00; 0,00] ^a	n.b.
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
UE = Unerwünschte Ereignisse KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests n.b. = nicht berechenbar							

Tabelle 4-152: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: Drogenmissbrauch und Abhängigkeit" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
UE von speziellem Interesse: Drogenmissbrauch und Abhängigkeit							
40	0 (0,0)	38	0 (0,0)	0,95 [0,02; 49,11] ^a	0,95 [0,02; 46,77] ^a	-0,00 [-0,00; 0,00] ^a	n.b.
Schwerwiegende UE von speziellem Interesse: Drogenmissbrauch und Abhängigkeit							
40	0 (0,0)	38	0 (0,0)	0,95 [0,02; 49,11] ^a	0,95 [0,02; 46,77] ^a	-0,00 [-0,00; 0,00] ^a	n.b.
Schwere UE von speziellem Interesse: Drogenmissbrauch und Abhängigkeit							
40	0 (0,0)	38	0 (0,0)	0,95 [0,02; 49,11] ^a	0,95 [0,02; 46,77] ^a	-0,00 [-0,00; 0,00] ^a	n.b.
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
UE = Unerwünschte Ereignisse KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests n.b. = nicht berechenbar							

Im UE von speziellem Interesse "Drogenmissbrauch und Abhängigkeit" zeigte sich in der Studie GWEP1424 kein signifikanter Unterschied im relativen Risiko zwischen den

Behandlungsgruppen (jegliches AESI: RR = 9,00; 95 %-KI [0,50; 161,98]). In der Studie GWEP1332B wurden keine Ereignisse berichtet.

UE nach MedDRA SOC und PT

Tabelle 4-153: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
41	14 (34,1)	41	10 (24,4)	1,64 [0,62; 4,34]	1,43 [0,71; 2,85]	0,10 [-0,10; 0,29]	0,3291
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
41	17 (41,5)	41	14 (34,1)	1,39 [0,56; 3,45]	1,23 [0,70; 2,15]	0,08 [-0,13; 0,29]	0,4827
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
41	22 (53,7)	41	14 (34,1)	2,20 [0,89; 5,45]	1,56 [0,94; 2,59]	0,19 [-0,03; 0,40]	0,0910
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
41	6 (14,6)	41	4 (9,8)	1,68 [0,43; 6,56]	1,53 [0,47; 5,04]	0,05 [-0,09; 0,19] ^a	0,4635
SOC Untersuchungen							
41	16 (39,0)	41	5 (12,2)	5,33 [1,66; 17,09]	3,30 [1,34; 8,13]	0,27 [0,09; 0,45] ^a	0,0037
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
41	13 (31,7)	41	7 (17,1)	2,58 [0,88; 7,59]	2,11 [0,94; 4,75]	0,14 [-0,04; 0,33]	0,0866
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
41	22 (53,7)	41	23 (56,1)	0,93 [0,38; 2,24]	0,98 [0,66; 1,46]	-0,02 [-0,23; 0,20]	0,8709
SOC Psychiatrische Erkrankungen							
41	8 (19,5)	41	5 (12,2)	1,60 [0,46; 5,55]	1,44 [0,51; 4,01]	0,07 [-0,08; 0,23] ^a	0,4629
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
41	7 (17,1)	41	8 (19,5)	0,76 [0,24; 2,40]	0,80 [0,32; 2,00]	-0,03 [-0,19; 0,13]	0,6432
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests SOC = MedDRA System Organ Class							

Tabelle 4-154: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
PT Alaninaminotransferase erhöht							
41	6 (14,6)	41	0 (0,0)	15,20 [0,83; 279,29] ^a	13,00 [0,76; 223,50] ^a	0,15 [0,04; 0,25] ^a	0,0083
PT Aspartataminotransferase erhöht							
41	7 (17,1)	41	0 (0,0)	18,04 [0,99; 327,30] ^a	15,00 [0,88; 254,33] ^a	0,17 [0,06; 0,29] ^a	0,0033
PT Appetit vermindert							
41	12 (29,3)	41	6 (14,6)	2,65 [0,86; 8,17]	2,27 [0,94; 5,47]	0,14 [-0,04; 0,32]	0,0886
PT Diarrhö							
41	9 (21,9)	41	4 (9,8)	2,84 [0,78; 10,34]	2,40 [0,80; 7,19]	0,13 [-0,02; 0,28]	0,1110
PT Ermüdung							
41	12 (29,3)	41	5 (12,2)	3,05 [0,95; 9,83]	2,43 [0,93; 6,31]	0,17 [0,00; 0,34]	0,0590
PT Nasopharyngitis							
41	5 (12,2)	41	2 (4,9)	2,22 [0,38; 12,77]	2,07 [0,44; 9,74]	0,07 [-0,05; 0,19] ^a	0,3717
PT Fieber							
41	7 (17,1)	41	9 (21,9)	0,70 [0,23; 2,15]	0,75 [0,31; 1,80]	-0,04 [-0,20; 0,13]	0,5387
PT Somnolenz							
41	13 (31,7)	41	8 (19,5)	2,06 [0,72; 5,90]	1,63 [0,77; 3,48]	0,14 [-0,04; 0,32]	0,1810
PT Status epilepticus							
41	2 (4,9)	41	5 (12,2)	0,29 [0,05; 1,68]	0,34 [0,07; 1,64]	-0,07 [-0,19; 0,05] ^a	0,1573
PT Erbrechen							
41	5 (12,2)	41	3 (7,3)	1,60 [0,35; 7,36]	1,56 [0,40; 6,12]	0,01 [-0,15; 0,18]	0,5476
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests PT = MedDRA Preferred Term							

Tabelle 4-155: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
40	20 (50,0)	38	8 (21,1)	5,15 [1,73; 15,39]	2,77 [1,45; 5,31]	0,26 [0,06; 0,47]	0,0028
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
40	17 (42,5)	38	5 (13,2)	4,87 [1,53; 15,54]	3,09 [1,28; 7,47]	0,26 [0,06; 0,46]	0,0060
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
40	18 (45,0)	38	11 (28,9)	1,91 [0,74; 4,94]	1,44 [0,78; 2,66]	0,15 [-0,06; 0,36]	0,1897
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
40	4 (10,0)	38	3 (7,9)	1,25 [0,25; 6,34]	1,17 [0,29; 4,66]	0,02 [-0,11; 0,15] ^a	0,7884
SOC Untersuchungen							
40	14 (35,0)	38	5 (13,2)	3,74 [1,16; 12,06]	2,77 [1,12; 6,86]	0,20 [0,02; 0,38]	0,0249
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
40	17 (42,5)	38	2 (5,3)	13,85 [2,87; 66,90]	7,87 [1,95; 31,81]	0,37 [0,20; 0,54] ^a	0,0002
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
40	26 (65,0)	38	13 (34,2)	4,37 [1,60; 11,93]	1,82 [1,11; 2,99]	0,32 [0,12; 0,53]	0,0037
SOC Psychiatrische Erkrankungen							
40	9 (22,5)	38	2 (5,3)	5,06 [1,01; 25,44]	4,05 [0,93; 17,62]	0,17 [0,02; 0,32] ^a	0,0376
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
40	9 (22,5)	38	6 (15,8)	1,55 [0,49; 4,90]	1,41 [0,55; 3,59]	0,08 [-0,10; 0,26]	0,4637
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
40	4 (10,0)	38	4 (10,5)	0,93 [0,21; 4,13]	0,95 [0,26; 3,51]	0,02 [-0,19; 0,24]	0,9256
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests SOC = MedDRA System Organ Class							

Tabelle 4-156: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1332B mit dem zu

bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
PT Konvulsion							
40	4 (10,0)	38	2 (5,3)	1,81 [0,30; 10,90]	1,70 [0,34; 8,54]	0,05 [-0,07; 0,16] ^a	0,5208
PT Husten							
40	4 (10,0)	38	1 (2,6)	4,43 [0,47; 42,17]	3,98 [0,47; 33,98]	0,07 [-0,03; 0,18] ^a	0,1710
PT Appetit vermindert							
40	14 (35,0)	38	2 (5,3)	10,44 [2,14; 51,00]	6,64 [1,62; 27,30]	0,30 [0,13; 0,46] ^a	0,0012
PT Diarrhö							
40	13 (32,5)	38	4 (10,5)	4,76 [1,34; 16,86]	3,45 [1,25; 9,50]	0,20 [0,02; 0,38]	0,0129
PT Ermüderung							
40	10 (25,0)	38	1 (2,6)	12,05 [1,44; 101,21]	8,80 [1,19; 64,98]	0,22 [0,08; 0,37] ^a	0,0069
PT Reizbarkeit							
40	4 (10,0)	38	0 (0,0)	9,49 [0,49; 182,58] ^a	8,56 [0,48; 153,83] ^a	0,10 [0,01; 0,19] ^a	0,0674
PT Lethargie							
40	8 (20,0)	38	3 (7,9)	2,95 [0,71; 12,23]	2,55 [0,73; 8,93]	0,11 [-0,04; 0,27]	0,1326
PT Fieber							
40	9 (22,5)	38	4 (10,5)	2,38 [0,65; 8,63]	2,08 [0,70; 6,19]	0,10 [-0,07; 0,27]	0,1890
PT Somnolenz							
40	18 (45,0)	38	5 (13,2)	7,34 [2,11; 25,47]	3,39 [1,42; 8,08]	0,32 [0,13; 0,51] ^a	0,0010
PT Infektion der oberen Atemwege							
40	6 (15,0)	38	3 (7,9)	1,82 [0,40; 8,30]	1,62 [0,45; 5,80]	0,07 [-0,07; 0,21] ^a	0,4465
PT Erbrechen							
40	8 (20,0)	38	2 (5,3)	4,83 [0,94; 24,82]	4,06 [0,92; 17,88]	0,15 [0,00; 0,29] ^a	0,0472
PT Gewicht erniedrigt							
40	5 (12,5)	38	0 (0,0)	11,93 [0,64; 223,58] ^a	10,46 [0,60; 183,01] ^a	0,12 [0,02; 0,23] ^a	0,0175
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests PT = MedDRA Preferred Term							

In der Studie GWEP1424 (in-Label-Population) ereigneten sich unter Epidyolex am häufigsten UE, die der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zuzuordnen sind: bei jeweils 53,7 % der Patienten in der Epidyolex-Gruppe gegenüber 56,1 % bzw. 34,1 % in der Placebo-Gruppe. Das RR betrug 0,98 (95 %-KI: [0,66; 1,46]; $p = 0,8709$) bzw. 1,56 (95 %-KI: [0,94; 2,59]; $p = 0,0910$). Für keine der UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, außer bei der SOC „Untersuchungen“ mit einem RR von 3,30 (95 %-KI: [1,34; 8,13]; $p = 0,0037$).

Die häufigsten Einzel-UE nach PT bei den mit Epidyolex behandelten Patienten waren Somnolenz (bei 31,7 % der Patienten gegenüber 19,5 % in der Placebo-Gruppe; $p = 0,1810$), verminderter Appetit (29,3 % gegenüber 14,6 %; $p = 0,0886$), Ermüdung (29,3 % gegenüber 12,2 %, $p = 0,0590$), Diarrhö (21,9 % gegenüber 9,8 %, $p = 0,1110$), Fieber (17,1 % gegenüber 21,9 %, $p = 0,5387$), erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Werte (17,1 % gegenüber 0 %, $p = 0,0033$), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (14,6 % gegenüber 0 %, $p = 0,0083$), Nasopharyngitis (12,2 % gegenüber 4,9 %, $p = 0,3717$), Erbrechen (12,2 % gegenüber 7,3 %, $p = 0,5376$) und Status epilepticus (4,9 % gegenüber 12,2 %, $p = 0,1573$). Andere UE traten nicht bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auf. Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Epidyolex zeigten sich nur für die UE „Alanin-Aminotransferase erhöht“ (RR = 13,00 (95 %-KI: [0,76; 223,50])) und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ (RR = 15,00 (95 %-KI: [0,88; 254,33])).

In der Studie GWEP1332B (in-Label-Population) ereigneten sich unter Epidyolex am häufigsten UE, die der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zuzuordnen sind: bei 65,0 % der Patienten in der Epidyolex-Gruppe gegenüber 34,2 % in der Placebo-Gruppe. Das RR betrug 1,82 (95 %-KI: [1,11; 2,99]; $p = 0,0037$) und ist damit statistisch signifikant zuungunsten von Epidyolex. Weitere statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten, zeigten sich für „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (RR = 2,77 (95 %-KI: [1,45; 5,31]; $p = 0,0028$)), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (RR = 3,09 (95 %-KI: [1,28; 7,47]; $p = 0,0060$)), „Untersuchungen“ (RR = 2,77 (95 %-KI: [1,12; 6,86]; $p = 0,0249$)) und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (RR = 7,87 (95 %-KI: [1,95; 31,81]; $p = 0,0002$)).

Die häufigsten Einzel-UE nach PT bei den mit Epidyolex behandelten Patienten waren Somnolenz (bei 45,0 % der Patienten gegenüber 13,2 % in der Placebo-Gruppe; $p = 0,0010$), verminderter Appetit (35,0 % gegenüber 5,3 %; $p = 0,0012$), Diarrhö (32,5 % gegenüber 10,5 %; $p = 0,0129$), Ermüdung (25,0 % gegenüber 2,6 %, $p = 0,0069$), Fieber (22,5 % gegenüber 10,5 %; $p = 0,1890$), Lethargie (20,0 % gegenüber 7,9 %, $p = 0,1326$) und Erbrechen (20,0 % gegenüber 5,3 %, $p = 0,0472$). Bei folgenden Einzel-UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auftraten, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen:

„Appetit vermindert“ (RR = 6,64 (95 %-KI: [1,62; 27,30])), „Diarrhö“ (RR = 3,45 (95 %-KI: [1,25; 9,50])), „Ermüdung“ (RR = 8,80 (95 %-KI: [1,19; 64,98])) und „Somnolenz“ (RR = 3,39 (95 %-KI: [1,42; 8,08])).

Schwere UE nach MedDRA SOC und PT

In der Studie GWEP1424 wurden keine schweren unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC oder PT mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe für das Sicherheits-Analyseset der in-Label Population berichtet.

Tabelle 4-157: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
40	2 (5,0)	38	0 (0,0)	5,00 [0,23; 107,61] ^a	4,76 [0,24; 95,96] ^a	0,05 [-0,02; 0,12] ^a	0,1501
SOC Untersuchungen							
40	2 (5,0)	38	1 (2,6)	1,66 [0,14; 19,78]	1,56 [0,15; 16,28]	0,02 [-0,06; 0,11] ^a	0,6934
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
40	4 (10,0)	38	0 (0,0)	9,49 [0,49; 182,58] ^a	8,56 [0,48; 153,83] ^a	0,10 [0,01; 0,19] ^a	0,0561
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests SOC = MedDRA System Organ Class							

Tabelle 4-158: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
PT Lethargie							
40	2 (5,0)	38	0 (0,0)	5,00 [0,23; 107,61] ^a	4,76 [0,24; 95,96] ^a	0,05 [-0,02; 0,12] ^a	0,1716

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
PT Somnolenz							
40	2 (5,0)	38	0 (0,0)	5,00 [0,23; 107,61] ^a	4,76 [0,24; 95,96] ^a	0,05 [-0,02; 0,12] ^a	0,1716
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests PT = MedDRA Preferred Term							

In der Studie GWEP1332B (in-Label Population) ereigneten sich unter Epidyolex in mehr als 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm schwere UE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit 5,0 % der Patienten in der Epidyolex-Gruppe gegenüber 0 % in der Placebo-Gruppe. Das RR betrug 4,76 (95 %-KI: [0,24; 95,96]; p = 0,01501. Schwere UE in der SOC „Untersuchungen“ traten bei 5,0 % der mit Epidyolex und 2,6 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Das RR betrug 1,56 (95 %-KI: [0,15; 16,28]; p = 0,6934). Schwere UE in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ traten bei 10,0 % der mit Epidyolex und 0 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Das RR betrug 8,56 (95 %-KI: [0,48; 153,83]; p = 0,0561).

Da das 95 %-KI die Eins überdeckt, besteht jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es traten keine weiteren schweren UE nach SOC bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

Das häufigste SUE nach PT bei den mit Epidyolex behandelten Patienten waren Lethargie und Somnolenz (bei jeweils 5,0 % der Patienten gegenüber 0,0 % in der Placebo-Gruppe; p = 0,1716). Dieser Unterschied ist für beide PTs nicht statistisch signifikant. Es traten keine weiteren schweren UE nach PT bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

SUE nach MedDRA SOC und PT

Tabelle 4-159: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag	Placebo	Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo
--	---------	--

N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
41	6 (14,6)	41	0 (0,0)	15,20 [0,83; 279,29] ^a	13,00 [0,76; 223,50] ^a	0,15 [0,04; 0,25] ^a	0,0166
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
41	2 (4,9)	41	6 (14,6)	0,25 [0,05; 1,37]	0,30 [0,07; 1,37]	-0,10 [-0,22; 0,03] ^a	0,0971
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests SOC = MedDRA System Organ Class							

Tabelle 4-160: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
40	3 (7,5)	38	0 (0,0)	7,19 [0,36; 143,93] ^a	6,66 [0,36; 124,77] ^a	0,07 [-0,01; 0,16] ^a	0,0726
SOC Untersuchungen							
40	3 (7,5)	38	0 (0,0)	7,19 [0,36; 143,93] ^a	6,66 [0,36; 124,77] ^a	0,07 [-0,01; 0,16] ^a	0,0903
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
40	4 (10,0)	38	1 (2,6)	4,39 [0,44; 43,55]	3,71 [0,45; 30,49]	0,07 [-0,03; 0,18] ^a	0,1845
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
40	2 (5,0)	38	0 (0,0)	5,00 [0,23; 107,61] ^a	4,76 [0,24; 95,96] ^a	0,05 [-0,02; 0,12] ^a	0,1400
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests SOC = MedDRA System Organ Class							

Tabelle 4-161: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie

GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
PT Status epilepticus							
41	2 (4,9)	41	5 (12,2)	0,29 [0,05; 1,68]	0,34 [0,07; 1,64]	-0,07 [-0,19; 0,05] ^a	0,1573
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests PT = MedDRA Preferred Term							

Tabelle 4-162: Ergebnisse für die Endpunkte "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT - mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
PT Somnolenz							
40	2 (5,0)	38	0 (0,0)	5,00 [0,23; 107,61] ^a	4,76 [0,24; 95,96] ^a	0,05 [-0,02; 0,12] ^a	0,1917
PT Status epilepticus							
40	2 (5,0)	38	1 (2,6)	2,15 [0,17; 26,67]	2,00 [0,20; 19,78]	0,02 [-0,06; 0,11] ^a	0,5496
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests PT = MedDRA Preferred Term							

In der Studie GWEP1424 (in-Label Population) ereigneten sich unter Epidyolex am häufigsten SUE, die der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zuzuordnen sind: bei 14,6 % der Patienten in der Epidyolex-Gruppe gegenüber 0 % in der Placebo-Gruppe. Das RR betrug 13,00 (95 %-KI: [0,76; 223,50]; p = 0,0166). SUE in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ traten bei 4,9 % der mit Epidyolex und 14,6 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Das RR betrug 0,30 (95 %-KI: [0,07; 1,37]; p = 0,0971). Da das 95 %-KI die Eins überdeckt, besteht jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen. Es traten keine weiteren SUE nach SOC bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

Das häufigste SUE nach PT bei den mit Epidyolex behandelten Patienten war Status epilepticus (bei 4,9 % der Patienten gegenüber 12,2 % in der Placebo-Gruppe; $p = 0,1573$). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Es traten keine weiteren SUE nach PT bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

In der Studie GWEP1332B (in-Label Population) ereigneten sich unter Epidyolex am häufigsten SUE, die der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zuzuordnen sind: bei 10,0 % der Patienten in der Epidyolex-Gruppe gegenüber 2,6 % in der Placebo-Gruppe. Das RR betrug 3,71 (95 %-KI: [0,45; 30,49]; $p = 0,1845$). SUE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie in der SOC „Untersuchungen“ traten bei jeweils 7,5 % der mit Epidyolex und keinem der mit Placebo behandelten Patienten auf. Das RR betrug jeweils 6,66 (95 %-KI: [0,36; 124,77]; $p = 0,0726$ bzw. $0,0903$). SUE in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ traten bei 5,0 % der mit Epidyolex behandelten und keinem der mit Placebo behandelten Patienten auf. Das RR betrug 4,76 (95 %-KI: [0,24; 95,96]; $p = 0,1400$). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant. Es traten keine weiteren SUE nach SOC bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

Die häufigsten SUE nach PT bei den mit Epidyolex behandelten Patienten waren Status epilepticus (bei 5,0 % der Patienten gegenüber 2,6 % in der Placebo-Gruppe; $p = 0,5496$) und Somnolenz (bei 5,0 % der Patienten gegenüber 0,0 % in der Placebo-Gruppe; $p = 0,1917$). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind statistisch nicht signifikant. Es traten keine weiteren SUE nach SOC bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT

Tabelle 4-163: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
41	2 (4,9)	41	0 (0,0)	5,25 [0,24; 112,88] ^a	5,00 [0,25; 101,04] ^a	0,05 [-0,02; 0,11] ^a	0,1557
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
41	3 (7,3)	41	0 (0,0)	7,55 [0,38; 150,87] ^a	7,00 [0,37; 131,38] ^a	0,07 [-0,01; 0,15] ^a	0,0956
SOC Untersuchungen							
41	3 (7,3)	41	0 (0,0)	7,55 [0,38; 150,87] ^a	7,00 [0,37; 131,38] ^a	0,07 [-0,01; 0,15] ^a	0,0691
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
41	2 (4,9)	41	0 (0,0)	5,25 [0,24; 112,88] ^a	5,00 [0,25; 101,04] ^a	0,05 [-0,02; 0,11] ^a	0,1557
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
41	2 (4,9)	41	0 (0,0)	5,25 [0,24; 112,88] ^a	5,00 [0,25; 101,04] ^a	0,05 [-0,02; 0,11] ^a	0,1557
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
41	1 (2,4)	41	0 (0,0)	3,07 [0,12; 77,69] ^a	3,00 [0,13; 71,56] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,2482
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests SOC = MedDRA System Organ Class							

Tabelle 4-164: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
40	2 (5,0)	38	0 (0,0)	5,00 [0,23; 107,61] ^a	4,76 [0,24; 95,96] ^a	0,05 [-0,02; 0,12] ^a	0,1917
SOC Untersuchungen							
40	3 (7,5)	38	1 (2,6)	2,69 [0,25; 28,57]	2,40 [0,27; 21,55]	0,05 [-0,05; 0,14] ^a	0,4076
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
40	2 (5,0)	38	0 (0,0)	5,00 [0,23; 107,61] ^a	4,76 [0,24; 95,96] ^a	0,05 [-0,02; 0,12] ^a	0,1917
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
40	4 (10,0)	38	0 (0,0)	9,49 [0,49; 182,58] ^a	8,56 [0,48; 153,83] ^a	0,10 [0,01; 0,19] ^a	0,0561
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall							

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests SOC = MedDRA System Organ Class							

