

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2018\_081

Cannabidiol (Epidyolex) som  
adjuvant behandling av anfall i  
forbindelse med Lennox-Gastaut  
syndrom (LGS) eller Dravets  
syndrom (DS), gitt sammen med  
klobazam, hos pasienter som er 2  
år eller eldre.

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

18-05-2021

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte med hensyn på effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Epidyolex (cannabidiol). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Epidyolex i henhold til bestilling: «ID2018\_081 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GW Pharma.

*Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyser.*

*Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vi vurderer mest sannsynlig. Legemiddelverket har valgt å presentere resultater fra eksplorative analyser heller enn å ikke presentere resultater. Begrepet «eksplorativ analyse» brukes til å fremheve høyere usikkerhet i resultatene enn det som vanligvis aksepteres. Dette er analyser av mer undersøkende art, der en ser på hva resultatene blir med foreliggende forutsetninger. Legemiddelverket understreker at resultatene må tolkes med varsomhet. Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger samt estimerte budsjettkonsekvenser må også anses som eksplorative analyser og tolkes med tilsvarende varsomhet.*

*På grunn av særskilt høy usikkerhet i de eksplorative analysene mener Legemiddelverket at resultatene i denne metodevurderingen må tolkes i nær sammenheng med hvordan Meld. St. 34 (prioriteringsmeldingen) omtaler at skjønnsmessige vurderinger skal inngå i totalvurderingen av et tiltak. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet.*

### Pasientgrunnlag i Norge

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med har anslått at 4-5 norske pasienter får diagnosen DS hvert år, og at antall pasienter med DS i Norge i dag er om lag 60. For LGS har de anslått at cirka 8-10 norske pasienter får diagnosen LGS hvert år, og at antall pasienter med LGS i Norge i dag er mellom 200-300. De påpeker at pasientestimatene er usikre. Det forventes at de fleste som har DS og LGS i dag vil forsøke behandling med cannabidiol, med en høy seponeringsrate, som observert i langtidsstudien og for andre antiepileptika, er forventet. Legemiddelverket har anslått at om lag 390 pasienter vil være aktuelle for behandling med Epidyolex i år 1 (året der cannabidiol har høyest markedsandel).

### Alvorlighet og prognosetap

Pasientene er født friske, men utvikler etter hvert hyppige epileptiske anfall med forsinket psykomotorisk utvikling, kognitiv svikt, motoriske problemer og ulike tilleggsvisker. De fleste pasienter med DS og LGS

vil ha en utviklingshemming i voksen alder med et stort og livslangt behov for omsorg. Forventet levetid sammenlignet med den øvrige befolkningen er redusert.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Eksplorative beregninger av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap for DS på:

- 36 - 49 QALY når VAS nyttevekter ligger til grunn
- 34 - 47 QALY når Verdian et al. (2008) nyttevekter ligger til grunn.

Eksplorative beregninger av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap for LGS på:

- 37 - 52 QALY når VAS nyttevekter ligger til grunn
- 32 - 47 QALY når Verdian et al. (2008) nyttevekter ligger til grunn.

APT-intervallene er et resultat av at APT har blitt beregnet for to scenarier: «i dag» og «nydiagnostiserte». Grunnen til å beregne to scenarier er at gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart i de aktuelle norske pasientgruppene i dag er høyere enn det gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart vil være om noen år.

### **Behandling i norsk klinisk praksis**

*Kunnskapsbasert retningslinje om epilepsi (1)* inneholder anbefalinger om behandling for DS og LGS. Denne er utarbeidet av fagpersoner fra en rekke ulike fagmiljøer og brukes i hele Norge. Dagens behandlingsoalternativer omfatter både ikke-farmakologisk (som vagusnervestimulering og ketogen diett, og for LGS også epilepsikirurgi i noen tilfeller) og farmakologisk behandling (en rekke ulike antiepileptika).