Tabelle 4-165: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA PT" aus Studie GWEP1424 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
PT Alaninaminotransferase erhöht							
41	2 (4,9)	41	0 (0,0)	5,25 [0,24; 112,88] ^a	5,00 [0,25; 101,04] ^a	0,05 [-0,02; 0,11] ^a	0,1047
PT Aspartataminotransferase erhöht							
41	2 (4,9)	41	0 (0,0)	5,25 [0,24; 112,88] ^a	5,00 [0,25; 101,04] ^a	0,05 [-0,02; 0,11] ^a	0,1047
PT Koordination gestört							
41	1 (2,4)	41	0 (0,0)	3,07 [0,12; 77,69] ^a	3,00 [0,13; 71,56] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,3938
PT Appetit vermindert							
41	2 (4,9)	41	0 (0,0)	5,25 [0,24; 112,88] ^a	5,00 [0,25; 101,04] ^a	0,05 [-0,02; 0,11] ^a	0,1557
PT Diarrhö							
41	1 (2,4)	41	0 (0,0)	3,07 [0,12; 77,69] ^a	3,00 [0,13; 71,56] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,2482
PT Ermüdung							
41	3 (7,3)	41	0 (0,0)	7,55 [0,38; 150,87] ^a	7,00 [0,37; 131,38] ^a	0,07 [-0,01; 0,15] ^a	0,0956
PT Leberfunktionstest anomal							
41	1 (2,4)	41	0 (0,0)	3,07 [0,12; 77,69] ^a	3,00 [0,13; 71,56] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,3938
PT Fieber							
41	1 (2,4)	41	0 (0,0)	3,07 [0,12; 77,69] ^a	3,00 [0,13; 71,56] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,2482
PT Ausschlag							
41	1 (2,4)	41	0 (0,0)	3,07 [0,12; 77,69] ^a	3,00 [0,13; 71,56] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,2482
PT Somnolenz							
41	2 (4,9)	41	0 (0,0)	5,25 [0,24; 112,88] ^a	5,00 [0,25; 101,04] ^a	0,05 [-0,02; 0,11] ^a	0,1557

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
PT Erbrechen							
41	1 (2,4)	41	0 (0,0)	3,07 [0,12; 77,69] ^a	3,00 [0,13; 71,56] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,3938
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des s PT = MedDRA Preferred Term							

Tabelle 4-166: Ergebnisse für die Endpunkte "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA PT" aus Studie GWEP1332B mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sicherheits-Analyseset der in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
PT Aspartataminotransferase erhöht							
40	2 (5,0)	38	0 (0,0)	5,00 [0,23; 107,61] ^a	4,76 [0,24; 95,96] ^a	0,05 [-0,02; 0,12] ^a	0,2217
PT Konvulsion							
40	1 (2,5)	38	0 (0,0)	2,92 [0,12; 74,01] ^a	2,85 [0,12; 67,97] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,3173
PT Appetit vermindert							
40	2 (5,0)	38	0 (0,0)	5,00 [0,23; 107,61] ^a	4,76 [0,24; 95,96] ^a	0,05 [-0,02; 0,12] ^a	0,1917
PT Ermüdung							
40	2 (5,0)	38	0 (0,0)	5,00 [0,23; 107,61] ^a	4,76 [0,24; 95,96] ^a	0,05 [-0,02; 0,12] ^a	0,1917
PT Gamma-Glutamyltransferase							
40	1 (2,5)	38	0 (0,0)	2,92 [0,12; 74,01] ^a	2,85 [0,12; 67,97] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,3980
PT Lethargie							
40	1 (2,5)	38	0 (0,0)	2,92 [0,12; 74,01] ^a	2,85 [0,12; 67,97] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,2770
PT Leberfunktionstest anomal							
40	1 (2,5)	38	1 (2,6)	0,92 [0,05; 15,89]	0,92 [0,06; 14,43]	-0,00 [-0,07; 0,07] ^a	0,9526
PT Thrombozytenzahl							
40	1 (2,5)	38	0 (0,0)	2,92 [0,12; 74,01] ^a	2,85 [0,12; 67,97] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,3980
PT Fieber							

Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag		Placebo		Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag vs. Placebo			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p(CMH)
40	1 (2,5)	38	0 (0,0)	2,92 [0,12; 74,01] ^a	2,85 [0,12; 67,97] ^a	0,02 [-0,02; 0,07] ^a	0,3173
PT Somnolenz							
40	3 (7,5)	38	0 (0,0)	7,19 [0,36; 143,93] ^a	6,66 [0,36; 124,77] ^a	0,07 [-0,01; 0,16] ^a	0,1035
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren							
KI = Konfidenzintervall OR = Odds Ratio RR = Relatives Risiko RD = Risiko-Differenz p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests PT = MedDRA Preferred Term							

In der Studie GWEP1424 (in-Label-Population) ereigneten sich nur bei den mit Epidyolex behandelten Patienten UE, die zum Therapieabbruch führten, am häufigsten in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Untersuchungen“ (je drei Patienten, 7,3 %). Das häufigste einzelne UE, das zum Therapieabbruch führte, war das UE „Ermüdung“ (drei Patienten, 7,3 %). Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zur Placebo-Gruppe.

In der Studie GWEP1332B (in-Label-Population) waren die häufigsten UE, die zum Therapieabbruch führten, bei dem mit Epidyolex behandelten Patienten in den SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (vier Patienten, 10,0 %), „Untersuchungen“ (drei Patienten, 7,3 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (zwei Patienten, 5,0 %) und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (zwei Patienten, 5,0 %). Nur bei einem (2,6 %) der mit Placebo behandelten Patienten trat ein UE, das zum Therapieabbruch führte, auf (in der SOC „Untersuchungen“). Das häufigste einzelne UE, das unter Epidyolex zum Therapieabbruch führte, war das UE „Somnolenz“ (drei Patienten, 7,3 %). Es bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (UE)“ wurde für eine Meta-Analyse der beiden Studien GWEP1424 und GWEP1332B für den Vergleich von Epidyolex in der Dosierung 20 mg/kg/Tag gegen Placebo unter Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten durchgeführt, jeweils für die Odds Ratios (OR) und die relativen Risiken (RR).

Unerwünschte Ereignisse

Patienten mit UE (jeglichen Schweregrades)

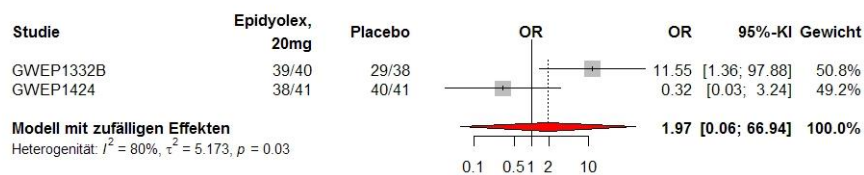


Abbildung 4-177: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Patienten mit UE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

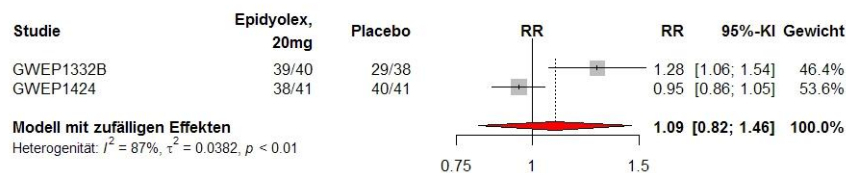


Abbildung 4-178: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Patienten mit UE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

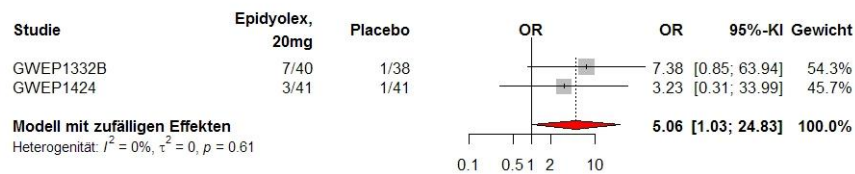
Patienten mit schweren UE

Abbildung 4-179: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Patienten mit schweren UE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

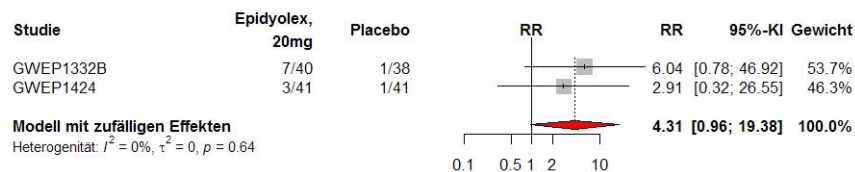


Abbildung 4-180: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Patienten mit schweren UE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

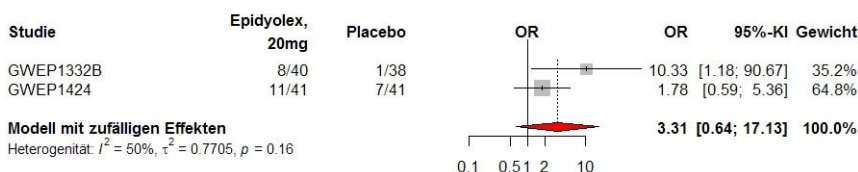
Patienten mit SUE

Abbildung 4-181: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Patienten mit SUE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

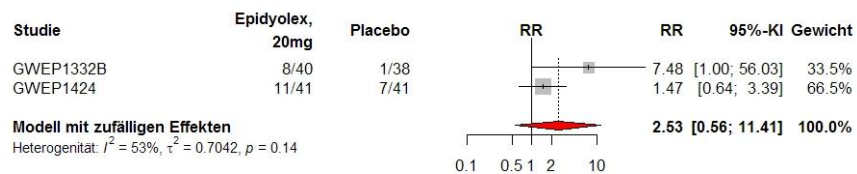


Abbildung 4-182: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Patienten mit SUE, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten

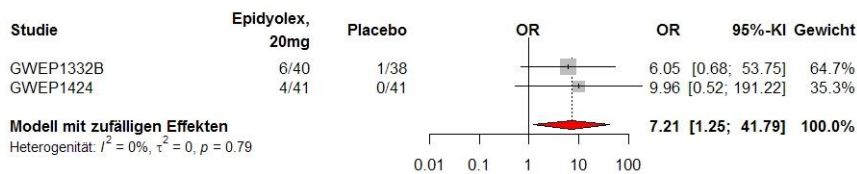


Abbildung 4-183: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

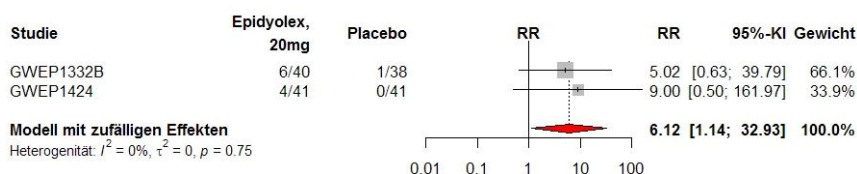


Abbildung 4-184: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

In der Meta-Analyse für UE jeglichen Schweregrades zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, die OR beträgt 1,97 (95 %-KI: [0,06; 66,94]), das RR 1,09 (95 %-KI: [0,82; 1,46]). Allerdings ist die Heterogenität als bedeutsam einzustufen ($I^2 = 80\%$ bzw. 87% , $p = 0,03$ bzw. $< 0,01$).

In der Meta-Analyse für schweren UE zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied im relativen Risiko zwischen den Behandlungsgruppen, die OR beträgt 5,06 (95 %-KI: [1,03; 24,83]), das RR 4,31 (95 %-KI: [0,96; 19,38]). Die Heterogenität ist nicht als bedeutsam einzustufen ($I^2 = 0\%$ bzw. 0% , p jeweils $> 0,05$).

In der Meta-Analyse für SUE zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, die OR beträgt 3,31 (95 %-KI: [0,64; 17,13]), das RR 2,53 (95 %-KI: [0,56; 11,41]). Die Heterogenität ist nicht als bedeutsam einzustufen ($I^2 = 50\%$ bzw. 53% , p jeweils $> 0,05$).

In der Meta-Analyse für UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Epidyolex mit einer OR von 7,21 (95 %-KI: [1,26; 41,79]) und einem RR von 6,12 (95 %-KI: [1,14; 32,93]). Es liegen keine Hinweise auf Heterogenität vor ($I^2 = 0\%$).

UE von speziellem Interesse

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

Im UE von speziellem Interesse "Drogenmissbrauch und Abhängigkeit" wurden für die Sicherheits-Analysesets der in-Label Population in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag keine Metaanalysen durchgeführt, da in der Studie GWEP1332B keine Ereignisse berichtet wurden.

UE nach MedDRA SOC und PT

UE nach SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

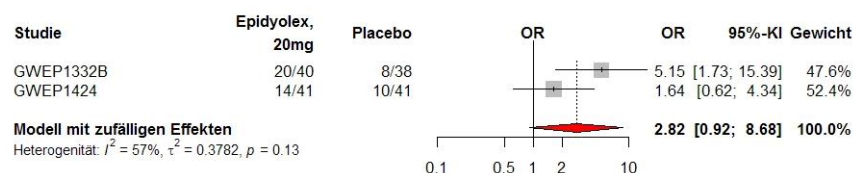


Abbildung 4-185: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

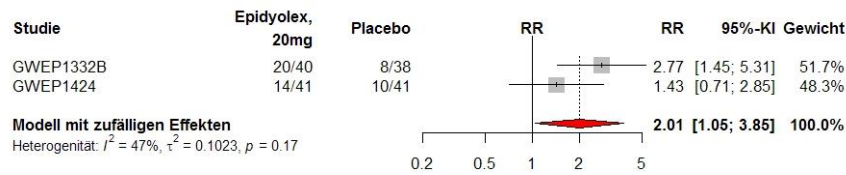


Abbildung 4-186: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

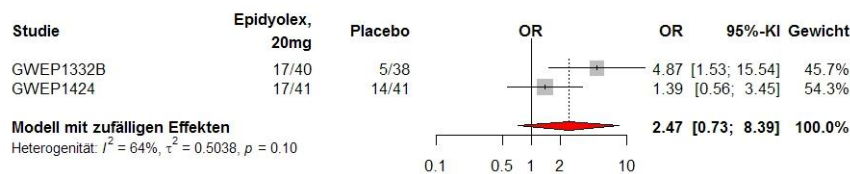


Abbildung 4-187: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

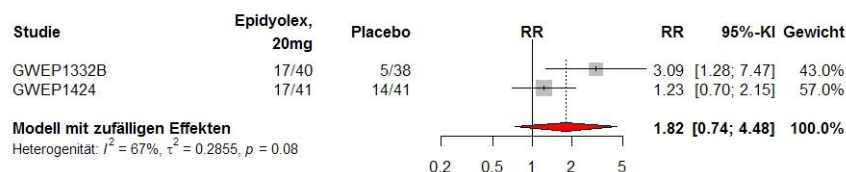


Abbildung 4-188: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

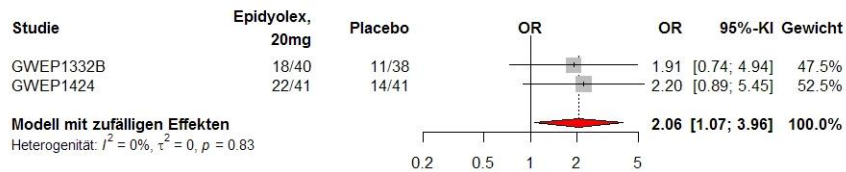
UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Abbildung 4-189: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

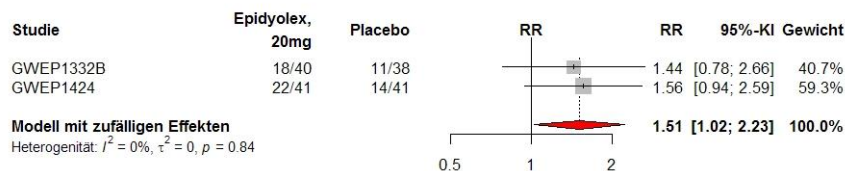


Abbildung 4-190: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

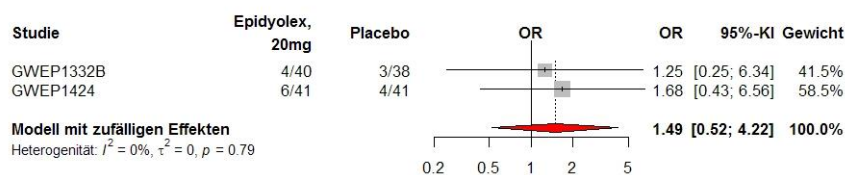
UE nach SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Abbildung 4-191: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

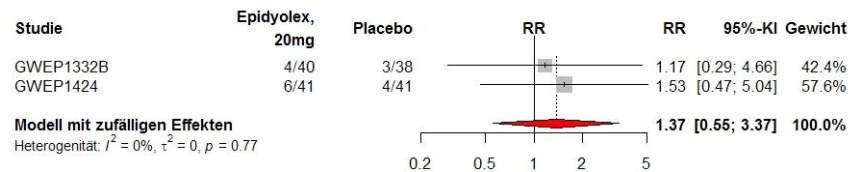


Abbildung 4-192: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

UE nach SOC: Untersuchungen

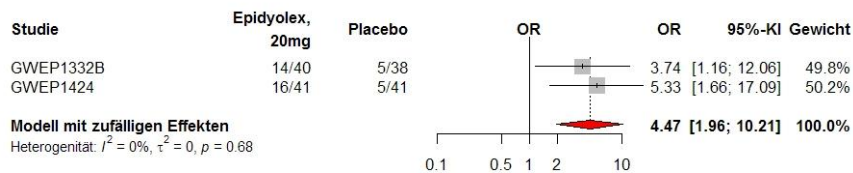


Abbildung 4-193: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Untersuchungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

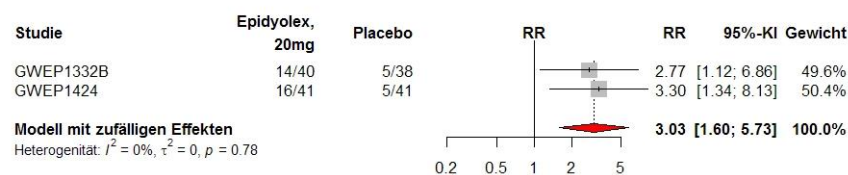


Abbildung 4-194: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Untersuchungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

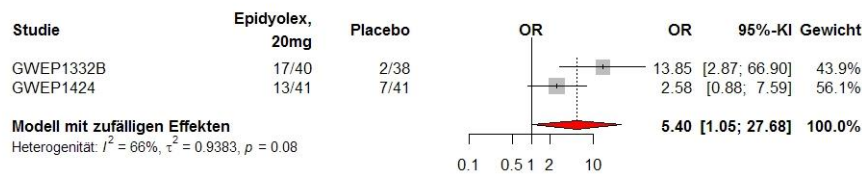
UE nach SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Abbildung 4-195: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

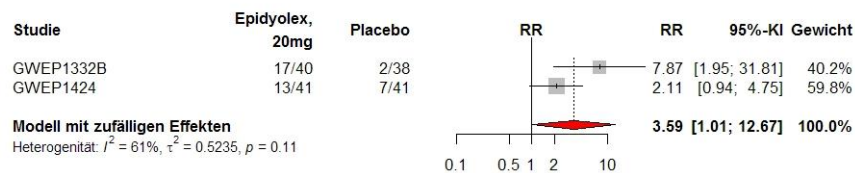


Abbildung 4-196: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

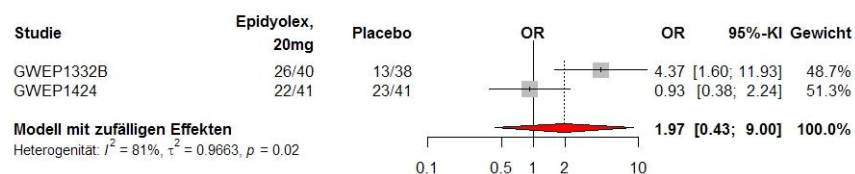
UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems

Abbildung 4-197: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

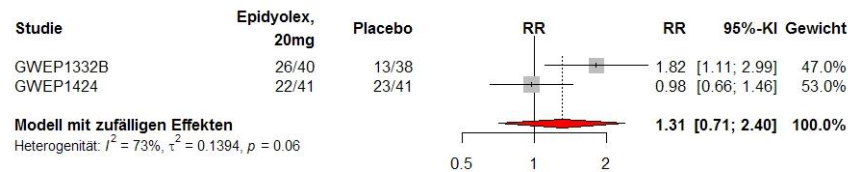


Abbildung 4-198: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

UE nach SOC: Psychiatrische Erkrankungen

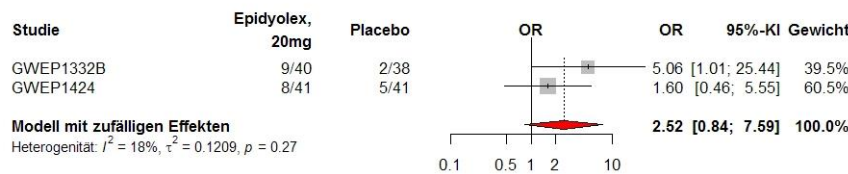


Abbildung 4-199: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Psychiatrische Erkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

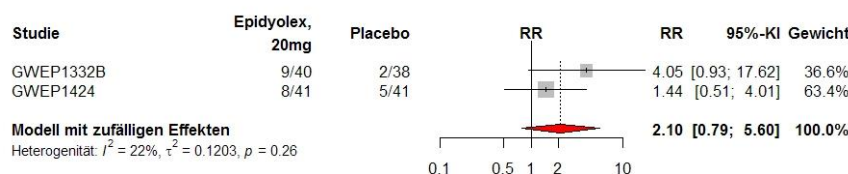


Abbildung 4-200: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Psychiatrische Erkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

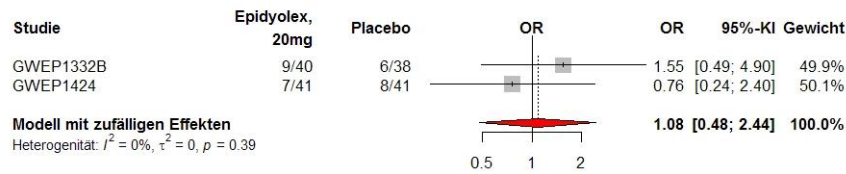
UE nach SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum

Abbildung 4-201: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

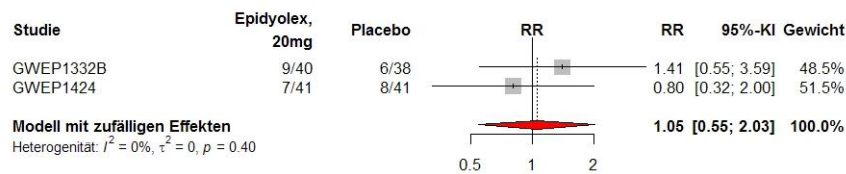


Abbildung 4-202: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

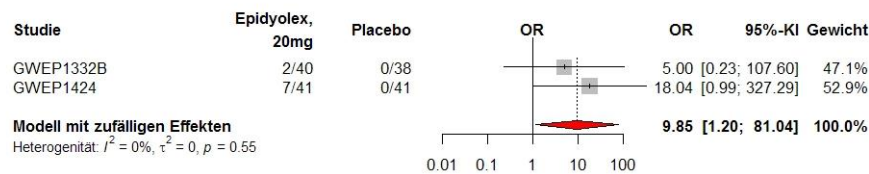
UE nach PT: Aspartataminotransferase erhöht

Abbildung 4-203: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Aspartataminotransferase erhöht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

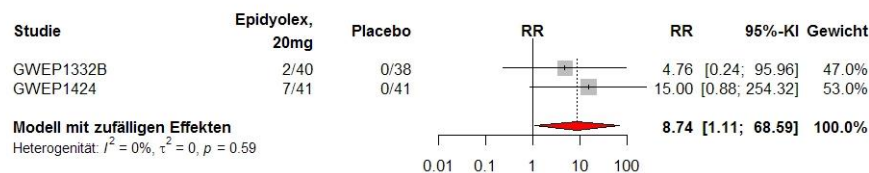


Abbildung 4-204: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Aspartataminotransferase erhöht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

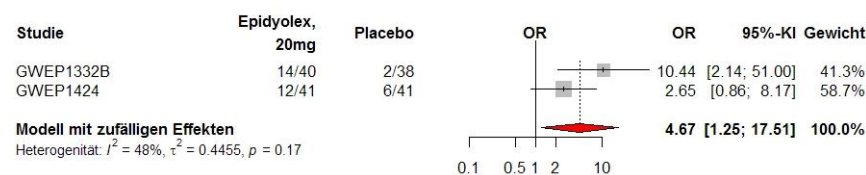
UE nach PT: Appetit vermindert

Abbildung 4-205: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Appetit vermindert, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

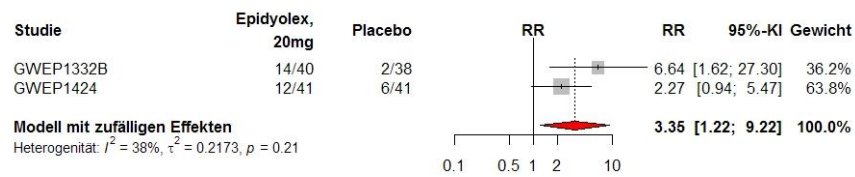


Abbildung 4-206: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Appetit vermindert, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

UE nach PT: Diarrhö

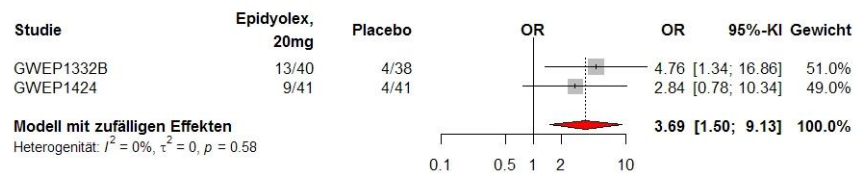


Abbildung 4-207: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Diarrhö, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

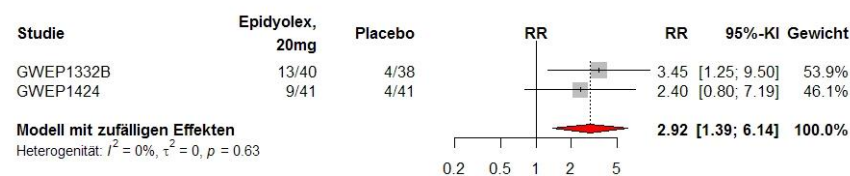


Abbildung 4-208: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Diarrhö, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

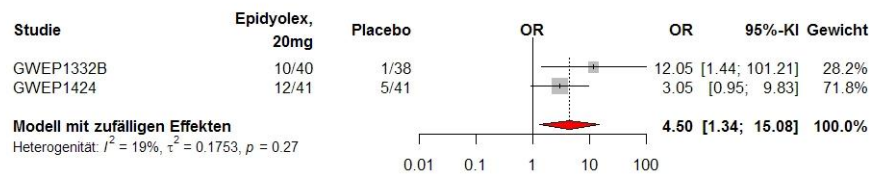
UE nach PT: Ermüdung

Abbildung 4-209: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Ermüdung, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

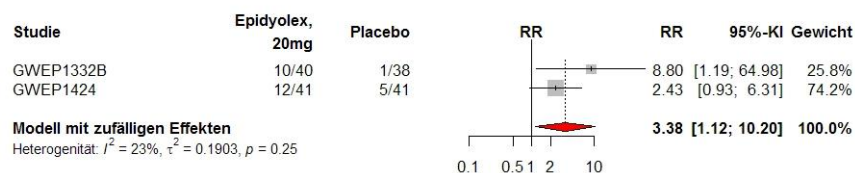


Abbildung 4-210: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Ermüdung, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

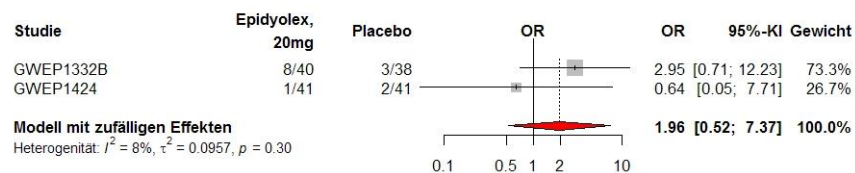
UE nach PT: Lethargie

Abbildung 4-211: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Lethargie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

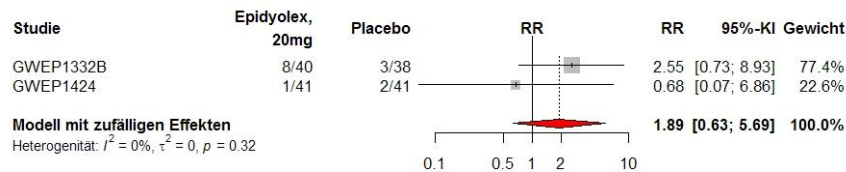


Abbildung 4-212: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Lethargie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

UE nach PT: Fieber

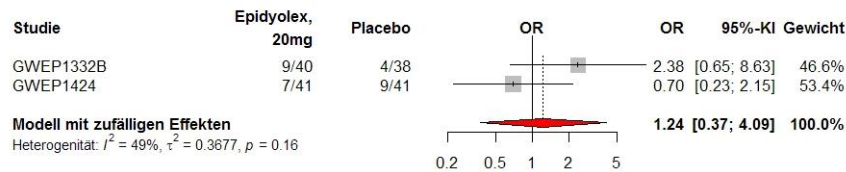


Abbildung 4-213: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Fieber, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

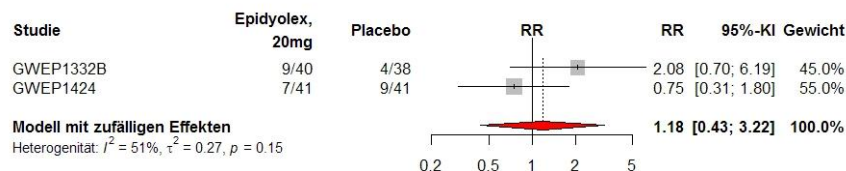


Abbildung 4-214: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Fieber, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

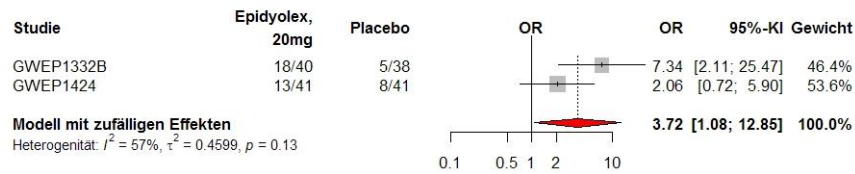
UE nach PT: Somnolenz

Abbildung 4-215: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Somnolenz, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

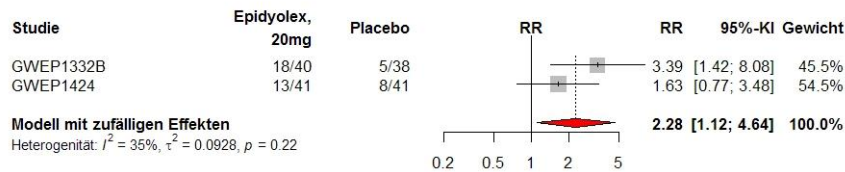


Abbildung 4-216: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Somnolenz, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

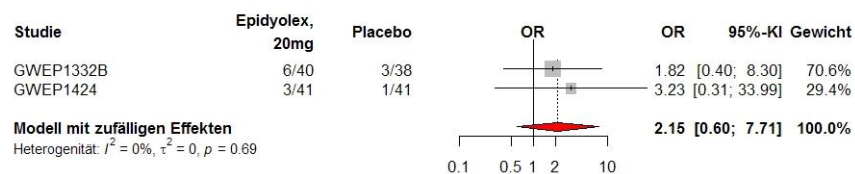
UE nach PT: Infektion der oberen Atemwege

Abbildung 4-217: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Infektion der oberen Atemwege, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

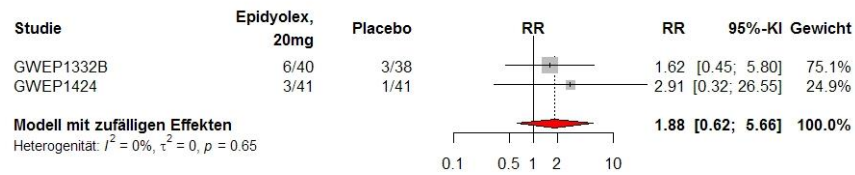


Abbildung 4-218: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Infektion der oberen Atemwege, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

UE nach PT: Erbrechen

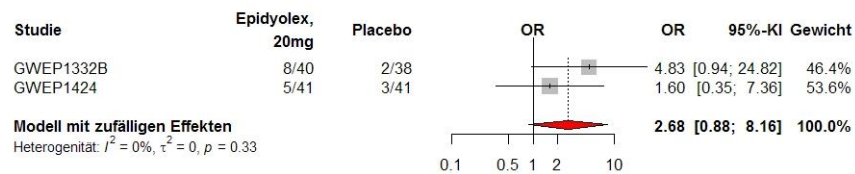


Abbildung 4-219: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Erbrechen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

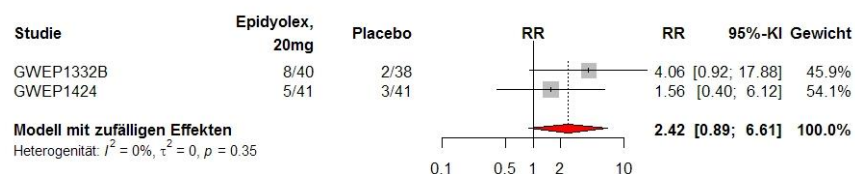


Abbildung 4-220: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Jegliches UE nach PT: Erbrechen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

In der Meta-Analyse für UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auftraten, zeigten sich in der in-Label Population statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Epidyolex bei den UE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (OR = 2,06; 95 %-KI: [1,07; 3,96] und RR = 1,52; 95 %-KI: [1,02; 2,23]), der SOC „Untersuchungen“ (OR = 4,47; 95 %-KI: [1,96; 10,21] und RR = 3,03; 95 %-KI: [1,60; 5,73]) sowie der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (OR = 5,40;

95 %-KI: [1,05; 27,68] und RR = 3,59; 95 %-KI: [1,01; 12,67]). Für UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Epidyolex nur bezüglich des RR (RR = 2,01; 95 %-KI: [1,05; 3,85]), bezüglich des OR ist der Unterschied statistisch nicht signifikant (OR = 2,82; 95 %-KI: [0,92; 8,68]).

Für UE in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Psychiatrische Erkrankungen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Heterogenität ist als nicht bedeutsam einzustufen, außer in der Meta-Analyse der UE nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (OR: $I^2 = 81\%$, $p = 0,02$, RR: $I^2 = 73\%$, $p = 0,06$).

In der Meta-Analyse für UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auftraten, zeigten sich in der in-Label Population statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Epidyolex bei den UE „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ (OR = 9,85; 95 %-KI: [1,20; 81,04] und RR = 8,74; 95 %-KI: [1,11; 68,59]), „Appetit vermindert“ (OR = 4,67; 95 %-KI: [1,25; 17,51] und RR = 3,35; 95 %-KI: [1,22; 9,22]), „Diarrhö“ (OR = 3,69; 95 %-KI: [1,50; 9,13] und RR = 2,92; 95 %-KI: [1,39; 6,14]), „Ermüdung“ (OR = 4,50; 95 %-KI: [1,34; 15,08] und RR = 3,38; 95 %-KI: [1,12; 10,20]) sowie „Somnolenz“ (OR = 3,72; 95 %-KI: [1,08; 12,85] und RR = 2,28; 95 %-KI: [1,12; 4,64]). Ansonsten bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Es liegen keine Hinweise auf bedeutsame Heterogenität vor (p jeweils $> 0,05$).

Schwere UE nach MedDRA SOC und PT

Es wurde kein schweres UE nach SOC oder PT in mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen berichtet.

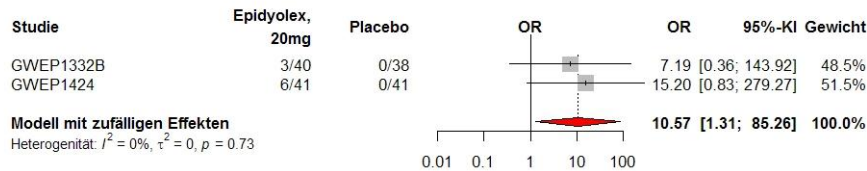
SUE nach MedDRA SOC und PT**SUE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen**

Abbildung 4-221: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

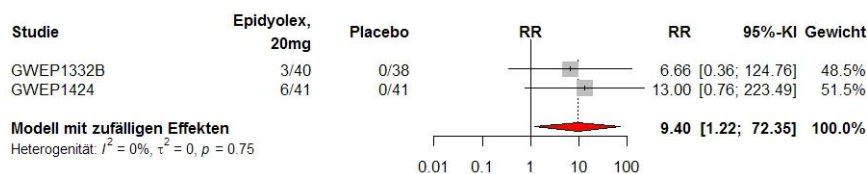


Abbildung 4-222: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende UE nach SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

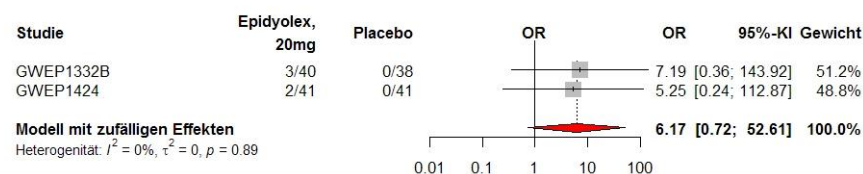
SUE nach SOC: Untersuchungen

Abbildung 4-223: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende UE nach SOC: Untersuchungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

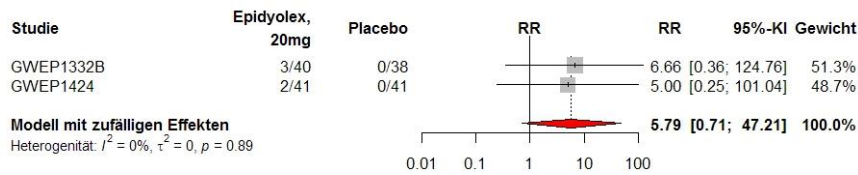


Abbildung 4-224: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende UE nach SOC: Untersuchungen, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

SUE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems

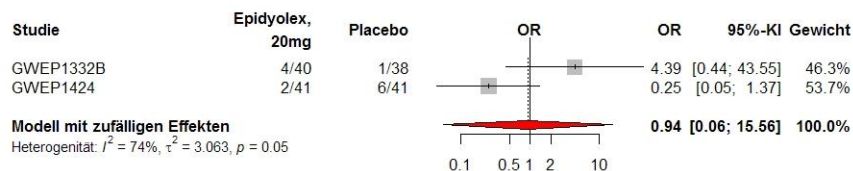


Abbildung 4-225: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

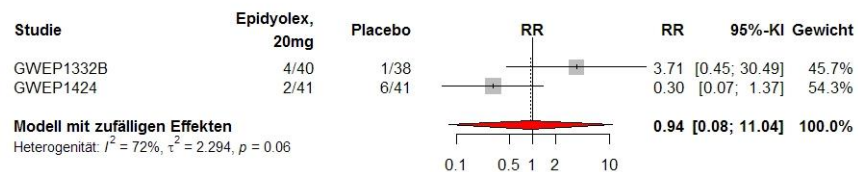


Abbildung 4-226: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende UE nach SOC: Erkrankungen des Nervensystems, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

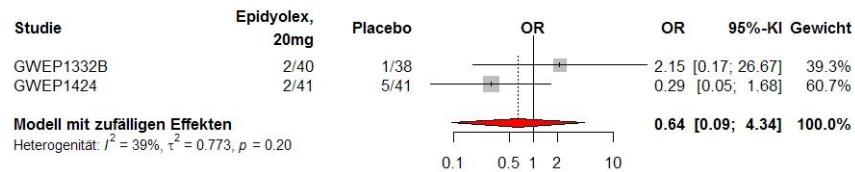
SUE nach PT: Status epilepticus

Abbildung 4-227: Ergebnisse der Meta-Analyse der Odds Ratios, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende UE nach PT: Status epilepticus, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

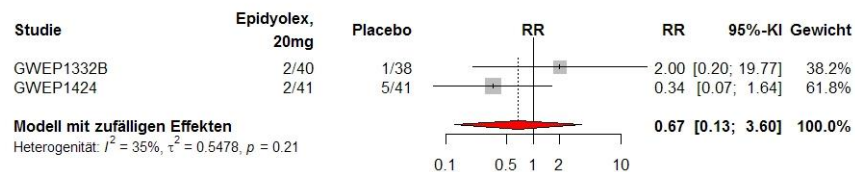


Abbildung 4-228: Ergebnisse der Meta-Analyse der Relativen Risiken, Modell mit zufälligen Effekten für Schwerwiegende UE nach PT: Status epilepticus, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in-Label Population, empfohlene Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag).

In der Meta-Analyse für SUE nach SOC, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auftraten, zeigten sich in der in-Label Population statistisch signifikante Nachteile zuungunsten von Epidyolex bei den SUE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (OR = 10,57; 95 %-KI: [1,31; 85,26] und RR = 9,40; 95 %-KI: [1,20; 72,35]). Für SUE in den SOC „Untersuchungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Heterogenität ist als nicht bedeutsam einzustufen, außer in der Meta-Analyse der SUE nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (OR: $I^2 = 74\%$, $p = 0,05$, RR: $I^2 = 72\%$, $p = 0,06$).

In der Meta-Analyse für SUE nach PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einer der Behandlungsgruppen auftraten, zeigten sich in der in-Label Population keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für das SUE

„Status epilepticus“ ergab sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Epidyolex mit einer OR von 0,64 (95 %-KI: [0,09; 4,34]) und einem RR von 0,67 (95 %-KI: [0,13; 3,60]).

Es liegen keine Hinweise auf bedeutsame Heterogenität vor.

UE, die zum Therapieabbruch führten, nach MedDRA SOC und PT

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie GWEP1424 wurde in den USA, Spanien, Polen, Australien und den Niederlanden durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Die Studie GWEP1332B wurde in Frankreich, Polen, den USA und dem Vereinigten Königreich durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Die Dosierung mit 20 mg/kg/Tag in der entsprechenden Behandlungsgruppe war jeweils als Zieldosis definiert. Die eingeschlossenen Patienten wurden nicht - wie es in der Fachinformation vorgesehen ist - unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos selektiert und eingeschlossen. Das heisst, dass nicht alle in die jeweilige Studie eingeschlossenen Patienten den Kriterien der Fachinformation entsprachen und nicht alle eine Dosierung oberhalb der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag benötigt hätten. Da im Nachgang nicht geklärt werden kann, welche Patienten entsprechend der Fachinformation eine Titration der Dosis über die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag bekommen hätten und da die Titration protokollkonform bei allen Patienten auf die Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag erfolgte, nicht aber auf eine individuell zu bestimmende Dosis bis zur Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag, entspricht die Patientenpopulation nicht der in der Fachinformation definierten Zielpopulation.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

Tabelle 4 -4-167 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamt mortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-4-168 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 4-4-168: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamt mortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

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.

Im vorliegenden Nutzendossier werden keine Subgruppenanalysen dargestellt. Gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Unterlagen, die im Rahmen eines Dossiers zur Nutzenbewertung einzureichen sind, müssen für ein Orphan Drug in Modul 4 nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 ausgefüllt werden.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Titel	Datenquelle
GWEP1424 (GWPCare2)	GWPCARE2 A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Epidyolex (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome Clinicaltrial.gov ID: NCT02224703	[26-28, 34, 35]
GWEP1332B (GWPCare1)	Antiepileptic Efficacy Study of GWP42003-P in Children and Young Adults With Dravet Syndrome (GWPCARE1) Clinicaltrial.gov ID: NCT02091375	[29-32, 36, 37]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Trifft nicht zu.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Trifft nicht zu.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-169: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-170: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Trifft nicht zu.

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

Tabelle 4-171: 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 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Trifft nicht zu.

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

Tabelle 4-173: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Trifft nicht zu.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Trifft nicht zu.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-174: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-175: 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 4-176: 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 4-177: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Trifft nicht zu.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Trifft nicht zu.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Trifft nicht zu.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-178: 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 4-179: 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.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Trifft nicht zu.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Trifft nicht zu.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 95 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Epidyolex ist seit dem 19.09.2019 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. HS SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Die Studien GWEP1424 und GWEP1332B entsprechen nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib und sind damit für die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens geeignet.

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

Auf Studienebene ist das Verzerrungspotential für beide Studien als niedrig einzustufen. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat generiert, zur Verblindung der Studienteilnehmer und behandelnden Ärzte wurden geeignete Maßnahmen angewandt und die Verblindung wurde über die gesamte Randomisierungsphase aufrechterhalten. Weiter wurden alle randomisierten Patienten analysiert, geeignete statistische Methoden wurden zuvor im SAP festgelegt und entsprechend angewandt sowie Effektschätzer berechnet. Punktschätzer und deren Konfidenzintervalle wurden für alle Endpunkte dargestellt, unabhängig davon ob eine statistische Signifikanz der Ergebnisse vorlag. Damit kann kein Hinweis auf selektive Berichterstattung gefunden werden.

Im Rahmen der Studien GWEP1424 und GWEP1332B wurden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben. Das Verzerrungspotenzial wird für alle patientenrelevanten Endpunkte als niedrig eingestuft.

Eine Einschränkung der Population auf die Patienten, die als Begleittherapie Clobazam erhalten haben, führt zu keiner Erhöhung des Verzerrungspotenzials. Die Patienten mussten zu Baseline mit Clobazam behandelt worden sein, um für die Selektion in die fachinformationskonforme Population in Frage zu kommen. Damit war bereits vor Randomisierung in die Behandlungsgruppen Epidyolex bzw. Placebo die Clobazam-Therapie bereits vorlag. Ein möglicher Einfluss auf die Studienergebnisse kann daher ausgeschlossen werden, da das Vorgehen nicht von dem abweicht, was bei einer a priori definierten Stratifizierung durchgeführt worden wäre.

Die Titration bis zur empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag war in der Studie GWEP1424 gemäß Studienprotokoll definiert als 2 Tage 2,5 mg/d, dann 2 Tage 5 mg und 2 Tage 7,5 mg/Tag so dass nach 7 Tagen die 10 mg/d Erhaltung-Dosierung erreicht wurde. In der Fachinformation wurde die Titration wie folgt vereinfacht: „Die empfohlene Anfangsdosis von Cannabidiol beträgt zweimal täglich 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) über eine Woche. Nach einer Woche sollte die Dosis auf eine Erhaltungsdosis von zweimal täglich 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag) erhöht werden. Zusammenfassend kann die Dosierung in der Fachinformation als eine von der EMA beabsichtigte Vereinfachung der in den klinischen

Studien durchgeführten Titration für die Routineanwendung gesehen werden: „*Indeed the proposed titration scheme is a simplified version compared to the one used in pivotal clinical trials.*“ [22] Entsprechendes gilt für die Titration bis zur empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag.