### **Effektdokumentasjon**

Dokumentasjonsgrunnlaget bygger på fire internasjonale randomiserte, placebokontrollerte fase III-studier av Epidyolex i kombinasjon med dagens standardbehandling; to studier for pasienter med DS (GWPCARE1 og GWPCARE2), og to studier for pasienter med LGS (GWPCARE3 og GWPCARE4). Studienes primære endepunkter var prosentvis reduksjon i anfall (krampeanfall ved DS og fallanfall ved LGS). Dokumentasjon på langtidseffekt og -sikkerhet er hentet fra tre års oppfølging i den langsiktige åpne oppfølgingsstudien GWPCARE5.

Studiene viser at cannabidiol gitt sammen med CCM (som inkluderte klobazam) gav en statistisk signifikant reduksjon av antall anfall i studieperioden sammenliknet med placebo + CCM. Anfallsfrekvensen ble redusert med 30-50 % sammenliknet med placebo. Totalt antall anfall i studieperioden var også redusert. Langtidseffekter er undersøkt i en åpen oppfølgingsstudie, og resultatene tyder på at effekten av cannabidiol opprettholdes i denne studieperioden (inntil 3 år). Manglende effekt oppgis som en av de viktigste grunnene til seponering. Behandlingseffekten av cannabidiol utover studiens 3 år er svært usikker.

Helserelatert livskvalitet ble målt i GWPCARE1-4 studiene, men kunne ikke brukes i de helseøkonomiske modellene. Livskvalitetsvektene ble derfor basert på en vignettstudie. Legemiddelverket mener at disse livskvalitetsvektene er forbundet med særlig høy usikkerhet, og vurderer at det ikke er mulig å konkludere med hvilke nyttevekter som er mest plausible for pasientgruppene. Vi har derfor presentert resultater i eksplorative analyser der ulike kilder for nyttevekter legges til grunn.

Tap av helserelatert livskvalitet (nyttetap) for omsorgspersoner var basert på dokumentasjon som Legemiddelverket anser som svak og svært usikker. Nyttetap for pårørende ble derfor ekskludert i de helseøkonomiske analysene. Vi vil likevel understreke at DS og LGS er alvorlige diagnoser som kan medføre en stor belastning på pasientenes omsorgspersoner, både med tanke på ansvar og daglig omsorg når barnet bor hjemme, men også usikkerhet og bekymring knyttet til pasientens anfall og utvikling. Siden det kan være en betydelig gevinst i helserelatert livskvalitet for nærmeste omsorgspersoner til pasienter som opplever vesentlig færre anfall, mener Legemiddelverket at dette bør tas hensyn til i en totalvurdering av tiltaket.

### **Sikkerhet**

Søvnighet og sedasjon er de vanligste bivirkningene, og hyppigere forekommende når cannabidiol og klobazam gis sammen. Nedsatt appetitt, diaré, pyreksi (feber), fatigue (utmattelse) og oppkast var andre relativt hyppig forekommende bivirkninger.

### **Kostnadseffektivitet**

Legemiddelverket har vurdert firmaets innsendte analyser, og forutsetninger for disse. Det er særlig mangelen på pålitelige kilder for helserelatert livskvalitet som er grunnlaget for at Legemiddelverket ikke har beregnet egne hovedanalyser. Vi presenterer resultater i eksplorative analyser der ulike kilder for nyttevekter legges til grunn. Felles for alle de eksplorative analysene med ulike kilder for nyttevekter er at Legemiddelverket har gjort følgende endringer i forutsetninger i GW Pharmas base case analyser:

- Nyttetap for pårørende/omsorgspersoner ekskluderes
- Nyttetap knyttet til bivirkninger inkluderes i 9 sykluser i stedet for 1
- Legemiddelkostnader baseres på gjennomsnittlig kroppsvekt i stedet for median kroppsvekt
- Cannabidiols stoppregel har 3 «stopptidspunkter» i de helseøkonomiske modellene, og vi har endret det første stopptidspunktet fra 6 til 3 måneder etter behandlingsstart
- Enhetskostnadene for en sykepleierkonsultasjon, et liggedøgn på generell avdeling, og et intensivdøgn baseres på enhetskostnadene i Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase

I Legemiddelverkets eksplorative analyser er merkostnad for behandling med Epidyolex (cannabidiol) i kombinasjon med dagens standardbehandling, («current clinical management» (CCM), som inkluderer behandling med klobazam) sammenlignet med CCM alene ved å bruke maksimalpriser (maksimal AUP uten mva.):

- Mellom 666 000 og 1 042 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pasienter med DS
- Mellom 944 000 og 1 648 000 NOK per vunnet QALY for pasienter med LGS.

Det er ulike valg av nyttevekter som gir de ulike eksplorative anslagene på IKER.

GW Pharmas basecase analyser avviker fra Legemiddelverkets eksplorative analyser. Resultatene i GW Pharmas analyser er:

- 323 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pasienter med DS
- 180 000 NOK per vunnet QALY for pasienter med LGS.

### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket har estimert budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på ca. 134 - 201 millioner NOK inkl. mva. i det året med størst budsjettkonsekvens, avhengig av hvilken vedlikeholdsdose av cannabidiol som ligger til grunn (10 mg/kg/dag eller 15 mg/kg/dag).

### **Legemiddelverkets vurdering**

DS og LGS er to former av svært behandlingsresistent epilepsi, og mange pasienter har ikke adekvat anfallsreducerende behandling. Epidyolex (cannabidiol) har en annen virkningsmekanisme enn andre tilgjengelige antiepileptika, noe som kan være gunstig for noen pasienter når det gjelder behandlingseffekt og bivirkninger.

Studiene viser at cannabidiol gitt sammen med CCM (som inkluderte klobazam) hadde en statistisk signifikant reduksjon av antall anfall i studieperioden sammenliknet med placebo + CCM.

De viktigste kildene til usikkerhet i de helseøkonomiske analysene er:

- Mangelen på pålitelige kilder for helserelatert livskvalitet
- Kort oppfølgingstid (inntil 3 år) og ingen direkte sammenlignende studiedata mellom cannabidiol i kombinasjon med CCM og CCM over lang tid
- Ekstrapolering basert på støtteinformasjon fra en åpen oppfølgingsstudie og antagelser
- Vedlikeholdsdosering av cannabidiol
- Forventet behandlingsslengde

Scenarioanalyser viser at redusert behandlingseffekt av cannabidiol over tid har stor innvirkning på IKER, men samtidig kan effekten av dagens standardbehandling være overestimert i de helseøkonomiske modellene. Det er altså vanskelig å si noe om den relative effekten over lang tid. Redusert behandlingseffekt av antiepileptika over tid er ikke uvanlig, noe som gjenspeiles i høyt frafall i GWPCARE5 fordi ønsket behandlingseffekt ikke ble opprettholdt.

Cannabidioldoseringen og forventet behandlingsslengde i norsk klinisk praksis har begge stor innvirkning på ressursbruk og budsjettkonsekvenser. I preparatomtalen er anbefalt vedlikeholdsdose 10 mg/kg/dag, med mulighet for å øke denne til opptil 20 mg/kg/dag. Legemiddelverket forventer at doseringen ligger nærmere 10 mg/kg/dag enn 20 mg/kg/dag. Cannabidioldoseringen har svært stor innvirkning på IKER; for

hver ekstra mg cannabidiol per dag som legges til grunn, øker IKER med mellom 136 000 – 213 000 NOK for pasienter med DS og mellom 130 000 – 227 000 NOK for pasienter med LGS.

Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å beregne et hovedscenario (per syndrom), men har gjort eksplorative analyser og vi testet usikkerheten i sensitivitets- og ytterligere scenarioanalyser. Disse er ikke rangert, og Legemiddelverket har ikke grunnlag for å vurdere hvilke av analysene som er mest sannsynlige. Det er flere faktorer som kan føre til at IKER er overestimert (og i realiteten vil ligge lavere enn estimert i Legemiddelverkets eksplorative analyser), og det er flere faktorer som kan føre til at IKER er underestimert (vil ligge høyere enn estimert i Legemiddelverkets eksplorative analyser).