Patienten und behandelnde Ärzte waren über den gesamten Randomisierungszeitraum adäquat verblindet. Für die Gesamtrate an UE wurde dagegen wegen der darin enthaltenen Surrogate (wie z. B. Laborwertänderungen) nur beschreibend dargestellt und nicht zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Die bibliographische, systematische Literaturrecherche (Stand 21.07.2020), eine umfassende Recherche in Studienregistern (Stand 23.07.2020) und die ausführliche Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 23.07.2020) stellen sicher, dass in die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens alle verfügbare Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien eingegangen ist.

Die Dosierung mit 20 mg/kg/Tag in der entsprechenden Behandlungsgruppe war jeweils als Zieldosis definiert. Die eingeschlossenen Patienten wurden nicht - wie es in der Fachinformation vorgesehen ist - unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos selektiert und eingeschlossen. Das heisst, dass nicht alle in die jeweilige Studie eingeschlossenen Patienten den Kriterien der Fachinformation entsprachen und nicht alle eine Dosierung oberhalb der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag benötigt hätten. Da im Nachgang nicht geklärt werden kann, welche Patienten entsprechend der Fachinformation eine Titration der Dosis über die empfohlene Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag bekommen hätten und da die Titration protokollkonform bei allen Patienten auf die Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag erfolgte, nicht aber auf eine individuell zu bestimmende Dosis bis zur Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag, entspricht die Patientenpopulation nicht der in der Fachinformation definierten Zielpopulation.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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

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

Epidyolex in der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag

Tabelle 4-180: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex Epidyolex in der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag auf Endpunktebene

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

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

	-0,36) p = 0,0004	Nicht quantifizierbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE)	Therapieende - Physische Einschränkungen - Energie/Müdigkeit - Aufmerksamkeit/Konzentration - Gedächtnis - Sprache - Andere kognitive Fähigkeiten - Depression - Angst - Kontrolle/Hilflosigkeit - Selbstwertgefühl - Soziale Interaktion - Soziale Aktivitäten - Stigma - Verhalten - Allgemeine Gesundheit - Lebensqualität - Gesamt-Lebensqualität	Kein Zusatznutzen belegt
Vineland-II Fragebogen	Erhaltungszeitraum (12 Wochen) - Kommunikation - Alltagsfähigkeiten - Soziale Fähigkeiten - Motorische Fähigkeiten - Adaptives Verhalten - Index für fehlangepasstes Verhalten	Kein Zusatznutzen belegt
Verträglichkeit		
UE	Studienzeitraum RR = 0,93 (95 %-KI: 0,84; 1,14) 91 % vs. 98 %	Keine Bewertung aufgrund der Surrogatkomponenten
Schwere UE	Studienzeitraum RR = 2,70 (95 %-KI: 0,31; 23,91)	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
SUE	Studienzeitraum RR = 1,21 (95 %-KI: 0,53; 2,76) 23 % vs. 17 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
UE, die zum Therapieabbruch führten	Studienzeitraum RR = n.b. 0 % vs. 0 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt

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

Mortalität

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

Morbidität

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

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

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

Im globalen Betreuer-Eindruck des Gesundheitszustandes zeigt sich für den gesamten Studienzeitraum ein signifikanter und relevanter Vorteil zugunsten von Epidyolex mit einer

SMD von $-0,80$ (95 %-KI $[-1,24; -0,36]$) und damit ein Zusatznutzen, der nicht quantifizierbar ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Verträglichkeit

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

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

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

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

Behandlungsgruppen. Auch in den SUE nach SOC zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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

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

Im UE von speziellem Interesse "Drogenmissbrauch und Abhängigkeit" zeigte sich in den Sicherheits-Analysesets der in-Label Population der Studie GWEP1424 in der empfohlenen Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag kein signifikanter Unterschied im relativen Risiko zwischen den Behandlungsgruppen (jegliches AESI: RR = 2,80; 95 %-KI [0,12; 66,85]).

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

Epidyolex in der empfohlenen Höchstdosis von bis zu 20 mg/kg/Tag

Tabelle 4-181: Ausmaß des Zusatznutzens von Epidyolex Epidyolex in der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag auf Endpunktebene

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

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

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

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

Mortalität

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

Morbidität

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

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Verträglichkeit

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

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

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

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

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

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

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

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

Das im Vergleich zur empfohlenen Erhaltungsdosis eingeschränkte Sicherheitsprofil der empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag spiegelt sich im Zulassungstext der Fachinformation wieder. Dort heißt es:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Jede Dosiserhöhung über 10 mg/kg/Tag bis zur empfohlenen Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag sollte unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos und unter Einhaltung des vollständigen Überwachungsplans erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).“ [21]

Damit ist im Einzelfall zu prüfen, ob bis zu einer Höchstdosis von 20 mg/kg/Tag hochtitriert werden soll. Die in Fachinformation festgelegte Erhaltungsdosis ist 10 mg/kg/Tag. In der Studie GWEP1332 Teil B als auch im Behandlungsarm 20 mg/kg/Tag der Studie GEWP1424 wurden die Patienten zum jeweiligen Behandlungsarm randomisiert: Es erfolgte eine kontinuierliche Titrierung der Medikation bis zur geplanten Maintenance-Dosis von 20 mg/kg/Tag. Im Titrationsprotokoll wurde nicht geprüft, welcher Patient bereits mit einer Erhaltungsdosis von 10 mg/kg/Tag ausreichend therapiert war und somit eine Titrierung auf 20 mg/kg/Tag nicht notwendig gewesen wäre.

Zudem konnten 7-18 % der Patienten in den 20 mg/kg/Tag randomisierten Studienarmen entweder nicht auf diese Höchstdosis titriert werden oder benötigten eine dauerhafte Reduktion dieser Dosis bis zum Studienabbruch bzw. Studienende. Es ist jedenfalls davon auszugehen, dass mehr als 20 % der Patienten im Behandlungsarm 20 mg/kg/Tag in der jeweiligen Studie entsprechend nicht die gemäß Fachinformation angemessene Dosierung erhielten. Eine für das Nutzenbewertungsverfahren adäquate Analyse ist damit nicht möglich, da diejenigen Patienten, die gemäß Fachinformation nach Abwägung des individuellen Nutzens/Risikos mit 20 mg/kg/Tag behandelt wurden, im Nachhinein nicht identifizierbar sind. Zudem wäre eine solch eingeschränkte Population auch für die Placebo-Gruppe von Nöten, um eine Vergleichbarkeit der Behandlungsarme sicherzustellen. Ohne geeignete Kriterien ist eine fachinformationskonforme Selektion der Patienten, für die nach Fachinformation eine Dosierung auf 20 mg/kg/Tag indiziert wäre, nicht möglich.

Gesamtschau

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

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

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 0 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 4-182: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten im Alter von mindestens 2 Jahren mit Dravet-Syndrom	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Trifft nicht zu.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Trifft nicht zu.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Trifft nicht zu.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den

interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Trifft nicht zu.

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.

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. 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 Nov;128(11):1052-60.
2. Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav.* 2016 Nov;64(Pt A):69-74.
3. Tellez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Res.* 2005 Jun;65(1-2):101-15.
4. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, 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 Jan;58(1):17-26.
5. Bial. Zebinix (Eslicarbazepin) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. 4.2020. [Aufgerufen am 09.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012031>.
6. Desitin. Fachinformation Lamotrigin Desitin® 100 mg Tabletten [online]. 12.2018. [Aufgerufen am 09.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010760>.
7. ratiopharm. Fachinformation Carbamazepin-ratiopharm 200 mg Tabletten [online]. 8.2014. [Aufgerufen am 09.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/005094>.
8. ratiopharm. Fachinformation Oxcarbazepin-ratiopharm [online]. 3.2020. [Aufgerufen am 09.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011414>.
9. TEVA. Fachinformation Phenytoin [online]. 1.2016. [Aufgerufen am 09.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002869>.
10. Wirrell EC. Treatment of Dravet Syndrome. *Can J Neurol Sci.* 2016 Jun;43 Suppl 3:S13-8.
11. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften*[online]. 2000 updated 22.1.2000. [Aufgerufen

am 09.09.2020]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex:32000R0141>.

12. European Medicines Agency (EMA). Orphan decision EU/3/14/1339 Epidyolex for Dravet Syndrome [online]. 2014. [Aufgerufen am 09.09.2020]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141339>.

13. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report EMA/428872/2019 [online]. 2019. [Aufgerufen am 09.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/epidyolex-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0, unter Berücksichtigung von Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 6.0 [online]. 2017/2020. [Aufgerufen am 09.09.2020]. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

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

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Cannabidiol – AWG A [online]. 2020. [Aufgerufen am 09.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3373/2019-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Cannabidiol_D-484.pdf.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre) [online]. 2020. [Aufgerufen am 07.09.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4244/2020-04-02_AM-RL-XII_Cannabidiol_D-484_BAnz.pdf.

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

19. Sabaz M, Cairns DR, Lawson JA, Nheu N, Bleasel AF, Bye AM. Validation of a new quality of life measure for children with epilepsy. Epilepsia. 2000 Jun;41(6):765-74.Epub 2000/06/07.

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

21. GW Pharma (International) B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/Fachinformation Epidyolex [online]. 9.2020. [Aufgerufen am 24.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_de.pdf.
22. European Medicines Agency (EMA) / CHMP. Assessment report Epidyolex EMEA/H/C/004675/0000 [online]. 2019. [Aufgerufen am 13.09.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf.
23. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*. 2006 Oct;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.
24. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing Vienna, Austria [online]. 2015. [Aufgerufen am 09.09.2020]. URL: <http://www.R-project.org>.
25. Schwarzer G. meta: An R package for meta-analysis Vienna, Austria [online]. 2007. [Aufgerufen am 09.09.2020]. URL: https://cran.rstudio.org/doc/Rnews/Rnews_2007-3.pdf#page=40.
26. Clinical trials. GWPCARE2 A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome [online]. 2015 updated April 13. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224703>.
27. EU Clinical Trials Register. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome. [online]. 2014. [Aufgerufen am 23.07.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002939-34/ES>.
28. WHO ICTRP. GWPCARE2 A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224703>; 2014.
29. Clinical trials. Antiepileptic Efficacy Study of GWP42003-P in Children and Young Adults With Dravet Syndrome (GWPCARE1) [online]. 2015 updated March 30. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091375>.
30. EU Clinical Trials Register. A double-blind, placebo-controlled two-part study to investigate the dose-ranging safety and pharmacokinetics, followed by the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome. [online]. 2014. [Aufgerufen am 23.07.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000995-24/GB>.

31. WHO ICTRP. Antiepileptic Efficacy Study of GWP42003-P in Children and Young Adults With Dravet Syndrome (GWPCARE1). <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02091375>; 2014.
32. WHO ICTRP. A study of the safety, pharmacokinetics and efficacy of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000995-24-GB>; 2014.
33. GW Pharmaceuticals plc. Cannabidiol (Epidyolex®) Zusammen mit Clobazam bei Patienten ab 2 Jahren für die adjuvante Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS), Modul 4 A [online]. 2019. [Aufgerufen am 28.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3372/2019-10-15_Modul4A_Epidyolex.pdf.
34. GW Pharma. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome (1424). 2018/2019.
35. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: a Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*. 2020.
36. GW Pharma. A double-blind, placebo-controlled, two-part study to investigate the dose-ranging safety and pharmacokinetics, followed by the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P) in children and young adults with Dravet syndrome. (CSR 1332). 2016.
37. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England journal of medicine*. 2017;376(21):2011-20.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

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

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.07.2020	
Zeitsegment	1946 bis 17.07.2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [23]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	myoclonic epilepsy.kw.	38
2	dravet syndrom*.ab. or dravet syndrom*.ti.	932
3	myoclon*.ab. or myoclon*.ti.	13421
4	(epilep* or seizure* or encephalopath*).ab. or epilep*.ti. or seizure*.ti. or encephalopath*.ti.	234826
5	3 and 4	7765
6	SMEI.ab. or SMEI.ti.	165
7	childhood onset epileps*.ti. or childhood onset epileps*.ab.	233
8	1 or 2 or 5 or 6 or 7	8701
9	(random\$ or double-blind\$ or placebo\$).af.	1461771
10	8 and 9	295
11	(Cannabid* or Epidiolex or GWP42003-P or Cannabidiol or Epidyolex).af.	3223
12	10 and 11	39

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.07.2020	
Zeitsegment	1974 bis 17.07.2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [23]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	myoclonic epilepsy.kw.	943
2	dravet syndrom*.ab. or dravet syndrom*.ti.	1598
3	myoclon*.ab. or myoclon*.ti.	19452
4	(epilep* or seizure* or encephalopath*).ab. or epilep*.ti. or seizure*.ti. or encephalopath*.ti.	330170
5	3 and 4	12086
6	SMEI.ab. or SMEI.ti.	255
7	childhood onset epileps*.ti. or childhood onset epileps*.ab.	355
8	1 or 2 or 5 or 6 or 7	13688
9	(random\$ or double-blind\$ or placebo\$).af.	1997796
10	8 and 9	547
11	(Cannabid* or Epidiolex or GWP42003-P or Cannabidiol or Epidyolex).af.	5652
12	10 and 11	88

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	21.07.2020	
Zeitsegment	Kein Zeitfilter	
Suchfilter	Cochrane Filter für „Trials“	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Epilepsies, Myoclonic] explode all trees	66
2	epilep* OR seizure* OR encephalopath*	16394
3	dravet syndrom*	123
4	SMEI	11
5	childhood onset epilep*	155
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	16399
7	Cannabid* OR Epidiolex OR Cannabidiol OR Epidyolex OR GWP42003P	614
8	#6 AND #7	146
9	Filter #8 for “Trials”	138

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.07.2020
Suchstrategie	(Epilepsy AND (Cannabidiol OR Epidiolex OR Epidyolex OR GWP42003-P))
Treffer	44

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	23.07.2020
Suchstrategie	(Epilepsy AND (Cannabidiol OR Epidiolex OR Epidyolex OR GWP42003-P))

Treffer	67
----------------	----

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.07.2020
Suchstrategie	(Epilepsy AND (Cannabidiol OR Epidiolex OR Epidyolex OR GWP42003-P))
Treffer	11

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	23.07.2020
Suchstrategie	“Cannabidiol” ODER “Epidiolex” ODER “Epidyolex” [in „Title“] ODER „GWP42003-P“ ODER „Cannabidiol“ [in “Active substance”] UND „Epilepsie“ [Textfelder] ODER Epilepsie [Therapeutic area]
Treffer	0

Studienregister	Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	23.07.2020
Suchstrategie	„Epilepsy” [in „Search Term“], „Epidiolex OR Epidyolex” [in „Product name“], „Cannabidiol OR GWP42003-P“ [in „Active substance name / INN”]
Treffer	0

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) bzw. AMIce
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html
Datum der Suche	09.10.2020
Suchstrategie	“Epidiolex” [in „Arzneimittelname“] ODER “Epidyolex” [in „Arzneimittelname“]

	ODER „Cannabidiol“ [in “Stoffname”]
Treffer	0 (Ergebnisberichte)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
1	Ali, S., Scheffer, I. E., Sadleir, L. G. Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy. <i>Developmental Medicine & Child Neurology</i> . 2019; 61(1):13-18	A7
2	Bialer, M., Perucca, E. Does cannabidiol have antiseizure activity independent of its interactions with clobazam? An appraisal of the evidence from randomized controlled trials. <i>Epilepsia</i> . 2020; 61(6):1082-1089	A7
3	Devinsky, O., Nabbout, R., Miller, I., Laux, L., Zolnowska, M., Wright, S., Roberts, C. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: an open-label extension trial. <i>Epilepsia</i> . 2019; 60(2):294-302	A7
4	Devinsky, O., Patel, A. D., Thiele, E. A., Wong, M. H., Appleton, R., Harden, C. L., Greenwood, S., Morrison, G., Sommerville, K. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. <i>Neurology</i> . 2018; 90(14):e1204-e1211	A5
5	Lattanzi, S., Brigo, F., Trinka, E., Zaccara, G., Striano, P., Del Giovane, C., Silvestrini, M. Adjunctive Cannabidiol in Patients with Dravet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. <i>CNS Drugs</i> . 2020; 34(3):229-241	A7
6	Wijnen, B., Armstrong, N., Ramaekers, B., Witlox, W., Westwood, M., Fayter, D., Ryder, S., Buksnys, T., Worthy, G., Misso, K., Grimm, S., Kleijnen, J., Joore, M. Cannabidiol for Adjuvant Treatment of Seizures Associated with Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2020	A7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT02397863	Epidiolex and Drug Resistant Epilepsy in Children. 2014 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397863	A7
2	NCT02286986	Cannabidiol (CBD) to 27 Patients (Aged 2 Years - 19 Years) With Drug Resistant Epilepsy. 2014 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286986	A10
3	NCT02091206	A Dose-ranging Pharmacokinetics and Safety Study of GWP42003-P in Children With Dravet Syndrome (GWPCARE1). 2014 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091206	A5
4	NCT02229032	Genetic Analysis Between Charlotte's Web Responders Versus Non- Responders in a Dravet Population. 2014 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229032	A7
5	NCT02332655	Cannabidiol Expanded Access Study in Medically Refractory Sturge-Weber Syndrome. 2014 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332655	A2
6	NCT02447198	Cannabidiol (CBD) and Pediatric Epilepsy. 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447198	A7
7	NCT02324673	Cannabidiol Oral Solution in Pediatric Participants With Treatment-resistant Seizure Disorders. 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324673	A7

8	NCT02224573	GWPCARE5 - An Open Label Extension Study of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224573	A7
9	NCT02224690	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as Adjunctive Treatment for Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome in Children and Adults. 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224690	A2
10	NCT02224560	Efficacy and Safety of GWP42003-P for Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome in Children and Adults. 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224560	A2
11	NCT02700412	University of Alabama at Birmingham (UAB) Adult CBD Program. 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700412	A7
12	NCT02695537	University of Alabama at Birmingham (UAB) Pediatric CBD Program. 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695537	A7
13	NCT02607904	An Open-label Extension Trial to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Stiripentol or Valproate and Cannabidiol in Patients With Epilepsy. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607904	A7
14	NCT02607891	A Study of Possible Drug-drug Interactions Between Stiripentol or Valproate and Cannabidiol in Patients With Epilepsy. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607891	A10
15	NCT02564952	An Open-label Extension Study to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Clobazam and Cannabidiol. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564952	A2
16	NCT02565108	A Randomized Controlled Trial to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Clobazam and Cannabidiol. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565108	A2
17	NCT02318602	Cannabidiol Oral Solution as an Adjunctive Treatment for Treatment-resistant Seizure Disorder. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318602	A7
18	NCT02910297	The Pharmacokinetics of Cannabidiol (CBD) and Its Effects in Children With Severe Epilepsy. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter:	A10

		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910297	
19	NCT02551731	Cannabidiol Oral Solution for Treatment of Refractory Infantile Spasms. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551731	A7
20	NCT02556008	Cannabidiol for Pediatric Epilepsy (Compassionate Use). 2017 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556008	A10
21	NCT03014440	Study of Cannabidiol for Drug-Resistant Epilepsies. 2017 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03014440	A10
22	NCT02987114	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Oral Administration of PTL101 (Cannabidiol) as an Adjunctive Treatment for Pediatric Intractable Epilepsy. 2017 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987114	A7
23	NCT02983695	Cannabinoid Therapy for Pediatric Epilepsy. 2017 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983695	A4
24	NCT03024827	Cannabidiol in Children With Refractory Epileptic Encephalopathy. 2017 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03024827	A4
25	NCT03336242	Cannabidiol Oral Solution in Pediatric Participants With Treatment-Resistant Childhood Absence Seizures. 2017 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336242	A10
26	NCT02815540	The Effects of Cannabidiol (CBD) on Electrical and Autonomic Cardiac Function in Children With Severe Epilepsy. 2017 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815540	A10
27	NCT02318563	Cannabidiol Oral Solution as an Adjunctive Therapy for Treatment of Participants With Inadequately Controlled Dravet Syndrome. 2017 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318563	A10
28	NCT02954887	Phase 3 Trial of Cannabidiol (CBD; GWP42003-P) for Infantile Spasms: Open-label Extension Phase (GWPCARE7). 2017 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954887	A7
29	NCT02953548	Trial of Cannabidiol (CBD; GWP42003-P) for Infantile Spasms (GWPCARE7). 2017 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953548	A5

30	NCT02318537	Cannabidiol Oral Solution as an Adjunctive Therapy for Treatment of Participants With Inadequately Controlled Lennox-Gastaut Syndrome. 2017 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318537	A10
31	NCT02783092	A Double-Blind Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Cannabidiol as an add-on Therapy for Treatment in Refractory Epilepsy. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783092	A10
32	NCT03355300	Long-Term Safety of Pharmaceutical Grade Synthetic Cannabidiol Oral Solution in Pediatric Participants With Treatment-Resistant Childhood Absence Seizures. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03355300	A10
33	NCT03467113	A Study to Assess the Safety and Tolerability of ZX008 in Children and Young Adults With DS or LGS Currently Taking CBD. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467113	A7
34	NCT03421496	A Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Cannabidiol Oral Solution With Vigabatrin as Initial Therapy in Participants With Infantile Spasms. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421496	A10
35	NCT02461706	Treatment of Drug Resistant Epilepsy. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461706	A10
36	NCT03676049	Cannabidiol for Drug Resistant Pediatric Epilepsy (Expanded Access Use). 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03676049	A10
37	NCT02660255	Safety and Tolerability of Cannabidiol in Subjects With Drug Resistant Epilepsy. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660255	A7
38	NCT03196934	Expanded Use of Cannabidiol Oral Solution. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196934	A10
39	NCT03808935	Cannabis Extract in Refractory Epilepsy Study. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03808935	A4
40	NCT04280289	CBD Cannabis Extract: Pharmacokinetic Studies. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280289	A2
41	NCT04406948	Study of Safety and Efficacy of MGCND00EP1 as an Add on	A4

		Treatment in Children and Adolescents With Resistant Epilepsies. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04406948	
42	NCT04133480	Investigation of Cognitive Outcomes With Cannabidiol Oral Solution. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133480	A2
WHO ICTRP			
43	EUCTR2010-020458-33-GB	A study comparing the following investigational medicinal products in the treatment of high blood cholesterol and triglycerides in subjects with type 2 diabetes: i) GW42003: GW42004 (1:1 ratio); ii) GW42003: GW42004 (20:1 ratio); iii) GW42003; and iv) GW42004. 2010 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020458-33-GB	A2
44	EUCTR2011-000180-28-GB	GWMD09126 - GWP42003:GWP42004 antipsychotic(s) weight gain treatment. 2011 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000180-28-GB	A2
45	NCT01491490	Treatment on Iatrogenic Weight Gain and Dyslipidaemia Associated With Olanzapine. 2011 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01491490	A2
46	EUCTR2011-003208-19-GB	GWP42003 symptomatic treatment of ulcerative colitis. 2011 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003208-19-GB	A2
47	NCT01562314	A Pilot Study of GWP42003 in the Symptomatic Treatment of Ulcerative Colitis (GWID10160). 2012 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562314	A2
48	EUCTR2013-000212-22-GB	GWP42003 as adjunctive therapy to first line antipsychotics in schizophrenia and related psychotic disorders. 2013 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000212-22-GB	A2
49	NCT02006628	A Study of GWP42003 as Adjunctive Therapy in the First Line Treatment of Schizophrenia or Related Psychotic Disorder. 2013 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02006628	A2

		<u>28</u>	
50	NCT02091206	A Dose-ranging Pharmacokinetics and Safety Study of GWP42003-P in Children With Dravet Syndrome (GWPCARE1). 2014 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02091206	A5
51	NCT02324673	Cannabidiol Oral Solution in Pediatric Participants With Treatment-resistant Seizure Disorders. 2014 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324673	A7
52	NCT02318602	Cannabidiol Oral Solution as an Adjunctive Treatment for Treatment-resistant Seizure Disorder. 2014 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318602	A7
53	NCT02224560	Efficacy and Safety of GWP42003-P for Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome in Children and Adults. 2014 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224560	A2
54	NCT02224690	A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as Adjunctive Treatment for Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome in Children and Adults. 2014 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224690	A2
55	NCT02224573	GWPCARE5 - An Open Label Extension Study of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. 2014 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224573	A7
56	NCT02286986	Cannabidiol (CBD) to 27 Patients (Aged 2 Years - 19 Years) With Drug Resistant Epilepsy. 2014 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02286986	A10
57	NCT02397863	Epidiolex and Drug Resistant Epilepsy in Children. 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02397863	A7

58	NCT02556008	Cannabidiol for Pediatric Epilepsy (Compassionate Use). 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556008	A10
59	NCT02565108	A Randomized Controlled Trial to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Clobazam and Cannabidiol. 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02565108	A2
60	NCT02544750	An Open-label Extension Trial of Cannabidiol (GWP42003-P, CBD) for Seizures in Tuberous Sclerosis Complex (GWPCARE6). 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02544750	A2
61	NCT02447198	Cannabidiol (CBD) and Pediatric Epilepsy. 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02447198	A7
62	NCT02461706	Treatment of Drug Resistant Epilepsy. 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461706	A10
63	NCT02660255	Safety and Tolerability of Cannabidiol in Subjects With Drug Resistant Epilepsy. 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660255	A7
64	NCT02607891	A Study of Possible Drug-drug Interactions Between Stiripentol or Valproate and Cannabidiol in Patients With Epilepsy. 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607891	A10
65	NCT02607904	An Open-label Extension Trial to Investigate Possible Drug-drug Interactions Between Stiripentol or Valproate and Cannabidiol in Patients With Epilepsy. 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607904	A7
66	EUCTR2014-002942-33-ES	A study to investigate the possible interaction between clobazam and cannabidiol. 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR201400294233ES	A2

		<u>4-002942-33-ES</u>	
67	NCT02954887	Phase 3 Trial of Cannabidiol (CBD; GWP42003-P) for Infantile Spasms: Open-label Extension Phase (GWPCARE7). 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954887	A5
68	NCT02987114	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Oral Administration of PTL101 (Cannabidiol) as an Adjunctive Treatment for Pediatric Intractable Epilepsy. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987114	A7
69	NCT02783092	A Double-Blind Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Cannabidiol as an add-on Therapy for Treatment in Refractory Epilepsy. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02783092	A10
70	NCT02815540	The Effects of Cannabidiol (CBD) on Electrical and Autonomic Cardiac Function in Children With Severe Epilepsy. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815540	A10
71	NCT02910297	The Pharmacokinetics of Cannabidiol (CBD) and Its Effects in Children With Severe Epilepsy. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910297	A10
72	NCT02700412	University of Alabama at Birmingham (UAB) Adult CBD Program. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02700412	A7
73	ACTRN12616000510448	Study of ZYN002 (transdermal gel) in Patients with Partial Onset Seizures. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000510448	A4
74	ACTRN12616001455459	Open-label Extension Study of ZYN002 (transdermal gel) in Patients with Partial Onset Seizures. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001455459	A4
75	NCT02695537	University of Alabama at Birmingham (UAB) Pediatric CBD Program. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter:	A7

		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02695537	
76	NCT02983695	Cannabinoid Therapy for Pediatric Epilepsy. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983695	A4
77	NCT02953548	Trial of Cannabidiol (CBD; GWP42003-P) for Infantile Spasms (GWPCARE7). 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953548	A5
78	NCT03014440	Study of Cannabidiol for Drug-Resistant Epilepsies. 2017 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03014440	A10
79	NCT03336242	Cannabidiol Oral Solution in Pediatric Participants With Treatment-Resistant Childhood Absence Seizures. 2017 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03336242	A10
80	NCT03355300	Long-Term Safety of Pharmaceutical Grade Synthetic Cannabidiol Oral Solution in Pediatric Participants With Treatment-Resistant Childhood Absence Seizures. 2017 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03355300	A10
81	NCT03196934	Expanded Use of Cannabidiol Oral Solution. 2017 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196934	A10
82	ACTRN12618000516280	Clinical study of Cannabidiol in children and adolescents with Developmental and Epileptic Encephalopathy. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000516280	A2
83	ACTRN12618000183280	Study of ZYN002 (cannabidiol gel) in 40 Healthy Volunteers. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000183280	A4
84	ACTRN12618001424291	Investigation of the safety, tolerability and pharmacokinetics of Cannabidiol in Healthy Volunteers. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001424291	A2

		<u>18001424291</u>	
85	NCT03676049	Cannabidiol for Drug Resistant Pediatric Epilepsy (Expanded Access Use). 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03676049	A10
86	EUCTR2018-003370-27-GB	A study to investigate cannabidiol (GWP42003-P) compared to placebo in children with Rett syndrome. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003370-27-GB	A2
87	ACTRN12618001706268	EP1 cannabidiol enriched cannabis oil in refractory epilepsy. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001706268	A4
88	NCT03848832	Efficacy and Safety of Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P, CBD-OS) in Patients With Rett Syndrome. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03848832	A2
89	EUCTR2016-000936-17-GB	A randomized trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of GWP42003-P in conjunction with therapeutic hypothermia in neonates with moderate or severe birth asphyxia. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000936-17-GB	A2
90	EUCTR2016-000936-17-ES	A randomized trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of GWP42003-P in conjunction with therapeutic hypothermia in neonates with moderate or severe birth asphyxia. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000936-17-ES	A2
91	ACTRN12619001450101	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of CHI-936 in Healthy Participants. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001450101	A2
92	NCT03808935	Cannabis Extract in Refractory Epilepsy Study. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03808935	A4

		<u>35</u>	
93	ACTRN12619001723178	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of CHI-541 among Healthy Participants. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619001723178	A2
94	EUCTR2019-001605-24-GB	An open label extension study for long-term safety of GWP42003-P in patients with Rett Syndrome. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001605-24-GB	A2
95	NCT04133480	Investigation of Cognitive Outcomes With Cannabidiol Oral Solution. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04133480	A2
96	NCT04447846	Novel Cognitive Treatment Targets for Epidiolex in Sturge-Weber Syndrome. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04447846	A2
97	DRKS00013177	Observation of CBD therapy inpatients with intractable epilepsy. 2019 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00013177	A7
98	NCT04238754	Oral Cannabidiol for Opioid Withdrawal. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04238754	A2
99	NCT04252586	An Open-label Extension Study of Cannabidiol Oral Solution (GWP42003-P, CBD-OS) in Patients With Rett Syndrome. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04252586	A2
100	EUCTR2019-003369-16-ES	An irregular trial in which the identity of those receiving the intervention in twin groups is concealed from both the administrators and subject until the test is completed. The trial is to check the safety and efficacy of GWP42003-P versus Placebo as a joining therapy in Participants with Schizophrenia Experiencing Inadequate Response to Ongoing Antipsychotic Treatment.. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003369-16-ES	A2

10 1	NCT04231643	Effects of Cannabis on Cognition and Endocannabinoid Levels in Bipolar Disorder Patients and Healthy Volunteers. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04231643	A2
10 2	NCT04421456	Trial to Investigate the Safety and Efficacy of GWP42003-P Versus Placebo as Adjunctive Therapy in Participants With Schizophrenia Experiencing Inadequate Response to Ongoing Antipsychotic Treatment. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04421456	A2
10 3	NCT04423341	Effect of Non-psychoactive Cannabidiol as an Adjunct to Botulinum Toxin in Blepharospasm. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04423341	A2
10 4	NCT04428203	Epidiolex (CBD) in Patients With Biochemically Recurrent Prostate Cancer. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04428203	A2
10 5	NCT04280289	CBD Cannabis Extract: Pharmacokinetic Studies. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04280289	A2
10 6	ACTRN1262000074 1987	An Open Label Observational Study of Safety and Efficacy of a Pharmaceutical grade Cannabis Medicine (MediCabilis™-CBD extract Oil) in Patients undergoing Medicinal Cannabis Therapy for Different Indications. 2020 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000741987	A4
EU Clinical Trials Register			
10 7	2014-001834-27-GB	An open label extension study to investigate the safety of cannabidiol (GWP42003-P; CBD) in children and adults with inadequately controlled Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes. 2014 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001834-27/GB	A7
10 8	2014-002321-35-HU	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial With an Open-Label Extension Phase of Perampanel as Adjunctive Treatment in Subjects at Least 2 years of Age With Inadequately Controlled Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome. 2014 [Zugriffsdatum: 23.07.2020].	A2

		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002321-35/HU	
109	2014-002942-33-ES	A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate possible drug-drug interactions between clobazam and cannabidiol (GWP42003-P). 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002942-33/ES	A2
110	2014-002941-23-NL	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as adjunctive treatment for seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome in children and adults. 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002941-23/NL	A2
111	2014-002940-42-GB	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of cannabidiol (GWP42003-P; CBD) as adjunctive treatment for seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome in children and adults. 2015 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002940-42/GB	A2
112	2015-002154-12-ES	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. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002154-12/ES	A2
113	2015-002939-18-ES	A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled pharmacokinetic trial in two parallel groups to investigate possible drug-drug interactions between stiripentol or valproate and GWP42003-P in patients with epilepsy. 2016 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002939-18/ES	A10
114	2015-004904-50-PL	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy and safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in infants with Infantile Spasms following an initial open label pilot study. 2017 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004904-50/PL	A5
115	2018-004378-92-ES	Effect of cannabinoids (THC / CBD) on hyperalgesia in patients with deep endometriosis. 2018 [Zugriffsdatum: 23.07.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2

		search/trial/2018-004378-92/ES	
--	--	---	--

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-183 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 4-183 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-183 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	
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?	
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-184 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GWEP1424

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie GWEP1424 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3 in Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Dosen von Epidyolex (GWP42003-P) im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Primäres Studienziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von Epidyolex (GWP42003-P) als antiepileptische Begleittherapie im Vergleich zu Placebo, gemessen als Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Verlauf der Behandlung gegenüber der Baseline-Periode.</p> <p>Weitere Studienziele waren die Veränderung der Häufigkeit konvulsiver und nicht-konvulsiver Anfälle, die Dauer der Anfälle, die Nutzung von Notfallmedikation, epilepsiebedingte Hospitalisierungen, Status-epilepticus-Episoden, Schlafstörungen/ Tagesschläfrigkeit, Lebensqualität, Wachstum und Entwicklung, und die Bewertung des Verhaltens und der kognitiven Fähigkeiten.</p> <p>Außerdem wurden die Pharmakokinetik von Epidyolex (GPW42003-P) und seinen Hauptmetaboliten, das Vorhandensein von Δ^9-Tetrahydrocannabinol (THC) und seinen Hauptmetaboliten im Plasma, das Vorhandensein von THC, Epidyolex (GPW42003-P) und deren Hauptmetaboliten im Urin, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika sowie die Sicherheit untersucht.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3 in Kindern und Jugendlichen (2 – 18 Jahre) mit Dravet-Syndrom.</p> <p>Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosierungen von Epidyolex (GWP42003-P, 10 mg/kg/Tag und 20 mg/kg/Tag) vs. Placebo. Zuteilungsverhältnis 1:1:1. Behandlungsdauer: 14 Wochen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 vom 23.10.2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung des sekundären Endpunkts der Änderung der Dauer der Anfallssubtypen, bewertet vom CGICSD - Klärung des Ausschlusskriteriums zu früheren und begleitender Behandlung mit Cannabinoiden - Ergänzung der Sammlung von Daten zu Epilepsie-spezifischen Gentests und früheren ÄDs in der Erhebung der medizinischen Historie. - Verwendung der Studienmedikation sollte im Papier-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tagebuch erfasst werden, um das IVRS zu entlasten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klärung, dass die Baselineperiode mindestens 28 Tage vor Beginn der Therapie mit Studienmedikation dauern sollte - Klärung, dass die Nachbeobachtungszeit für die Sicherheit mindestens 28 Tage nach Ende der Studienbehandlung erfolgen sollte - Klärung der Anfallssubtypen und der Definition "zählbare partielle Anfälle" - Klärung dass die Instrumente zur Bestimmung der Kognition nur in Zentren eingesetzt werden sollten, die Expertise in diesem Bereich hatten - Klärung, dass Schwangerschaftstests vor Randomisierung mittels Urin ermittelt werden sollten, nicht mittels Serum - Ergänzung des PCWS für Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren <p>Amendment 2 vom 20.11.2014 (auf Verlangen der Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klärung, dass randomisierte Patienten, die die Kriterien für DILI erfüllten, aus der Studie ausgeschlossen werden mußten <p>Amendment 3 vom 20.03.2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung der Stratifizierung der Patienten nach Alter - Ergänzung der Erhebung von Daten zum Wachstum und der Entwicklung der Patienten - Ergänzende Messung der Effekt der Menstruation - Amendments zu den statistischen Methoden zur Analyse der primären und sekundären Endpunkte - Ergänzung der Blutentnahme für pharmakokinetische Analysen von CBD - Ergänzung der Messung von Serum Triglyzeriden - Klärung, dass Visit 8 (End of Treatment visit) auch als withdrawal visit benannt wird. - Ergänzung von EKG und Labormessungen - Anhebung der Patientenzahl pro Gruppe von 40 auf 50 (Änderung der Annahme für die mittlere Reduktion konvulsiver Anfälle in der Placebo-Gruppe von 10 % auf 18 %). - Klärung der Kriterien für die Verwendung von Kontrazeptiva - Ergänzung des Ausschlußkriteriums für Patienten, die Felbamal für weniger als 1 Jahr.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Klärung der Verwendung von ECS zur Bestimmung der Anfallssubtypen und der Diagnose vom Dravet Syndrom - Ergänzung, dass Patienten nach Absetzen der Studienmedikation nach einem UE schon vor Abklingen des UE die Studienmedikation wieder einnehmen können, wenn das UE tolerierbar ist. - Ergänzung der sekundären Endpunkte zur Angleichung der Studie mit der Open-Label-Extension Studie - Klärung, dass auch, wenn Patienten die Zieldosis schon vor Ende des 2-Wochenzeitraums erreicht haben, der 2-Wochenzeitraum als Titrationsphase beibehalten wird. <p>Amendment 4 vom 29.05.2015:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Änderungen wurden nicht umgesetzt, da die Forderungen der FDA für dieses Amendment nochmal geändert wurden. Die neuen Forderungen wurden in Amendment 5 beschrieben und umgesetzt. <p>Amendment 5 vom 29.06.2015 (Gemäß Anforderungen der FDA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung der statistischen Analyse, so dass für den primären und die sekundären Endpunkte die gesamte Behandlungsdauer (Titration plus Erhaltung) berücksichtigt wurde - Anpassung des Mindestalters für das Tanner Staging - Klärung, dass im Follow-up für Patienten mit Verdacht auf DILI Laborparameter gemonitort werden sollten - Reklassifizierung die Effekte der Menstruation als Sicherheitseffekt - Ergänzung von Responder- und Sensitivitätsanalysen für die mittlere Anzahl Anfälle pro 28 Tage statt pro Woche - Klärung, dass für den Einschluss in die Studie nur die ersten 28 Tage der Baselineperiode bzgl. konvulsiver Anfälle gelten sollen - Entfall des Sozioökonomischen Skalentests, da er nicht über Länder hinweg standardisiert werden konnte - Klärung der durchzuführenden Leberfunktionstests in der Nachbeobachtung, die nicht die Kriterien für DILI einhielten - Klärung der Einschlußkriterien für eingeschränkte Leberfunktion analog den Kriterien für DILI - Klärung, dass Blutproben für die PK nur von Patienten mit einem Gewicht von mindestens 20 Kilo genommen werden sollten. - Klärung der Altersgrenzen zur Verwendung des C-SSRS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 6 vom 23.02.2017:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anhebung des geplanten Stichprobenumfangs von 50 auf 62 Patienten - Änderung der statistischen Analyse für die Anfallsdaten von parametrischen zu nicht-parametrischen Methoden - Ergänzende Messungen zu THC und wichtigen Metaboliten - Klärung, dass Interaktionen von Medikamenten mit der Studienmedikation mit GW diskutiert werden mussten. - Änderung der Medikamentengabe für Patienten mit Schluckbeschwerden <p>Amendment 7 vom 06.09.2018:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der primären Analysen und einiger Sensitivitätsanalyse vom Wilcoxon-Ranksummentest zu einer Analyse mit einem negativ-Binominalen Regressionsmodell - Löschen des Begriffs "percentage change" vom primären Endpunkt und für prozentuale Änderungen der sekundären Endpunkte - Klärung des Verhältnisses der Patienten in den vier Gruppen Epidyolex 10 mg/kg/Tag, Epidyolex@ 20 mg/kg/Tag, Placebo 10 mg/kg/Tag, Placebo 20 mg/kg/Tag in 2:2:1:1. Die Placebo-Gruppen sollten für die Analyse gepoolt werden. Der Stichprobenumfang änderte sich nicht.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzliche Vertreter waren dazu bereit und in der Lage, eine Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Studie abzugeben. 2. Patienten und deren Betreuungsperson waren dazu bereit und in der Lage (nach Ansicht des Prüfarztes), alle Studienanforderungen zu erfüllen. 3. Patient war männlich oder weiblich und zwischen 2 und 10 Jahre alt (einschließlich). 4. Patient hatte eine dokumentierte Krankheitsgeschichte des Dravet-Syndroms, welches durch derzeit verfügbare Antiepileptika nicht gänzlich kontrolliert werden konnte. 5. Patient erlitt mindestens 4 konvulsive Anfälle (d.h. tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Anfälle) während der ersten 28 Tage des Baselinezeitraums. 6. Patient nahm ein Antiepileptikum oder mehrere in einer Dosis ein, die über mindestens 4 Wochen unverändert geblieben war.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Alle Medikamente oder Maßnahmen gegen Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und Vagusnervstimulation) blieben vor dem Screening über 4 Wochen unverändert und Patient und Betreuungsperson waren dazu bereit, während der Studie ein unverändertes Regime beizubehalten. Ketogene Diät und Vagusnervstimulation wurden nicht als Antiepileptika betrachtet.</p> <p>8. Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzliche Vertreter waren dazu bereit zu gestatten, dass der behandelnde Arzt und der Facharzt über die Teilnahme an der Studie in Kenntnis gesetzt werden.</p> <p>9. Patienten hatten ihr IVRS-Telefontagebuch an mindestens 25 Tagen des Baselinezeitraums geführt; Patienten, die nicht kooperationsbereit waren, wurden für als die Fortsetzung nicht geeignet eingestuft.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1. Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch signifikante instabile Erkrankungen.</p> <p>2. Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch relevante Symptome oder klinisch signifikante Krankheiten in den 4 Wochen vor dem Screening oder der Randomisierung.</p> <p>3. Patient hatte, nach Ansicht des Prüfarztes, klinisch signifikante abnormale Laborbefunde bei Screening oder Randomisierung.</p> <p>4. Patient hatte klinisch relevante Abweichungen im EKG, welches bei Screening oder Randomisierung aufgezeichnet wurde.</p> <p>5. Patient hatte zeitgleich eine Herz-Kreislauf-Erkrankung, welche, nach Ansicht des Prüfarztes, verhindert hätte, dass das EKG ausgewertet werden kann.</p> <p>6. Patient war in der Vergangenheit innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Studie oder gegenwärtig von Alkohol oder einer Substanz abhängig oder konsumierte täglich 5 oder mehr alkoholhaltige Getränke.</p> <p>7. Patient hatte aktuell oder in der Vergangenheit innerhalb der 3 Monate vor dem Eintritt in die Studie Cannabis konsumiert (gelegentlicher Drogenkonsum, Medizinal-Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex)).</p> <p>8. Patient war nicht dazu bereit, während der Studie auf die Nutzung von Cannabis für gelegentlichen Drogenkonsum, Medizinal-Cannabis oder Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex) zu verzichten.</p> <p>9. Patient hatte in der Vergangenheit mehrmals Symptome (z. B. Schwindel, Benommenheit, unscharfes</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sehen, Herzklopfen, Kraftlosigkeit, Ohnmacht), die mit einem Blutdruckabfall wegen Änderung der Körperhaltung im Bezug standen.</p> <p>10. Patient hatte in dem Zeitraum von 24 Stunden vor der ersten Studienvisite Alkohol zu sich genommen und/oder war nicht dazu bereit, während der Studie auf das Trinken von Alkohol zu verzichten.</p> <p>11. Patient hatte eine bekannte oder vermutete Hypersensitivität gegenüber Cannabinoiden oder einen der Trägerstoffe des klinischen Prüfpräparats, z. B. Sesamöl.</p> <p>12. Patientin oder die Partnerin eines männlichen Patienten waren im gebärfähigen Alter; außer wenn sie dazu bereit waren sicherzustellen, dass sie oder der Partner hocheffektive Empfängnisverhütungsmethoden während der Dauer der Studie und 3 Monate darüber hinaus anwenden. Hocheffektive Empfängnisverhütungsmethoden waren definiert als solche, welche, allein oder in Kombination, in einer geringen Versagenshäufigkeit (d.h. weniger als 1 % pro Jahr) resultieren, wenn sie durchgehend und korrekt angewendet werden. Solche Methoden umfassen hormonelle Verhütungsmittel, Hormonspiralen/hormonfreisetzende Systeme, zweiseitige Abschnürung der Eileiter, vasktomierte Partner oder sexuelle Enthaltbarkeit.</p> <p>13. Patientin war schwanger (positiver Schwangerschaftstest), stillte oder plante während der Studie und 3 Monate danach schwanger zu werden.</p> <p>14. Patient hatte in den vorherigen 6 Monaten bereits an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat teilgenommen.</p> <p>15. Patient nahm Felbamat ein und hatte weniger als ein Jahr vor dem Screening mit der Einnahme begonnen.</p> <p>16. Jegliche bedeutsame Krankheit oder Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes, entweder den Patienten durch die Teilnahme an der Studie gefährdet, das Ergebnis der Studie beeinflusst oder die Fähigkeit des Patienten, an der Studie teilzunehmen, beeinflusst haben könnte.</p> <p>17. Patient hatte zum Screening (Visite 1) oder zur Randomisierung (Visite 2) eine erheblich beeinträchtigte Leberfunktion ([ALT oder AST > 5 × ULN] oder [ALT oder AST > 3 × ULN] und [TBL > 2 × ULN oder INR > 1,5] oder [ALT oder AST > 3 × ULN verbunden mit Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz oder Druckempfindlichkeit im oberen rechten Quadranten, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie (> 5 %)]. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; INR: International Normalised Ratio; TBL: Gesamtbilirubin; ULN: Obergrenze für die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Normalwerte) Dieses Kriterium konnte erst bestätigt werden, wenn die Laborergebnisse verfügbar waren; Patienten, die in die Studie randomisiert worden waren und auf die später eines der Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>18. Einer physischen Untersuchung zufolge hatte der Patient Anomalien, die, nach Ansicht des Prüfarztes, der sicheren Teilnahme an der Studie entgegenstanden.</p> <p>19. Patient war nicht bereit, während der Studie auf das Blutspenden zu verzichten.</p> <p>20. Es war geplant, dass der Patient während der Studie außerhalb seines Wohnsitzlandes reist.</p> <p>21. Patient war zuvor bereits in die Studie randomisiert worden.</p> <p>22. Suizidverhalten in der Vergangenheit oder Suizidabsichten von Typ 4 oder 5 laut C-SSRS zum Screening.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde mit 198 Patienten an Studienzentren in Australien, Isral, den Niederlanden, Polen, Spanien und den Vereinigten Staaten durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Geeignete Patienten wurden randomisiert und erhielten 10 mg/kg/Tag oder 20 mg/kg/Tag Epidyolex (GWP42003-P) oder das entsprechende Volumen Placebo.</p> <p>Die randomisierten Patienten wurden gewogen und das täglich einzunehmende Volumen des klinischen Prüfpräparats für den Titrationszeitraum und für den weiteren Verlauf der Studie wurden berechnet und dem Patienten/der Betreuungsperson ausgehändigt.</p> <p>Die Dosistitration erfolgte schrittweise über 2 Wochen. Anschließend wurde die Dosis für 12 Wochen aufrechterhalten (Erhaltungszeitraum). Daraus ergibt sich ein Behandlungszeitraum von 14 Wochen.</p> <p>Alle Dosierungen des klinischen Prüfpräparats wurden zweimal täglich (morgens und abends) oral durch den Patienten selbst oder die Betreuungsperson unabhängig von Mahlzeiten verabreicht. Das klinische Prüfpräparat konnte, je nach Anweisung des Prüfarztes, mit anderen gleichzeitig eingesetzten Medikamenten eingenommen werden.</p> <p>Nach dem Ende der Behandlung setzten alle Patienten, die nicht direkt an der offenen Extensionsstudie teilnahmen, das klinische Prüfpräparat schrittweise (jeden Tag um 10 %) in einem 10-tägigen Ausschleichzeitraum ab und wurden weitere 4 Wochen nachbeobachtet. Der Ausschleichzeitraum konnte unterbrochen werden, wenn der Patient innerhalb von 7 Tagen die Teilnahme an der offenen Extensionsstudie wünschte.</p>
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von Epidyolex (GWP42003-P) als antiepileptische Begleittherapie im Vergleich zu Placebo (Veränderung der Gesamthäufigkeit konvulsiver Anfälle im Behandlungszeitraum gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo)</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit Verschlechterung der konvulsiven Anfälle gegenüber Baseline um > 25 %, ohne Veränderung (-25 bis +25 %), mit Verbesserung um 25 bis 50 %, mit Verbesserung um 50 bis 75 %, mit Verbesserung um mehr als 75 %. • Anzahl der Responder (Patienten mit Reduktion der konvulsiven Anfälle gegenüber Baseline ≥ 25 %, ≥ 50 % oder ≥ 75 %); insgesamt und 4-wöchentlich. • Anzahl der Patienten ohne konvulsive Anfälle • Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle • Veränderung der Gesamthäufigkeit der Anfälle. • Veränderung der Anfallssubtypen. • Veränderung der Anzahl der Status-epilepticus-Episoden gegenüber Baseline • Veränderung der Dauer der Anfallssubtypen bestimmt mittels Betreuer-Gesamteindruck der Veränderung der Anfallsdauer (Caregiver Global Impression of Change in Seizure Duration, CGICSD) gegenüber Baseline. • Veränderung der Nutzung von Notfallmedikation gegenüber Baseline. • Veränderung der Anzahl der epilepsiebedingten Hospitalisierungen gegenüber Baseline. • Veränderung der Schlafstörungen gegenüber Baseline gemessen mittels numerischer Bewertungsskala von 0 bis 10 (0–10 NRS Score). • Veränderung der Tagschläfrigkeit gegenüber Baseline gemessen mittels Epworth Daytime Sleepiness Scale (EDSS). • Veränderung der Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy, QOLCE). • Veränderungen gegenüber Baseline in der Vineland-Skala zum adaptiven Verhalten 2. Edition (Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition, Vineland-II). • Veränderung der kognitiven Fähigkeiten gegenüber Baseline gemessen mittels cognitive assessment