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	3
INNHALDSFORTEGNELSE .....	8
LOGG .....	10
ORDLISTE .....	12
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>14</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	14
1.2 DRAVET SYNDROM OG LENNOX-GASTAUT SYNDROM .....	14
1.2.1 <i>Dravet syndrom</i> .....	14
1.2.2 <i>Lennox-Gastaut syndrom</i> .....	16
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	18
1.4 ADJUVANT BEHANDLING AV ANFALL I FORBINDELSE MED LENNOX-GASTAUT SYNDROM (LGS) ELLER DRAVET SYNDROM (DS), GITT SAMMEN MED KLOBAZAM .....	18
1.4.1 <i>Behandling med cannabidiol</i> .....	18
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	19
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	20
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>21</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	21
<b>3 PICO.....</b>	<b>27</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON DRAVET SYNDROM .....	27
3.2 PASIENTPOPULASJON LENNOX-GASTAUT SYNDROM.....	30
3.3 INTERVENSJON .....	34
3.4 KOMPARATOR .....	36
3.5 UTFALLSMÅL.....	38
3.5.1 <i>Effekt</i> .....	38
3.5.2 <i>Bivirkninger</i> .....	55
3.5.3 <i>Helsenytt/helsetap</i> .....	62
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>73</b>



4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	73
4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i> .....	75
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i> .....	76
4.2	RESULTATER .....	82
4.2.1	<i>Firmaets basecaseanalyser</i> .....	83
4.2.2	<i>Legemiddelverkets eksplorative analyser</i> .....	84
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	87
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i> .....	93
5	BUDSJETTKONSEKVENSER .....	94
6	OPPSUMMERING OG DISKUSJON .....	95
	REFERANSER .....	100
	APPENDIKS 1: NYTTEVEKTER/NYTTETAP BASERT PÅ VIGNETTSTUDIER UTFØRT AV GW PHARMA (VAS STUDIENE) .....	104
	APPENDIKS 2: MODELLENS RESULTATER VED GW PHARMAS FØRSTE INNSENDELSE TIL LEGEMIDDELVERKET .....	105
	APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	106
	APPENDIKS 4: BUDSJETTBEREGNINGER .....	111
	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	111
	ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT .....	113
	BUDSJETTVIRKNING .....	114
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT) .....	116

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2018_081: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre.
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	GW Pharma
<b>Preparat:</b>	Epidyolex
<b>Virkestoff:</b>	Cannabidiol
<b>Indikasjon:</b>	Epidyolex er indisert til bruk som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre.
<b>ATC-nr:</b>	N03AX24
<b>Prosess</b>	
Tidspunkt for MT for legemiddelet	19-09-2019
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	15-09-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-07-2020 De nye modellene inneholder vesentlige endringer, og derfor vil Legemiddelverket formelt beregne saksbehandlingstiden fra denne dokumentasjonen ble mottatt (22.07.20).
Klinikere kontaktet for første gang	22-09-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	16-10-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	09-07-2020 17-07-2020 21-08-2020 02-09-2020 18-09-2020 22-09-2020 02-10-2020 12-10-2020 03-11-2020 20-04-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	15-07-2020 22-07-2020 25-08-2020 08-09-2020 29-09-2020

	02-10-2020 15-10-2020 03-11-2020 28-04-2020
Rapport ferdigstilt:	18-05-2021
Saksbehandlingstid:	300 dager hvorav 32 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 268 dager.
Saksutredere:	Kristie van Lieshout Marthe Sunde
Kliniske eksperter:	Bente Brannsether Ellingsen (SUS) Cecilie Johannesen Landmark (OUS, SSE) Marit Bjørnvold (OUS) Erik Sætre (SSE)
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

## ORDLISTE

---

95 % KI/CI	95 % konfidensintervall
AED	Anti epileptic drug (legemiddel mot epilepsi/epileptiske anfall)
ALAT	Alanin aminotransferase (levertransaminaser, markør på levercelleskade)
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
ASAT	Aspartat aminotransferase (levertransaminaser, markør på levercelleskade)
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
CBD	Cannabidiol
CCM	Current clinical management (dagens standardbehandling)
CGIC	Caregiver Global Impression of Change score
DCO	Data cut-off
DS	Dravet syndrom
EMA	European Medicines Agency (det europeiske legemiddelbyrået)
GTK-anfall	Generalisert tonisk-klonisk anfall (En type generaliserte anfall som starter med tilstiving i hele kroppen og tap av bevissthet)
GWPCARE	Akronym for DS- og LGS-studiene
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention to treat (den fullstendige studiepopulasjonen i GWPCARE-studiene)
IQR	Inter quartile range (interkvartilbredde)
LGS	Lennox-Gastaut syndrom
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OCS	On clobazam subgroup (subgruppen av ITT-populasjonen i GWPCARE-studiene som fikk klobazam sammen med cannabidiol gjennom studieperioden)

OLE	Open label extension (åpen forlengelsesstudie, som typisk er åpen for pasienter som har fullført deltakelsen i en RCT)
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RCT	Randomisert, kontrollert studie
RHF	Regionalt helseforetak
SLR	Systematisk litteratursøk
SSE	Spesialsykehuset for epilepsi
SUDEP	Sudden death in epilepsy (plutselig død hos personer med epilepsi).
VNS	Vagusnervestimulering
WD	Withdrawals (pasienter som trakk seg)

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Cannabidiol fikk markedsføringstillatelse (MT) 19. september 2019 for indikasjonen *adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre*. Legemiddelet er tilkjent «orphan drug designation» (legemiddel til en sjelden sykdom) ved begge indikasjoner (2). Ved utstedelse av europeisk MT er det etablert et positivt nytte/risikoforhold ved behandling med cannabidiol i henhold til godkjent indikasjon (3). I løpet av prosessen med innvilgelse av markedsføringstillatelse for cannabidiol ble legemiddelets indikasjon snevret inn til kun å omfatte behandling gitt sammen med klobazam. Det ble observert en trend mot større behandlingseffekt hos pasienter som tok klobazam enn hos pasienter som ikke tok dette (3). I denne metodevurderingen har vi derfor fokusert på populasjonen som også brukte klobazam gjennom studieperioden.

Bestillerforum RHF besluttet 24.09.2018, med en justering av bestillingsordlyd i 2020, at hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for cannabidiol som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre (4).

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet.

█ har på vegne av GW Pharmaceuticals (heretter referert til som GW Pharma) levert en kostnad per QALY-analyse (CUA) av cannabidiol gitt sammen med klobazam som tilleggshandling til dagens standardbehandling («current clinical management», CCM) sammenliknet med CCM alene.

## 1.2 DRAVET SYNDROM OG LENNOX-GASTAUT SYNDROM

Dravet syndrom og Lennox-Gastaut syndrom er begge epileptiske encefalopatier som debuterer i tidlig alder. Pasientene er født friske, men utvikler etter hvert hyppige epileptiske anfall med forsinket psykomotorisk utvikling, kognitiv svikt, motoriske problemer og ulike tilleggsvansker. Anfallene har høy grad av behandlingsresistens, og pasientene bruker ofte mange ulike antiepileptika (legemidler til behandling ved epilepsi) i tillegg til ikke-farmakologisk behandling for å redusere anfallshyppigheten. For en del pasienter er bildet også preget av hyppige status epilepticus (langvarig epileptisk aktivitet) som medfører sykehusinnleggelse. Tilstandene har dårlig prognose. De fleste med DS og LGS vil ha en utviklingshemming i voksen alder, og alle vil ha vansker med å leve selvstendig. Pasientene har et stort og ofte livslangt behov for omsorg (3, 5-7).