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>battery.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen von Wachstum und Entwicklung gegenüber Baseline, bestimmt anhand von Größe, Gewicht, Insulin-like-Growth-Factor-1 (IGF-1) und Tanner Staging (für Patienten von 10 bis einschließlich 17 Jahren oder bei Einsetzen von Menstruation oder anderer Zeichen frühzeitiger Pubertät) • Veränderung des Betreuer-Gesamteindrucks der Veränderung (Caregiver Global Impression of Change, CGIC). <p>Pharmakokinetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmakonzentrationen von Epidyolex (GPW42003-P) und seinen Hauptmetaboliten (Konzentration pro Zeitintervall [Ct] und Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve von Zeitpunkt Null bis zur letzten messbaren Konzentration [AUC0–t]) • Plasmakonzentration von eventuell gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika vor und nach Behandlung mit Epidyolex (GPW42003-P). • Plasmakonzentration von THC und seinen Hauptmetaboliten • Urinkonzentration von THC, Epidyolex (GPW42003-P) und deren Hauptmetaboliten • Sicherheit (unerwünschte Ereignisse (UEs), Vitalparameter, physische Untersuchung, 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), klinische Laborparameter, Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), Cannabis Withdrawal Scale (CWS) oder Pediatric Cannabinoid Withdrawal Scale (PCWS), Mißbrauchshaftung, Wirkung auf Menstruationszyklus (bei weiblichen Patienten). <p>Erhebung:</p> <p>Behandlungszeitraum (Titration + Erhaltungszeitraum): 14 Wochen</p> <p>Nachbeobachtung der Sicherheit bis 4 Wochen nach Behandlungsende</p> <p>Visite 1 (Screening): Demographie, medizinische Vorgeschichte, Vitalparameter, posturaler Blutdruck, physische Untersuchung, EKG, C-SSRS, Untersuchungsbedingte UEs, ggf. Blutprobe zur Bestimmung des SCN1A-Mutationsstatus, Blut- und Urinproben für Laboranalysen, Urinprobe für THC, Schwangerschaftstest, Befragung zu gleichzeitig eingenommenen Medikamenten oder Veränderung der Medikation</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Visite 2, 3, 4, 6 und 8 (Behandlungszeitraum): Vitalparameter, Physische Untersuchung, EKG, EDSS, Schlafstörungen 0 – 10 NRS Score, CGIC, C-SSRS, Vineland-II, Blutproben für Konzentrationsbestimmung der gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika, Proben für Laboranalysen (Blut, Urin)</p> <p>Visite 2 (Randomisierung) zusätzlich: posturaler Blutdruck, normaler Menstruationszyklus, Tanner Staging (10 – 17 Jahre, ggf. eher), CWS/PCWS, Proben für Messung von THC, IGF-1, Schwangerschaftstest</p> <p>Visite 2 und 8 zusätzlich (Beginn und Ende des Behandlungszeitraums): Cognitive assessment battery in geeigneten Zentren, QOLCE, Blutproben für Pharmakokinetik von Epidyolex (GPW42003-P)</p> <p>Visite 8 (Ende der Behandlung) zusätzlich: CGICSD, Betreuerereindruck der Verträglichkeit des klinischen Prüfpräparats, Blutproben für Pharmakokinetik von THC, Urinprobe für Bestimmung von Epidyolex (GPW42003-P) und THC, Probe für IGF-1 und Schwangerschaftstest, Wirkung auf Menstruation (weibliche Patienten), Tanner Staging (10 – 17 Jahre, ggf. eher)</p> <p>Visite 5 und 7 (innerhalb Behandlungszeitraum): Zusätzliche Befragung per Telefon zur Sicherheit (UEs, epilepsiebedingte Hospitalisierung, gleichzeitig eingenommene Medikamente oder Veränderung der Medikation)</p> <p>Visite 9 (Ende des Ausschleichens): Vitalparameter, Physische Untersuchung, C-SSRS, CWS/PCWS, EKG, Proben für Laboranalysen (Blut, Urin)</p> <p>Visite 10 (Sicherheits-Follow-up): Befragung zu UEs, epilepsiebedingte Hospitalisierung, gleichzeitig eingenommene Medikamente oder Veränderung der Medikation</p> <p>Die Betreuungsperson sollte zur Randomisierung die durchschnittliche Dauer der Anfälle des Patienten sowie eine kurze Beschreibung des Allgemeinzustandes des Patienten zu Start der Behandlung als Gedächtnisstütze für die folgenden Visiten (CGIC und CGICSD) festhalten. Anzahl und Typ der konvulsiven (tonisch, klonisch, tonisch-klonisch oder atonisch) und nicht-convulsiven Anfälle (myoklonisch, partiell oder Absence) wurden vom Patienten/der Betreuungsperson an jedem Tag ab dem Screening bis zum Abschluss der Behandlung mit dem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>IVRS dokumentiert.</p> <p>Der Patient oder die Betreuungsperson sollte die Informationen zur Einnahme des klinischen Prüfpräparats, UEs, begleitenden Antiepileptika und Nutzung von Notfallmedikation ab dem Screening jeden Tag bis zum Abschluss der Behandlung oder bis zum Abbruch in einem Papier-Tagebuch dokumentieren.</p> <p>Die Zahl der stationären Krankenhauseinweisungen die, nach Ansicht des Prüfarztes epilepsiebedingt waren (SUE), alle unerwünschten Ereignisse (einschließlich SUE), die vom Prüfarzt festgestellt oder vom Patienten/von der Betreuungsperson berichtet wurden, und Veränderungen in der begleitenden Medikation wurden zu den Visiten im Prüfbogen (CRF) dokumentiert.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 7 vom 06.09.2018:</p> <p>- Änderung der primären Analysen und einiger Sensitivitätsanalyse vom Wilcoxon-Ranksummentest zu einer Analyse mit einem negativ-Binomiale Regressionsmodell</p> <p>Ein sinnvoller Modellierungsansatz ist dem nicht-parametrischen Wilcoxon-Rangsummentest überlegen und erlaubt Effektschätzer, die einfach zu interpretieren sind. Zudem ist eine stratifizierte Analyse möglich. Die Analyse früherer Studien in den Indikationen Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaux-Syndrom weisen darauf hin, dass Anfallszählungen 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 Anfallszahl in der Behandlungsperiode geschätzt werden zusammen mit der Anzahl Tage mit Daten und als offset im Modell, ohne die Anfallszahl vor der Analyse in eine Häufigkeit transformieren zu müssen.</p>
7	Fallzahl	In der Studie war geplant, 186 Patienten zu randomisieren.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für einen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für den Vergleich zweier Verteilungen mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % waren 62 Patienten pro Gruppe notwendig, um eine Power von 80 % zu erreichen. Die Berechnung basiert auf einer Gamma-Verteilung für die Epidyolex-Gruppen mit Skalenparameter von 65,614 und Formparameter von 1,0886 und einer Gammaverteilung für die Placebo-Gruppe mit Skalenparameter von 40,887 und Formparameter von 2,3059.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Zwischenanalysen waren nicht geplant.</p> <p>Bei vorzeitigem Abbruch sollten alle Anstrengungen unternommen werden, die Beobachtungen bis zum Abbruch möglichst vollständig zu erfassen. Nach Möglichkeit sollte die schrittweise Dosisreduktion (um</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		10 % pro Tag) durchgeführt werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit dem IVRS (interactive voice response system).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden mittels IVRS zu 10 oder 20 mg/kg/Tag Epidyolex (GPW42003-P) oder dem entsprechenden Volumen Placebo im Verhältnis 2:2:1:1 stratifiziert nach Altersgruppe (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre) zugeteilt. Für die Wirksamkeitsanalyse wurden die Placebo-Gruppen gepoolt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels interaktiver sprachbasierter Systeme, IVRS (interactive voice response system). Mit dem IVRS wurde jedem Patienten bei der ersten Visite eine eindeutige Nummer zugeordnet. Das IVRS identifizierte bei jeder Visite die an den Patienten abzugebende Packungsnummer anhand der in der Randomisierungsliste zugeordneten Behandlung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuordnung des klinischen Prüfpräparats zur Patientenummer erfolgte nach eine Randomisierungsliste, die von einem unabhängigen Statistiker erstellt worden war. Die Zuteilung der Patienten erfolgte über IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Sowohl die Probanden/Patienten als auch die Personen, die die Behandlung/Intervention durchführten, und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Die Identität des dem jeweiligen Patienten zugeordneten klinischen Prüfpräparats war im IVRS hinterlegt. Die Verblindung wurde nur aufgehoben, wenn das Wissen über die Behandlung notwendig war, um Entscheidungen zur medizinischen Betreuung des Patienten zu treffen. Entblindung aus jeglichem Grund wurde als Protokollabweichung gewertet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das klinische Prüfpräparat Epidyolex (GPW42003-P) wurde als orale Lösung in den Konzentrationen 0 mg/mL (Placebo) oder 100 mg/mL in braunen 100-mL-Glasflaschen zur Verfügung gestellt. Die Zusammensetzung der Lösungen war abgesehen vom Wirkstoff Cannabidiol (GWP42003-P) identisch (Sesamöl mit 79 mg/mL Ethanol, 0,5 mg/mL Sucralose und 0,2 mg/mL Erdbeeraroma).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Da es drei Behandlungen gibt, wurden mehrere Signifikanztests durchgeführt. Die Hauptvergleiche von größtem Interesse erfolgten zwischen jeder der beiden Dosierungen und Placebo, insbesondere zwischen 20 mg/kg/Tag und Placebo. Mit einer Step-down-Procedure wurde auf Typ-I-Fehler kontrolliert. Der Vergleich von 20 mg/kg/Tag Epidyolex und Placebo wurde zuerst getestet und nur wenn der Unterschied statistisch signifikant war (Signifikanzniveau 5 %), wurde der Vergleich von 10 mg/kg/Tag mit Placebo durchgeführt.</p> <p>Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5 %. Adjustierungen erfolgten nicht. Die Auswertungen waren a priori in einem statistischen Analyseplan (SAP) definiert.</p> <p>Die Analysen wurden auf Basis der Intent-to-treat (ITT)-Population durchgeführt. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt („Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“) zu Tag 28 sowie den sekundären Endpunkt „Zahl der Patienten mit Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um ≥ 25 %, ≥ 50 %, ≥ 75 % oder 100 % während der Behandlung im Vergleich zu Baseline“ wurden auch Analysen anhand des Per-Protocol (PP)-Analysesets vorgenommen.</p> <p>Der Morbiditätspunkt „Epileptische Anfälle“ wurde wie folgt analysiert: Die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit mittels des Wilcoxon-Rangsummentests und Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und der Behandlungsgruppe als fixem Faktor, die Zeit bis zum Erreichen der Baseline-Häufigkeit konvulsiver Anfälle mittels eines Log-Rank-Tests, der Anteil der Responder (Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle) mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test bewertet, stratifiziert nach Altersgruppen.</p> <p>Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, Schlafstörungen (auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10 und gemäß Epworth-Schlaftrigkeitsskala) sowie Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) und Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition) wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und der Behandlungsgruppe als fixem Faktor ausgewertet. Vineland-II wurde außerdem mittels ordinaler logistischer Regression mit den Faktoren Behandlung und Altersgruppe analysiert. Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) wurde mittels des Wilcoxon-Rangsummentests analysiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und	Subgruppenanalysen wurden für den primären Wirksamkeitsparameter und für Patienten mit einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	adjustierte Analysen	<p>Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, oder 100% gegenüber der Baseline unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Folgende Subgruppenanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Region (USA, Rest der Welt) • CLB zu Baseline (ja, nein) • VPA zu Baseline (ja, nein) • STP zu Baseline (ja, nein) • CLB und SPT zu Baseline (ja/ja, ja/nein, nein/ja, nein/nein) • Levetiracetam zu Baseline (ja, nein) • Topiramate zu Baseline (ja, nein) • Baseline mittlere Häufigkeit konvulsiver Anfälle pro 28 Tage (nach Terzentilen) • Anzahl begleitender ÄDs (<3, ≥ 3) • Anzahl früherer ÄDs (<4, ≥ 4) • Anzahl früherer und begleitender ÄDs (<8, ≥ 8) <p>Alle statistischen Signifikanzen wurden auf dem Niveau 0,05 ohne formale Anpassung auf Multiplizität getestet.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Placebo</p> <p>a) n = 65 b) n = 65 (mindestens eine Dosis), n = 56 (vollständige Behandlung) c) n = 65</p> <p>Epidyolex (GWP42003-P) 10 mg/kg/Tag</p> <p>a) n = 67 b) n = 64 (mindestens eine Dosis), n = 59 (vollständige Behandlung) c) n = 66</p> <p>Epidyolex (GWP42003-P) 20 mg/kg/Tag</p> <p>a) n = 67 b) n = 67 (mindestens eine Dosis), n = 56 (vollständige Behandlung) c) n = 67</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von	Siehe Flow-Chart.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 13.04.2015 Enddatum: 09.04.2018 Datum des Studienreports: 12.12.2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010. ALT = Alanin-Aminotransferase AST = Aspartat-Aminotransferase CGIC = Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (Global caregiver impression of change) CGICSD = Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Anfallsdauer (Global caregiver impression of change of seizure duration) EKG = Elektrokardiogramm EPSS = Epworth-Schläfrigkeitsskala INR = International Normalised Ratio IVRS = Interactive voice response system QOLCE = Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy) SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis TBL = Gesamtbilirubin UE = unerwünschtes Ereignis ULN = Obergrenze für die Normwerte (upper limit of normal)		