### 1.2.1 Dravet syndrom

Dravet syndrom (DS) er en sjelden epileptisk encefalopati, med prevalens 1 av 16 000-40 000. I Norge kjenner man til rundt 60 personer med sykdommen, og det er en lik kjønnsfordeling (6). DS er i de fleste

tilfeller (70-80 %) forårsaket av en mutasjon av SCN1A-genet. Oftest dreier det seg om spontane mutasjoner, men familiært betingede SCN1A-mutasjoner forekommer. Dette genet koder for en subenhet av spenningsstyrte natriumkanaler, og medfører ofte tap av funksjon av disse natriumkanalene i nerveceller. Dette fører til at anfallsterskelen senkes og at anfall lettere oppstår. Symptomene på DS debuterer typisk i løpet av barnets første leveår (4-8 måneders alder) som et forlenget klonisk anfall (ofte trigget av eller forårsaket av feber). Før anfallets start har barnets motoriske og kognitive utvikling vært normal. I de fleste tilfellene får barnet gjentatte anfall, inkludert episoder med status epilepticus, kort tid etter anfallet debuterte. Dette følges av begynnende psykomotorisk funksjonshemming, og de fleste eldre barn og voksne med DS har nedsatt funksjon i motorikk, gange, evne til å stå oppreist, samt kognitiv og atferdsmessig funksjonsnedsettelse (3, 8, 9).

### Anfallskarakteristikk

Pasienter med DS opplever flere typer epileptiske anfall (Tabell 1). I tillegg til krampeanfall forekommer også myoklonier, fokale anfall og atypiske absensanfall. Status epilepticus kan forekomme (3). I en studie av majoriteten av den norske DS-populasjonen var GTK-anfall den hyppigst rapporterte anfallstypen. Myoklone, fokale og toniske anfall, samt absensanfall var blant de mest hyppige typer anfall (9). Innspill fra norsk klinisk praksis angir at myoklonier, atoniske anfall, atypiske absenser og GTK som går over i status epilepticus er typisk.

Tabell 1 Anfall ved DS (10).

Fokale anfall	Anfall som starter i den ene hjernehalvdelen og påvirker området i hjernen anfall rammer. Rykninger i en hånd, endret lukt eller smak eller forstyrrelser i syn og hørsel kan være eksempler på fokale anfall. Pasienten kan ha bevart eller redusert bevissthet under anfall.
Myoklonier	En type generaliserte anfall som karakteriseres av gjentatte korte rykninger, ofte i armer eller i overkroppen. Pasienten er bevisst under anfall.
Toniske anfall	En type generaliserte anfall som gir tilstiving i deler av kroppen eller hele kroppen.
Absenser	En type generaliserte anfall av kort varighet (5-15 sekunder) der pasienten har varierende grad av bevissthetstap.
Generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK)	En type generaliserte anfall som starter med tilstiving i hele kroppen og tap av bevissthet. Deretter følger krampefasen av anfall med rykninger i hele kroppen. Anfallet varer ofte kun i noen få minutter. Etter pasienten gjenvinner bevisstheten vil vedkommende ofte være utslitt og ha behov for ro og hvile. Denne typen anfall er det folk flest forbinder med epilepsi.
Status epilepticus	Når et epileptisk anfall ikke stopper av seg selv i løpet av få minutter, eller at det starter opp igjen rett etter at det foregående slutter kalles dette status epilepticus. Tilstanden er alvorlig og krever umiddelbar sykehusinnleggelse.

### Forekomst

Basert på innspill fra norske kliniske eksperter er antall pasienter som får diagnosen hvert år (insidens) anslått å være 4-5, og antall norske pasienter med diagnosen i Norge i dag om lag 60. Seksti prosent av pasientene er barn, og gjennomsnittsalderen for den norske populasjonen er rundt 16 år. Norske kliniske eksperter angir også at de aller fleste norske pasienter med diagnosen vil vurderes for behandling med cannabidiol gitt sammen med klobazam dersom behandlingen blir innført.

## Prognose

Sykelighet og dødelighet er høy ved DS, og SUDEP (plutselig død hos personer med epilepsi) er en vanlig årsak til død i ung alder (3). Norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at de fleste pasienter med DS vil ha forkortede leveutsikter. Det poengteres at Norge antakeligvis har færre dødsfall enn det som rapporteres fra studier i andre land, da norsk helsevesen er godt utviklet, og det er god behandling av status epilepticus. Erfaringer fra norsk klinisk praksis tilsier at det er særdeles sjeldent at barn dør av SUDEP (plutselig død hos personer med epilepsi), men at risikoen for dette øker ved behandlingsresistent epilepsi, hyppige GTK-anfall og nattlige anfall. Alle disse risikofaktorene er vanlige ved DS.

Når det gjelder leveutsikter for pasienter i Norge er det ulike anslag for dette blant klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, men det påpekes at de fleste vil ha forkortede leveutsikter. Det anslås at en forholdsvis stor andel av pasienter dør før 10-årsalder, og 10-20 % dør før de blir voksne, oftest grunnet komorbide tilstander eller av status epilepticus.

En litteraturgjennomgang som undersøkte dødelighet ved DS fant at pasienter med DS har høy grad av prematur dødelighet, og at denne i stor grad er epilepsirelatert. Halvparten av dødsfallene blant pasienter med DS skyldtes SUDEP, og om lag en tredel skyldtes status epilepticus. For dødsfallene som ble undersøkt inntraff 70 % før 10 års alder (11). I en kohortstudie med en median oppfølgingstid på 17 år og 100 pasienter med DS, døde 17 pasienter. Pasientene som døde hadde en median alder på sju år (interkvartilbredde 3-11 år) (12).

### 1.2.2 Lennox-Gastaut syndrom

Lennox-Gastaut syndrom (LGS) er en alvorlig epileptisk encefalopati. LGS er et syndrom med mange ulike etiologier, deriblant genetikk, svulster, encefalopati som følgetilstand etter iskemitilstander (utilstrekkelig blodtilførsel), meningitt (hjernehinnebetennelse) eller skader. Syndromet debuterer i førskolealder med en topp rundt 3-5 årsalder, og kjennetegnes av hyppige anfall, kognitiv svikt og et typisk EEG-mønster (3, 5, 8).

#### Anfallskarakteristikk

LGS er karakterisert av en rekke typer anfall. Fallanfall er vanlige, og utgjør en skaderisiko. Innspill fra norsk klinisk praksis angir at toniske og atoniske anfall, atypiske absencer, myoklonier, og ikke-konvulsiv status er typiske. Fokale anfall og GTK kan forekomme men er ikke det som mest preger tilstanden. Anfallene oppstår ofte i 3-5 årsalderen og vedvarer ofte til voksen alder. Alle typene anfall kan gå over i status epilepticus (3). Den kraftige epileptiske aktiviteten forårsaker og/eller forsterker pasientenes kognitive svikt (5).



Tabell 2 Anfall ved LGS (10).