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

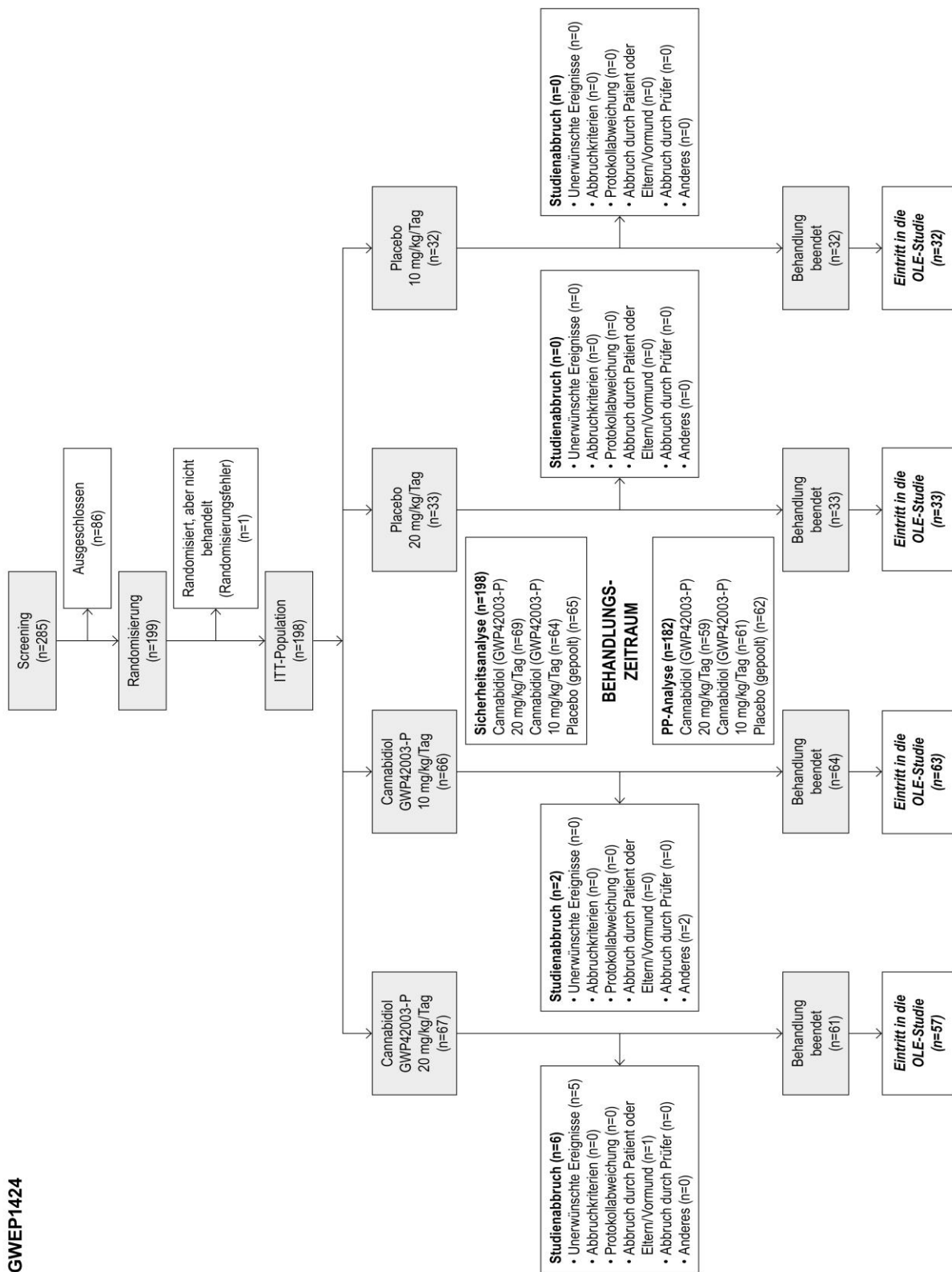


Abbildung 4-229: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie GWEP1424

Tabelle 4-185 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie GWEP1332B

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie GWEP1332B ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 2/3 in Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom. Die Studie wurde in zwei Teilen (A und B) durchgeführt.</p> <p>Primäres Studienziel in Teil A war die Untersuchung der Sicherheit verschiedener Dosen von Cannabidiol (GWP42003-P) im Vergleich zu Placebo hinsichtlich unerwünschter Ereignisse (Häufigkeit, Typ und Schweregrad) sowie hinsichtlich des Effektes auf Vitalzeichen, Parameter der körperlichen Untersuchung inkl. Gewicht, 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), Laborparameter und Veränderungen in der Häufigkeit von Anfällen. Weitere Studienziele waren die Untersuchung der Pharmakokinetik von Cannabidiol (GWP42003-P) und der Plasmakonzentrationen von gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika.</p> <p>Primäres Studienziel in Teil B war die Untersuchung der Wirksamkeit von Cannabidiol (GWP42003-P) als ergänzende antiepileptische Behandlung im Vergleich zu Placebo, bestimmt als prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle im Verlauf der Behandlung verglichen mit der Baseline-Periode. Weitere Studienziele waren die Veränderung der Häufigkeit nicht-konvulsiver Anfälle, die Dauer der Anfälle, die Nutzung von Notfallmedikation, epilepsiebedingte Hospitalisierungen, Status-epilepticus-Episoden, Schlafstörungen/Tagesschläfrigkeit, Menstruationszyklen, Wachstum und Entwicklung, die Bewertung des Verhaltens, Auswirkungen auf die Plasmakonzentration von gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika sowie die Sicherheit.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 2/3 in Kindern und Jugendlichen (2 – 18 Jahre) mit Dravet-Syndrom. Durchführung in zwei Teilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Teil A: Untersuchung des Dosisbereichs von Cannabidiol (GWP42003-P; 5, 10 und 20 mg/kg/Tag) bezüglich Verträglichkeit und Pharmakokinetik vs. Placebo. Zuteilungsverhältnis: jeweils 4:1. Behandlungsdauer: 3 Wochen. Teil B: Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabidiol (GWP42003-P, 20 mg/kg/Tag) vs. Placebo. Zuteilungsverhältnis 1:1. Behandlungsdauer: 14 Wochen. <p>Teil B baute auf Teil A auf und wurde mit separat rekrutierten Teilnehmern durchgeführt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Protokollergänzung 1</u> (20.06.2014): Umsetzung von Empfehlungen der Food and Drug Administration (FDA) der USA.</p> <ul style="list-style-type: none"> Behandlungsdauer in Teil A und B verlängert auf 3 bzw. 14 Wochen, mit längerem Titrationszeitraum. 10-tägige schrittweise Reduktion der Dosis (10 %/Tag) vorgesehen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Mehrere zusätzliche sekundäre Endpunkte in Teil B aufgenommen: Anzahl Patienten ohne konvulsive Anfälle, Anfallstypen, Nutzung von Notfallmedikation, epilepsiebedingte Hospitalisierungen, Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE) • Zahl der Patienten für Teil B und Zahl der Studienzentren erhöht • Ausschlusskriterien zu orthostatischer Hypotonie und Suizidverhalten aufgenommen • Verdeutlichung von Definitionen <p><u>Protokollergänzung 2</u> (16.09.2014): Nicht implementiert, weil durch spätere Protokollergänzungen miterfasst</p> <p><u>Protokollergänzung 3</u> (04.11.2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verdeutlichungen zur Dokumentation der Krankheitsgeschichte, der Information zu Anfällen, der Verwendung von Studienmedikation, weiteren Antiepileptika sowie Notfallmedikation • Verdeutlichungen zu UE, die zum Therapieabbruch führen. • Ausschluss von Patienten mit vermuteten medikamenteninduzierten Leberschäden • Verdeutlichung von Definitionen <p><u>Protokollergänzung 4</u> (28.11.2014): Wie Protokollergänzung 3, spezifisch für Frankreich</p> <p><u>Protokollergänzungen 5 und 6</u> (30.03. und 31.03.2015): Nicht implementiert</p> <p><u>Protokollergänzung 7</u> (29.05.2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition des Bezugszeitraums für die primären und sekundären Endpunkte von Teil B: vollständiger Behandlungszeitraum = Titrations- und Erhaltungszeitraum • Definition von „Baseline“ für statistische Analysen • Zusätzliches Einschlusskriterium: Patienten, die für mindestens 25 Tage innerhalb der Baseline-Periode ihr IVRS-Tagebuch führten • Zusätzliche Analysen zu Wachstum und Entwicklung, Menstruation und Blutspiegel von Antiepileptika • Anpassungen bezüglich der Sensitivitätsanalysen <p><u>Protokollergänzung 8</u> (01.07.2015) Implementierung der oben genannten Punkte für Frankreich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Änderungen bezüglich der Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit: Daten nicht normalverteilt, daher nicht-parametrische Analysen • Anzahl Anfälle mit Dauer > 30 min zu klein für die im statistischen Analyseplan (SAP) geplanten Analysen • Auswertung des globalen Betreuer-Eindrucks der Veränderung (CGIC) mittels des nicht-parametrischen Wilcoxon-Rangsummentests, weil die Voraussetzungen für ordinale Regressionsanalysen oder Kovarianzanalysen (ANCOVA) nicht erfüllt waren.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien – Teil A</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzliche Vertreter waren dazu bereit und in der Lage, eine Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Studie abzugeben. 2. Patienten und deren Betreuungsperson waren dazu bereit und in der Lage (nach Ansicht des Prüfarztes), alle Studienanforderungen zu erfüllen. 3. Patient war männlich oder weiblich und zwischen 4 und 10 Jahre alt (einschließlich). 4. Patient hatte eine dokumentierte Krankheitsgeschichte des Dravet-Syndroms, welches durch derzeit verfügbare Antiepileptika nicht gänzlich kontrolliert werden konnte. 5. Patient erlitt weniger als 4 konvulsive Anfälle (d.h. tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Anfälle) während des 28-tägigen Baselinezeitraums. 6. Patient nahm ein Antiepileptikum oder mehrere in einer Dosis ein, die über mindestens 4 Wochen unverändert geblieben war. 7. Alle Medikamente oder Maßnahmen gegen Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und Vagusnervstimulation) blieben vor dem Screening über 4 Wochen unverändert und Patient und Betreuungsperson waren dazu bereit, während der Studie ein unverändertes Regime beizubehalten. Ketogene Diät und Vagusnervstimulation wurden nicht als Antiepileptika betrachtet. 8. Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzliche Vertreter waren dazu bereit zu gestatten, dass der behandelnde Arzt und der Facharzt über die Teilnahme an der Studie in Kenntnis gesetzt werden. <p><u>Einschlusskriterien - Teil B</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzliche Vertreter waren dazu bereit und in der Lage, eine Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Studie abzugeben. 2. Patienten und deren Betreuungsperson waren dazu bereit und in der Lage (nach Ansicht des Prüfarztes), alle Studienanforderungen zu erfüllen. 3. Patient war männlich oder weiblich und zwischen 2 und 18 Jahren alt (einschließlich).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Patient hatte eine dokumentierte Krankheitsgeschichte des Dravet-Syndroms, welches durch derzeit verfügbare Antiepileptika nicht gänzlich kontrolliert werden konnte.</p> <p>5. Patient erlitt 4 oder mehr konvulsive Anfälle (d.h. tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische Anfälle) während des 28-tägigen Baselinezeitraums.</p> <p>6. Patient nahm ein Antiepileptikum oder mehrere in einer Dosis ein, die über mindestens 4 Wochen unverändert geblieben war.</p> <p>7. Alle Medikamente oder Maßnahmen gegen Epilepsie (einschließlich ketogener Diät und Vagusnervstimulation) blieben vor dem Screening über 4 Wochen unverändert und Patient und Betreuungsperson waren dazu bereit, während der Studie ein unverändertes Regime beizubehalten. Ketogene Diät und Vagusnervstimulation wurden nicht als Antiepileptika betrachtet.</p> <p>8. Patient und/oder Elternteil(e)/gesetzlicher Vertreter waren dazu bereit zu gestatten, dass der behandelnde Arzt und der Facharzt über die Teilnahme an der Studie in Kenntnis gesetzt werden.</p> <p>9. Patienten hatten ihr IVRS-Telefontagebuch an mindestens 25 Tagen des Baselinezeitraums geführt; Patienten, die nicht kooperationsbereit waren, wurden für als die Fortsetzung nicht geeignet eingestuft.</p> <p><u>Ausschlusskriterien für Teil A und B</u></p> <p>1. Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch signifikante instabile Erkrankungen.</p> <p>2. Patient hatte neben Epilepsie weitere klinisch relevante Symptome oder klinisch signifikante Krankheiten in den 4 Wochen vor dem Screening oder der Randomisierung.</p> <p>3. Patient hatte, nach Ansicht des Prüfarztes, klinisch signifikante abnormale Laborbefunde bei Screening oder Randomisierung.</p> <p>4. Patient hatte klinisch relevante Abweichungen im EKG, welches bei Screening oder Randomisierung aufgezeichnet wurde.</p> <p>5. Patient hatte zeitgleich eine Herz-Kreislauf-Erkrankung, welche, nach Ansicht des Prüfarzt, verhindert hätte, dass das EKG ausgewertet werden kann.</p> <p>6. Patient war in der Vergangenheit innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Studie oder gegenwärtig von Alkohol oder einer Substanz abhängig oder konsumierte täglich 5 oder mehr alkoholhaltige Getränke.</p> <p>7. Patient hatte aktuell oder in der Vergangenheit innerhalb der 3 Monate vor dem Eintritt in die Studie Cannabis konsumiert (gelegentlicher Drogenkonsum, Medizinal-Cannabis oder synthetische Cannabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®)).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 8. Patient war nicht dazu bereit, während der Studie auf die Nutzung von Cannabis für gelegentlichen Drogenkonsum, Medizinal-Cannabis oder Canabinoid-basierte Medikamente (einschließlich Sativex®) zu verzichten. 9. Patient hatte in der Vergangenheit mehrmals Symptome (z. B. Schwindel, Benommenheit, unscharfes Sehen, Herzklopfen, Kraftlosigkeit, Ohnmacht), die mit einem Blutdruckabfall wegen Änderung der Körperhaltung im Bezug standen. 10. Patient hatte in dem Zeitraum von 24 Stunden vor der ersten Studienvisite Alkohol zu sich genommen und/oder war nicht dazu bereit, während der Studie auf das Trinken von Alkohol zu verzichten. 11. Patient hatte 3 Tage vor dem Screening Grapefruit oder Grapefruitsaft konsumiert und/oder war nicht dazu bereit, während der Studie darauf zu verzichten. 12. Patient hatte eine bekannte oder vermutete Hypersensitivität gegenüber Cannabinoiden oder einen der Trägerstoffe des klinischen Prüfpräparats, z. B. Sesamöl. 13. Patientin oder die Partnerin eines männlichen Patienten waren im gebärfähigen Alter; außer wenn sie dazu bereit waren sicherzustellen, dass sie oder der Partner hocheffektive Empfängnisverhütungsmethoden während der Dauer der Studie und 3 Monate darüber hinaus anwenden. Hocheffektive Empfängnisverhütungsmethoden waren definiert als solche, welche, allein oder in Kombination, in einer geringen Versagenshäufigkeit (d.h. weniger als 1 % pro Jahr) resultieren, wenn sie durchgehend und korrekt angewendet werden. Solche Methoden umfassen hormonelle Verhütungsmittel, Hormonspiralen/hormonfreisetzende Systeme, zweiseitige Abschnürung der Eileiter, vasktomierte Partner oder sexuelle Enthaltbarkeit. 14. Patientin war schwanger (positiver Schwangerschaftstest), stillte oder plante während der Studie und 3 Monate danach schwanger zu werden. 15. Patient hatte in den vorherigen 6 Monaten bereits an einer klinischen Studie mit einem Prüfpräparat teilgenommen. 16. Patient nahm Felbamat ein und hatte weniger als ein Jahr vor dem Screening mit der Einnahme begonnen. 17. Jegliche bedeutsame Krankheit oder Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes, entweder den Patienten durch die Teilnahme an der Studie gefährdet, das Ergebnis der Studie beeinflusst oder die Fähigkeit des Patienten, an der Studie teilzunehmen, beeinflusst haben könnte. 18. Patient hatte zum Screening (Visite A1 oder B1) oder zur Randomisierung (Visite A2 oder B2) eine erheblich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beeinträchtigte Leberfunktion (ALT > 5 × ULN und TBL > 2 × ULN) oder ALT oder AST > 3 × ULN und (TBL > 2 × ULN oder INR > 1,5). [ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; INR: International Normalised Ratio; TBL: Gesamtbilirubin; ULN: Obergrenze für die Normalwerte] <i>Dieses Kriterium konnte erst bestätigt werden, wenn die Laborergebnisse verfügbar waren; Patienten, die in die Studie randomisiert worden waren und auf die später eines der Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen.</i></p> <p>19. Einer physischen Untersuchung zufolge hatte der Patient Anomalien, die, nach Ansicht des Prüfarztes, der sicheren Teilnahme an der Studie entgegenstanden.</p> <p>20. Patient war nicht bereit, während der Studie auf das Blutspenden zu verzichten.</p> <p>21. Es war geplant, dass der Patient während der Studie außerhalb seines Wohnsitzlandes reist.</p> <p>22. Patient war zuvor bereits in die Studie randomisiert worden. Insbesondere Patienten, die in Teil A der Studie randomisiert worden waren, konnten nicht an Teil B teilnehmen.</p> <p>23. Suizidverhalten in der Vergangenheit oder Suizidabsichten von Typ 4 oder 5 auf der Columbia-Beurteilungsskala zur Suizidalität zum Screening.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Teil A der Studie wurde mit 41 Patienten an 11 Studienzentren in den Vereinigten Staaten (USA, 8 Zentren) und im Vereinigten Königreich (UK, 3 Zentren) durchgeführt.</p> <p>Teil B der Studie fand mit 177 Patienten an 22 Studienzentren in den USA (13 Zentren), in Frankreich (4), Polen (2) und im UK (3) statt.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>In Teil A der Studie wurden geeignete Patienten randomisiert und erhielten 5, 10 oder 20 mg/kg/Tag Cannabidiol (GWP42003-P) oder das entsprechende Volumen Placebo. In Teil B der Studie wurden geeignete Patienten ebenfalls randomisiert und erhielten (basierend auf der Empfehlung des unabhängigen Datensicherheitsüberwachungs-Komitees [DSMC]) 20 mg/kg/Tag Cannabidiol (GWP42003-P) oder das entsprechende Volumen Placebo.</p> <p>Die randomisierten Patienten wurden gewogen und das täglich einzunehmende Volumen des klinischen Prüfpräparats für den Titrationszeitraum und für den weiteren Verlauf der Studie wurden berechnet und dem Patienten/der Betreuungsperson ausgehändigt.</p> <p>In Teil A erfolgte die Dosistitration schrittweise über 3, 7 oder 11 Tage. Anschließend wurde die Dosis für 19, 15 bzw. 11 Tage aufrechterhalten (Erhaltungszeitraum).</p> <p>In Teil B erfolgte die Dosistitration über 10 Tage, gefolgt vom Erhaltungszeitraum (insgesamt 14 Wochen Behandlung).</p> <p>Alle Dosierungen des klinischen Prüfpräparats wurden zweimal</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>täglich (morgens und abends) oral durch den Patienten selbst oder die Betreuungsperson unabhängig von Mahlzeiten verabreicht. Das klinische Prüfpräparat konnte, je nach Anweisung des Prüfarztes, mit anderen gleichzeitig eingesetzten Medikamenten eingenommen werden.</p> <p>Nach dem Ende der Behandlung setzten alle Patienten, die nicht direkt an der offenen Extensionsstudie teilnahmen, das klinische Prüfpräparat schrittweise (jeden Tag 10 %) in einem 10-tägigen Ausschleichzeitraum ab. Der Ausschleichzeitraum konnte unterbrochen werden, wenn der Patient innerhalb von 7 Tagen die Teilnahme an der offenen Extensionsstudie wünschte.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäre Zielkriterien</p> <p><u>Teil A</u></p> <p>Die Untersuchung der Sicherheit verschiedener Dosen von Cannabidiol (GWP42003-P) im Vergleich zu Placebo hinsichtlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschter Ereignisse (Häufigkeit, Typ und Schweregrad) • des Effektes auf Vitalzeichen, Parameter der körperlichen Untersuchung inkl. Gewicht • 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG)-Befunde • Laborparameter • Veränderungen in der Häufigkeit von Anfällen <p><u>Teil B</u></p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von Cannabidiol (GWP42003-P) als antiepileptische Begleittherapie im Vergleich zu Placebo (prozentuale Veränderung der Häufigkeit konvulsiver Anfälle gegenüber Baseline)</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <p><u>Teil A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Pharmakokinetik von Cannabidiol (CBD) und seiner Hauptmetaboliten (6-OH-CBD; 7-OH-CBD; 7-COOH-CBD) nach einer oder mehreren Dosen von Cannabidiol (GPW42003-P). • Untersuchung des Effektes von Cannabidiol (GPW42003-P) auf die Plasmakonzentrationen von Clobazam (CLB) und seines primären Metaboliten N-Desmethylclobazam (N-CLB), falls dieses Antiepileptikum gleichzeitig eingenommen wurde. • Wenn möglich, die Untersuchung der Plasmakonzentrationen eventuell weiterer gleichzeitig eingenommener Antiepileptika. <p><u>Teil B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Veränderung der Häufigkeit nicht-convulsiver Anfälle, Dauer der Anfälle, Nutzung von Notfallmedikation, Anzahl epilepsiebedingter Hospitalisierungen, Status-epilepticus-Episoden, Schlafstörungen, Tagesschläfrigkeit, Lebensqualität, Menstruationszyklen (bei weiblichen Patienten),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wachstum und Entwicklung, und Bewertung des Verhaltens von Patienten, die Cannabidiol (GPW42003-P) als Begleittherapie erhalten im Vergleich zu Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Auswirkungen von Cannabidiol (GPW42003-P) auf die Plasmakonzentration von eventuell gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika • Untersuchungen zur Verträglichkeit von Cannabidiol (GPW42003-P) im Vergleich zu Placebo <p>Erhebung: <u>Teil A</u></p> <p>Behandlungszeitraum (Titration + Erhaltungszeitraum): 3 Wochen Nachbeobachtung der Sicherheit bis Tag 60 nach Studienbeginn</p> <p>Die Analyse aller Pharmakokinetikproben wurde in einem zentralen klinischen Labor durchgeführt. Vorläufige Schätzungen der Pharmakokinetikparameter wurden unabhängigen Datensicherheitsüberwachungs-Komitee (DSMC) am Ende des Teil A zur Verfügung gestellt, um die Dosierung und das Dosierungsregime für Teil B der Studie zu bestimmen.</p> <p>Die Plasmakonzentrationen von Cannabidiol (GPW42003-P) und seiner Hauptmetaboliten (6-OH-CBD, 7-OH-CBD, 7-COOH-CBD) wurde zu Beginn und Ende des Behandlungszeitraums vor der Gabe des klinischen Prüfpräparats sowie 2 – 3 und 4 – 6 Stunden danach bestimmt. Die Plasmakonzentrationen von Clobazam (CLB und N-CLB) wurde (wenn begleitend eingenommen) zu Beginn und Ende des Behandlungszeitraums vor der Gabe des klinischen Prüfpräparats bestimmt. Der Patient/die Betreuungsperson war angehalten, CLB jeweils 2 Stunden vor der geplanten Blutabnahme einzunehmen. Die gleiche Analyse wurde für alle weiteren eventuell gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika durchgeführt, wenn das verfügbare Blutvolumen es erlaubte. Dosierungszeit und Regime für eventuell gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika wurden vom Patienten im Tagebuch dokumentiert. Im Falle eines unerwünschten Ereignisses, das nach Ansicht des Prüfers im Zusammenhang mit einem der gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika stand, konnten weitere Blutproben abgenommen werden.</p> <p>Informationen zu Anfällen (Anzahl und Typ der konvulsiven [tonisch, klonisch, tonisch-klonisch oder atonisch] und nicht-convulsiven Anfälle [myoklonisch, partiell oder Absence]) wurden täglich vom Screening bis zum Ende der Behandlung oder bis zum Abbruch im Papier-Tagebuch gesammelt</p> <p><u>Teil B</u></p> <p>Behandlungszeitraum (Titration + Erhaltungszeitraum): 14 Wochen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nachbeobachtung der Sicherheit bis Tag 137 nach Studienbeginn</p> <p>Anzahl und Typ der konvulsiven (tonisch, klonisch, tonisch-klonisch oder atonisch) und nicht-konvulsiven Anfälle (myoklonisch, partiell oder Absence) wurden vom Patienten/der Betreuungsperson an jedem Tag ab dem Screening bis zum Abschluss der Behandlung mit dem IVRS dokumentiert.</p> <p>Die Zahl der stationären Krankenhauseinweisungen die, nach Ansicht des Prüfarztes epilepsiebedingt waren, wurden im Prüfbogen (CRF) und im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert.</p> <p>Der Schlafstörungsfragenbogen mit numerischer Bewertungsskala von 0 bis 10, der Fragebogen zur Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS) sowie die Vineland-II-Skalen (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition) wurden zu den Visiten im Behandlungszeitraum ausgefüllt.</p> <p>Der Globale Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) wurde ebenfalls zu den Visiten im Behandlungszeitraum bestimmt. Die Betreuungsperson sollte die durchschnittliche Dauer der Anfälle des Patienten sowie eine kurze Beschreibung des Allgemeinzustandes des Patienten zu Start der Behandlung als Gedächtnisstütze für die folgenden Visiten festhalten. Der Globale Betreuer-Eindruck der Veränderung der Anfallsdauer (CGICSD) wurde am Ende des Behandlungszeitraums bestimmt.</p> <p>Der Fragebogen zur Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) wurde für Patienten ab 4 Jahren durch den Patienten oder die Betreuungsperson zu Beginn und Ende des Behandlungszeitraums ausgefüllt.</p> <p><u>Teil A und B</u></p> <p>Der Patient oder die Betreuungsperson sollte die Informationen zu UEs, begleitenden Antiepileptika und Nutzung von Notfallmedikation ab dem Screening jeden Tag bis zum Abschluss der Behandlung oder bis zum Abbruch in einem Papier-Tagebuch dokumentieren. Informationen zur Einnahme des klinischen Prüfpräparats wurden außerdem ab der Randomisierung täglich bis zum Abschluss der Behandlung oder bis zum Abbruch in einem Dosierungsplan festgehalten.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse (einschließlich SUE), die vom Prüfarzt festgestellt oder vom Patienten/von der Betreuungsperson berichtet wurden, wurden zu allen Visiten im Prüfbogen (CRF) des Patienten festgehalten. Wenn nicht innerhalb von 7 Tagen nach Ende der Behandlung der Eintritt in die offene Extensionsstudie erfolgte, erforderte die Studie, dass die Patienten bis zu 28 (+3) Tage nach der letzten Dosis des klinischen Prüfpräparats aktiv bezüglich UEs überwacht werden.</p> <p>Details zu allen aktuellen und kürzlichen Medikamenten (innerhalb von 14 Tagen vor der Screeningvisite) einschließlich aktueller und vorheriger Antiepileptika wurden zur Screeningvisite dokumentiert und zu jeder weiteren Visite beurteilt. Während der Studie sollte die Dosis der eingenommenen Antiepileptika beibehalten werden. Jegliche Veränderungen in der begleitenden Medikation während der Studie wurde zu den Visiten im Prüfbogen (CRF)</p>

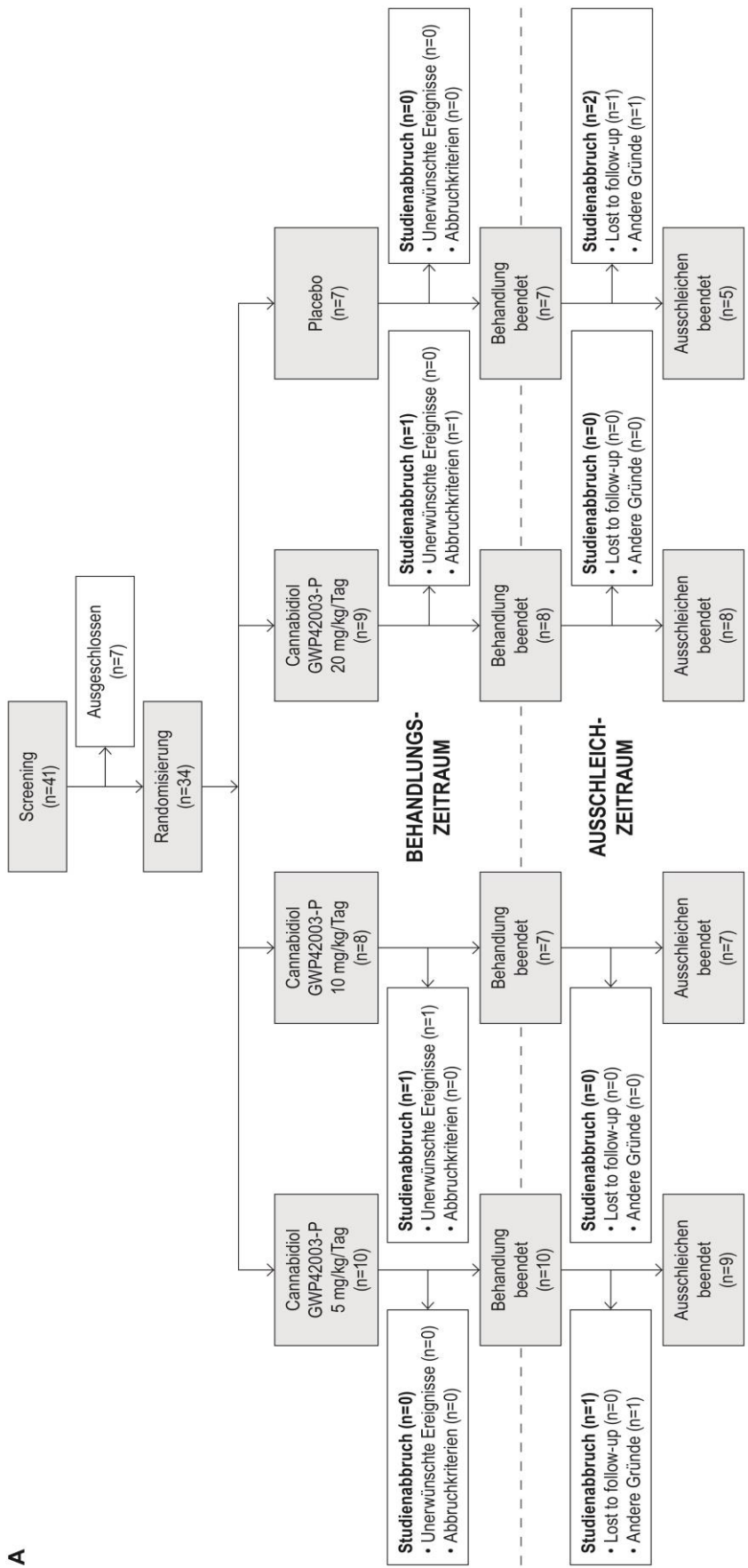
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		dokumentiert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	Da Teil A der Studie exploratorisch war, erfolgte dafür keine Fallzahlbestimmung. In Teil B der Studie war geplant, 100 Patienten zu randomisieren.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für Teil B der Studie wurde angenommen, dass es bei Patienten der Placebo-Gruppe zu einer mittleren Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 18 % (gegenüber Baseline) kommt, was bedeutet, dass die Fallzahl von 50 Patienten pro Gruppe ausreichen würde, um einen Unterschied von 32 % zwischen den Behandlungsgruppen zu detektieren (d.h. bei Patienten, die Cannabidiol (GW42003-P) erhalten, würde die Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle mindestens 50 % betragen). Die Bestimmung basiert auf einer Standardabweichung von 56 % bei einem zweiseitigen 5 %igen Signifikanzlevel und 80 % Power.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen waren nicht geplant. Bei vorzeitigem Abbruch sollten alle Anstrengungen unternommen werden, die Beobachtungen bis zum Abbruch möglichst vollständig zu erfassen. Nach Möglichkeit sollte die schrittweise Dosisreduktion (um 10 % pro Tag) durchgeführt werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit dem IVRS (interactive voice response system) oder dem IWRS (interactive web response system).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	In Teil A wurde der Patient mit dem IVRS/IWRS zufällig einer der drei Dosierungen (5, 10 oder 20 mg/kg/Tag) von Cannabidiol (GPW42003-P) oder dem entsprechenden Volumen Placebo zugeteilt. In Teil B erfolgte die zufällige Zuteilung mittels IVRS/IWRS zu 2 mg/kg/Tag Cannabidiol (GPW42003-P) oder dem entsprechenden Volumen Placebo im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Altersgruppe (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels interaktiver web- oder sprachbasierter Systeme, IVRS (interactive voice response system) oder IWRS (interactive web response system). Mit dem IVRS/IWRS wurde jedem Patienten bei der ersten Visite eine eindeutige Nummer zugeordnet. In beiden Teilen, A und B, wurden die Patienten anhand der Randomisierungsliste den Studienarmen zugeordnet. Das IVRS/IWRS identifizierte bei jeder Visite die an den Patienten abzugebende Packungsnummer anhand der in der Randomisierungsliste zugeordneten Behandlung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt,	Die Zuordnung des klinischen Prüfpräparats zur Patientennummer erfolgte nach eine Randomisierungsliste, die von einem unabhängigen Statistiker erstellt worden war.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung der Patienten erfolgte über IVRS/IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Sowohl die Probanden/Patienten als auch die Personen, die die Behandlung/Intervention durchführten, und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Die Identität des dem jeweiligen Patienten zugeordneten klinischen Prüfpräparats war im IVRS/IWRS hinterlegt. Die Verblindung wurde nur aufgehoben, wenn das Wissen über die Behandlung notwendig war, um Entscheidungen zur medizinischen Betreuung des Patienten zu treffen. Entblindung aus jeglichem Grund wurde als Protokollabweichung gewertet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das klinische Prüfpräparat Cannabidiol (GPW42003-P) wurde als orale Lösung in den Konzentrationen 0 mg/mL (Placebo), 25 mg/mL (nur Teil A) oder 100 mg/mL in braunen 100-mL-Glasflaschen beschriftet mit „GWP42003-P Oral Solution or Placebo“ zur Verfügung gestellt. Die Zusammensetzung der Lösungen war abgesehen vom Wirkstoff Cannabidiol (GWP42003-P) identisch (Sesamöl mit 79 mg/mL Ethanol, 0,5 mg/mL Sucralose und 0,2 mg/mL Erdbeeraroma).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analysen wurden auf Basis der Intent-to-treat (ITT)-Population durchgeführt. Für den primären Wirksamkeits-Endpunkt („Häufigkeit konvulsiver Anfälle, prozentuale Veränderung gegenüber Baseline“) sowie den sekundären Endpunkt „Zahl der Patienten mit Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oder 100% während der Behandlung im Vergleich zu Baseline“ wurden auch Analysen anhand des Per-Protocol (PP)-Analysesets vorgenommen. Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5% . Adjustierungen erfolgten nicht. Der Morbiditätseindpunkt „Anfälle“ wurde wie folgt analysiert: Die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit mittels des Wilcoxon-Rangsummentests, die Zeit bis zum Erreichen der Baseline-Häufigkeit konvulsiver Anfälle mittels eines Log-Rank-Tests, der Anteil der Responder (Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle) mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test bewertet, stratifiziert nach Altersgruppen. Epilepsiebedingte Hospitalisierungen, Schlafstörungen (auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10 und gemäß Epworth-Schlafträgheitsskala) sowie Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (QOLCE) und Vineland-II (Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition) wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Baseline und Altersgruppe als Kovariaten und der Behandlungsgruppe als fixem Faktor ausgewertet. Vineland-II wurde außerdem mittels ordinaler logistischer Regression mit den Faktoren Behandlung und Altersgruppe analysiert. Der globale Betreuer-Eindruck der Veränderung (CGIC) wurde mittels des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wilcoxon-Rangsummentests analysiert.</p> <p>Die Ergebnisse für die Verträglichkeitsendpunkte wurden im CSR mittels roher Inzidenzraten rein deskriptiv dargestellt (Datenbasis: Sicherheits-Analyseset, d. h. alle Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhielten).</p> <p>Die statistischen Auswertungen waren <i>a priori</i> in einem statistischen Analyseplan (SAP) definiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden für den primären Wirksamkeitsparameter und für Patienten mit einer Reduktion der Häufigkeit konvulsiver Anfälle um $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, oder 100% gegenüber der Baseline unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>Folgende Subgruppenanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (2 – 5 Jahre, 6 – 12 Jahre, 13 – 18 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Region (USA, Rest der Welt) • Clobazam (CLB)-Nutzung (ja, nein) • Valproinsäure (VPA)-Nutzung (ja, nein) • Stiripentol-Nutzung (ja, nein) • Mittlere Häufigkeit konvulsiver Anfälle pro 28 Tage in der Baseline-Periode (\leq Beobachtungstertil 1, $>$ Beobachtungstertil 1 und \leq Beobachtungstertil 2, $>$ Beobachtungstertil 2) • Anzahl der aktuellen Antiepileptika (< 3, ≥ 3) • Anzahl der vorherigen Antiepileptika (< 4, ≥ 4) • SCN1A-Mutation-positiv <p>Alle statistischen Signifikanzen wurden auf dem Niveau 0,05 ohne formale Anpassung auf Multiplizität getestet.</p> <ul style="list-style-type: none"> •
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Teil A</u></p> <p>Placebo</p> <p>a) n = 7 b) n = 7 c) n = 7</p> <p>Cannabidiol 5mg/kg/Tag</p> <p>a) n = 10 b) n = 10 c) n = 10</p> <p>Cannabidiol 10mg/kg/Tag</p> <p>a) n = 8 b) n = 8 (mindestens eine Dosis), n = 7 (vollständige Behandlung) c) n = 8</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Cannabidiol 20 mg/kg/Tag a) n = 9 b) n = 9 (mindestens eine Dosis), n = 8 (vollständige Behandlung) c) n = 9 <u>Teil B</u> Placebo a) n = 59 b) n = 59 (mindestens eine Dosis), n = 56 (vollständige Behandlung) c) n = 59 Cannabidiol 20 mg/kg/Tag a) n = 61 b) n = 61 (mindestens eine Dosis), n = 52 (vollständige Behandlung) c) n = 61
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In Teil A haben insgesamt 2 Patienten während des Behandlungszeitraums die Studie abgebrochen (1 Patient in der 10 mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe wegen UE, 1 Patient in der 20 mg/kg/Tag-Cannabidiol-Gruppe wegen Abbruchkriterien). In Teil B haben 12 Patienten (10,0 %) während des Behandlungszeitraums die Studie abgebrochen (9 Patienten [14,8 %] in der Cannabidiol-Gruppe und 3 Patienten [5,1 %] in der Placebo-Gruppe). Von diesen Patienten brachen 9 (7,5 %) wegen eines UE (8 Cannabidiol-Patienten [13,1 %] und 1 Patient in der Placebo-Gruppe [1,7 %]) ab, 1 Patient in der Placebo-Gruppe (1,7 %) war lost to follow-up, 1 Patient in der Placebo-Gruppe (1,7 %) wurde von seinen Eltern aus der Studie genommen und 1 Cannabidiol-Patient (1,6 %) wurde vom Prüfarzt wegen Nichteinhaltung der Dosierung der klinischen Prüfsubstanz ausgeschlossen. Im Ausschleichenzeitraum von Teil B brach ein Cannabidiol-Patient wegen eines UE ab und 9 Patienten beendeten das Ausschleichen frühzeitig, um in die offene Extensionsstudie einzutreten (5 Cannabidiol-Patienten und 4 Patienten in der Placebo-Gruppe).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Teil A</u> Datum der ersten Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung durch einen Patienten oder dessen Elternteil(e)/gesetzlichen Vertreter: 22.10.2014 Datum der letzten Studienbeobachtung: 09.03.2015 <u>Teil B</u> Datum der ersten Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung durch einen Patienten oder dessen Elternteil(e)/gesetzlichen Vertreter: 30.03.2015 Datum der letzten Studienbeobachtung: 26.11.2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	Die Studie wurde wie geplant beendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde	
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ALT = Alanin-Aminotransferase</p> <p>ANCOVA = Kovarianzanalyse (Analysis of covariance)</p> <p>AST = Aspartat-Aminotransferase</p> <p>CGIC = Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung (Global caregiver impression of change)</p> <p>CGICSD = Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung der Anfallsdauer (Global caregiver impression of change of seizure duration)</p> <p>CRF = Prüfbogen (Clinical Report Form)</p> <p>CSR = klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)</p> <p>CLB = Clobazam</p> <p>DSMC = Datensicherheitsüberwachungs-Komitee (Data Safety Monitoring Committee)</p> <p>EKG = Elektrokardiogramm</p> <p>ESS = Epworth-Schläfrigkeitsskala</p> <p>INR = International Normalised Ratio</p> <p>ITT = Intention-to-treat</p> <p>IVRS = Interactive voice response system</p> <p>IWRS = Interactive web response system</p> <p>QOLCE = Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy)</p> <p>SAP = Statistischer Analyseplan</p> <p>SCN1A = spannungsabhängiger Natriumkanal, Typ 1, Untereinheit Alpha</p> <p>SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> <p>TBL = Gesamtbilirubin</p> <p>UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>ULN = Obergrenze für die Normwerte (upper limit of normal)</p> <p>UK = Vereinigtes Königreich</p> <p>USA = Vereinigte Staaten von Amerika</p> <p>VPA = Valproinsäure</p>		



B

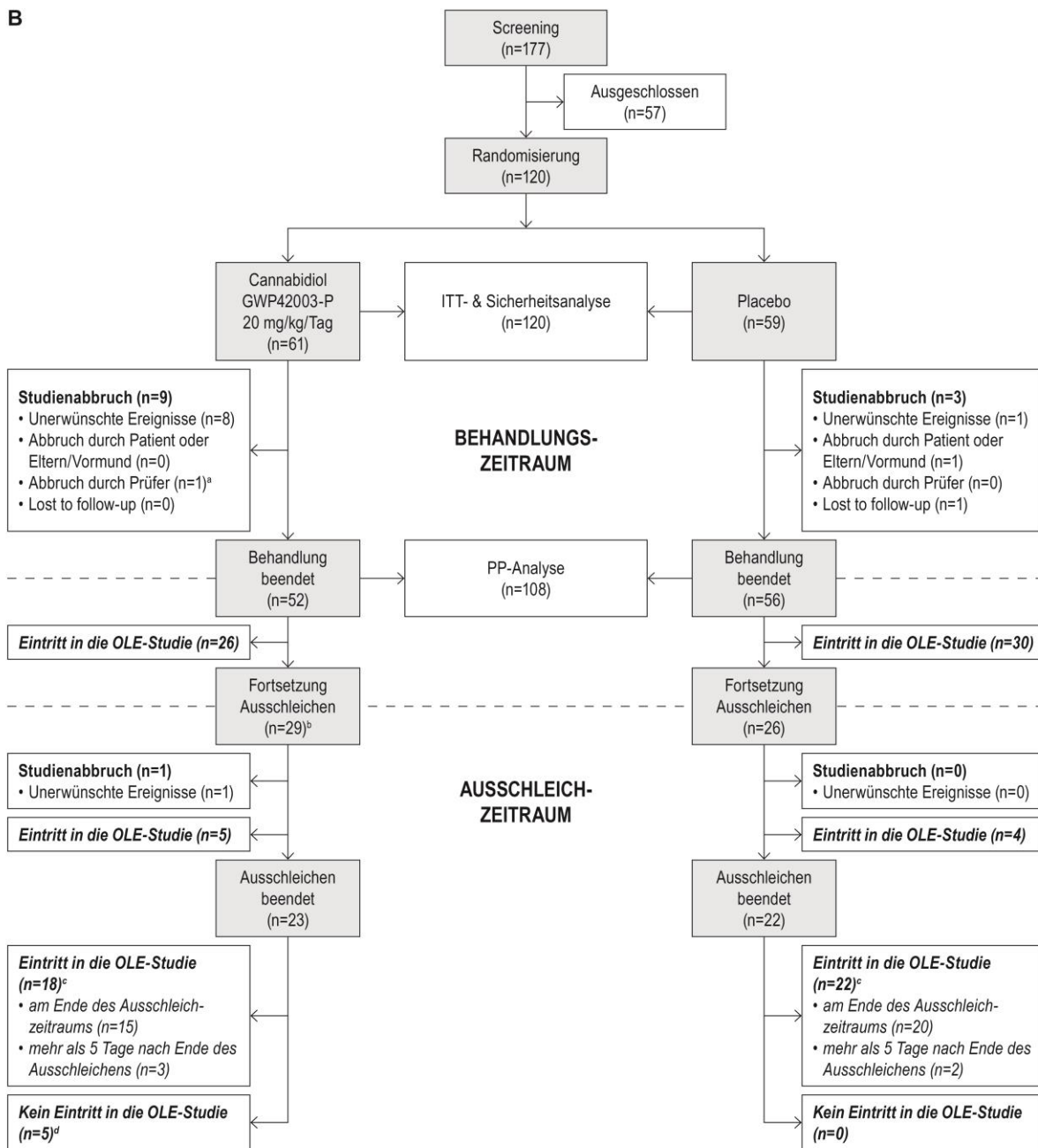


Abbildung 4-230: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie GWEP1332B, Teil A und Teil B.

a: Patient auch aufgrund von unerwünschten Ereignissen, aber primär aus Gründen der Nicht-Compliance ausgeschlossen; b: inkl. 3 Patienten, die während des Behandlungszeitraumes die Studie abgebrochen haben; c: inkl. Patienten, die später als 5 Tage nach der letzten Visite die offene Extensionsstudie (OLE) begonnen haben; d: inkl. 2 Patienten, die nicht für die Extensionsstudie zugelassen wurden, weil sie die Studie während des Behandlungszeitraumes abgebrochen hatten. ITT = Intention-to-treat; OLE = offene Extensionsstudie (open label extension); PP = Per Protocol

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-186 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GWEP1424

Studie: GWEP1424

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht (CSR)	A
clinicaltrials.gov-Eintrag NCT02224703	B
EU-CTR-Eintrag (Eudra-CT 2014-002939-34)	C
WHO-ICTRP-Eintrag NCT02224703	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie GWEP1424 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Randomisierung mittels interaktiver sprachbasierter Systeme (Interactive Voice Response System, IVRS), stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6– 12 Jahre, 13– 18 Jahre).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

 Die behandelnden Personen waren verblindet. Die Information über die Identität der Studienmedikation befand sich nur im IVRS.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

wurde.

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

ja nein

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

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie GWEP1424 ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6– 12 Jahre, 13– 18 Jahre) mittels interaktiver sprachbasierter Systeme (Interactive Voice Response System, IVRS). Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Das ITT-Prinzip war erfüllt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie GWEP1424 wird daher als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfarzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die Analyse erfolgte im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) anhand des Sicherheits-Analysesets. Das Sicherheits-Analyseset entspricht der gesamten Studienpopulation, da alle randomisierten Patienten wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

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

ja nein

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

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Epileptische Anfälle

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfarzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die ITT-Population bildet die Datenbasis der Analyse.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

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

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Status epilepticus**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfarzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die ITT-Population bildet die Datenbasis der Analyse.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

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

ja nein

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

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfarzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die ITT-Population bildet die Datenbasis der Analyse.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

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

ja nein

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

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine

sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfärzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die ITT-Population bildet die Datenbasis der Analyse.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

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

ja nein

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

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfärzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die ITT-Population bildet die Datenbasis der Analyse.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

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

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfärzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die Analyse erfolgte anhand des Sicherheits-Analysesets. Das Sicherheits-Analyseset entspricht der gesamten Studienpopulation, da alle randomisierten Patienten wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

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

ja nein

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

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-187 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GWEP1332B

Studie: GWEP1332B

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht (CSR)	A
clinicaltrials.gov-Eintrag NCT02091375	B
EU-CTR-Eintrag (Eudra-CT 2014-000995-24)	C
WHO-ICTRP-Eintrag NCT02091375	D
WHO-ICTRP-Eintrag EUCTR2014-000995-24-GB	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie GWEP1332B ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 2/3.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Randomisierung mittels interaktiver web- oder sprachbasierter Systeme (Interactive Web Response System, IWRS; Interactive Voice Response System, IVRS), stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6– 12 Jahre, 13– 18 Jahre).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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 erfolge verdeckt mittels interaktiver web- oder sprachbasierter Systeme (IWRS/IVRS)

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:

Die Patienten waren bezüglich der Behandlung verblindet. Selbiges gilt für deren Betreuungspersonen.
Verum und Placebo hatten identisches Erscheinungsbild; die Information über die Identität der Medikation befand sich nur im IWRS/IVRS.
Verum = Cannabidiol (100 mg/mL, in Teil A der Studie auch 25 mg/mL) in Sesamöl mit 79 mg/mL Ethanol, 0,5 mg/mL Sucralose und 0,2 mg/mL Erdbeeraroma, orale Lösung
Placebo = Sesamöl mit 79 mg/mL Ethanol, 0,5 mg/mL Sucralose und 0,2 mg/mL Erdbeeraroma, orale Lösung

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen waren verblindet. Die Information über die Identität der Studienmedikation befand sich nur im IWRS/IVRS.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie GWEP1332B ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Altersgruppen (2 – 5 Jahre, 6– 12 Jahre, 13– 18 Jahre) mittels interaktiver web- oder sprachbasierter Systeme (Interactive Web Response System, IWRS; Interactive Voice Response System, IVRS). Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die verdeckte Gruppenzuteilung waren damit gewährleistet. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer verblindet; die Verblindung durfte nur im Notfall aufgehoben werden. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Das ITT-Prinzip war erfüllt. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie GWEP1332B wird daher als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität: Gesamtüberleben****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfärzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens

einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die Analyse erfolgte im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) anhand des Sicherheits-Analysesets. Das Sicherheits-Analyseset entspricht der gesamten Studienpopulation, da alle randomisierten Patienten wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

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

ja nein

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

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Epileptische Anfälle

13. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfarzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die ITT-Population bildet die Datenbasis der Analyse.

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

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

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Status epilepticus**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen

noch die Prüffärzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die ITT-Population bildet die Datenbasis der Analyse.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

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

ja nein

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

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Globaler Betreuer-Eindruck der Veränderung

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfarzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die ITT-Population bildet die Datenbasis der Analyse.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

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

ja nein

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

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität in kindlicher Epilepsie (Quality of Life in Childhood Epilepsy/QOLCE)**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfarzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die ITT-Population bildet die Datenbasis der Analyse.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

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

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vineland-II (Vineland-Skalen zum adaptiven Verhalten, 2. Edition)

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfarzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die ITT-Population bildet die Datenbasis der Analyse.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

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

ja nein

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

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet: Weder die Patienten noch deren Betreuungspersonen noch die Prüfärzte kannten die Behandlung des jeweiligen Patienten. Darüber hinaus waren alle Mitarbeiter, die in die Erhebung des Endpunktes eingebunden waren, hinsichtlich der Behandlung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Alle randomisierten Patienten wurden mindestens einmal behandelt. Der Anteil der Lost-to-follow-up-Studienteilnehmer ist vernachlässigbar.

Die Analyse erfolgte anhand des Sicherheits-Analysesets. Das Sicherheits-Analyseset entspricht der gesamten Studienpopulation, da alle randomisierten Patienten wenigstens einmal die Studienmedikation erhielten.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle Analysen nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan (SAP) durchgeführt wurden. Der Endpunkt wurde anhand klar definierter, objektiver Kriterien erhoben.

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

Es sind keine weiteren Verzerrungsaspekte bekannt.

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

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der in-Label Population wurden gemäß des ITT-Prinzips in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

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

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

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

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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