Fokale anfall	Anfall som starter i den ene hjernehalvdelen og påvirker området i hjernen anfall rammer. Rykninger i en hånd, endret lukt eller smak eller forstyrrelser i syn og hørsel kan være eksempler på fokale anfall. Pasienten kan ha bevart eller redusert bevissthet under anfall.
Toniske anfall	En type generaliserte anfall som gir tilstiving i deler av kroppen eller hele kroppen.  Dette er den vanligste anfallsformen ved LGS, og forekommer hos opptil 90 % (5). Anfallene opptrer som regel om nettene og varer i 2-10 sekunder. Noen toniske anfall kan være veldig subtile, og vanskelige å oppdage ved klinisk observasjon. Andre kan være kraftigere med karakteristiske ufrivillige bevegelser, ofte med ledsagende apné og urinavgang. Det er ikke alltid bevissthetstap, men hvis personen er i stående stilling kan anfall medføre fall og skader.
Absenser	En type generaliserte anfall av kort varighet (5-15 sekunder) der pasienten har varierende grad av bevissthetstap.
Atoniske anfall	En type generaliserte anfall med tap av muskelkraft i deler av kroppen eller hele kroppen. Kan oppstå brått og føre til fall.
Myoklonier	En type generaliserte anfall som karakteriseres av gjentatte korte rykninger, ofte i armer eller i overkroppen. Pasienten er bevisst under anfall.
Generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK)	En type generaliserte anfall som starter med tilstiving i hele kroppen og tap av bevissthet. Deretter følger krampefasen av anfall med rykninger i hele kroppen. Anfallene varer ofte kun i noen få minutter. Etter pasienten gjenvinner bevisstheten vil vedkommende ofte være utslitt og ha behov for ro og hvile. Denne typen anfall er det folk flest forbinder med epilepsi.
Status epilepticus	Når et epileptisk anfall ikke stopper av seg selv i løpet av få minutter, eller at det starter opp igjen rett etter at det foregående slutter kalles dette status epilepticus. Tilstanden er alvorlig og krever umiddelbar sykehusinnleggelse.

### Forekomst

Basert på innspill fra norske kliniske eksperter er antall pasienter som får diagnosen hvert år (insidens) anslått å være 8-10, og antall norske pasienter med diagnosen i Norge i dag 200-300. Halvparten av pasientene er barn, og gjennomsnittsalderen for den norske populasjonen er rundt 20 år. Norske kliniske eksperter angir også at alle norske pasienter med diagnosen vil vurderes for behandling med cannabidiol gitt sammen med klobazam dersom behandlingen blir innført.

### Prognose

Sykelighet og dødelighet er forhøyet ved LGS. Forlengede anfall og status epilepticus er korrelert med økt dødelighet og særlig SUDEP (3).

Når det gjelder norsk klinisk praksis har klinikere ulike anslag på prognose. Det angis at de fleste vil ha forkortede leveutsikter, og at om lag 10 % av pasientene dør før 11-12-årsalder, men at dette ofte er grunnet komorbide tilstander eller av status epilepticus. En oversiktsartikkel fra 2011 støtter disse tallene (5). Erfaringer fra norsk klinisk praksis tilsier at det er særdeles sjeldent at barn dør av SUDEP (plutselig død hos personer med epilepsi). Risikoen for dette øker imidlertid ved behandlingsresistent epilepsi, hyppige GTK-anfall og nattlige anfall. Alle disse risikofaktorene er vanlige ved LGS.

Den norske populasjonen kan ha lavere dødelighet enn det som rapporteres fra studier i andre land, da norsk helsevesen er godt utviklet, og det er god behandling av status epilepticus.

### 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med med anfall i forbindelse med DS eller LGS. Nærmere omtale finnes i Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger og i kapittel 3.5.3.

Eksplorative beregninger av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap for DS på:

- 36 - 49 QALY når VAS nyttevekter ligger til grunn
- 34 - 47 QALY når Verdian et al. (2008) nyttevekter ligger til grunn.

Eksplorative beregninger av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap for LGS på:

- 37 - 52 QALY når VAS nyttevekter ligger til grunn
- 32 - 47 QALY når Verdian et al. (2008) nyttevekter ligger til grunn.

APT-intervallene er et resultat av at APT har blitt beregnet for to scenarier: «i dag» og «nydiagnostiserte». Grunnen til å beregne to scenarier er at gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart i de aktuelle norske pasientgruppene i dag er høyere enn det gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart vil være om noen år.

## 1.4 ADJUVANT BEHANDLING AV ANFALL I FORBINDELSE MED LENNOX-GASTAUT SYNDROM (LGS) ELLER DRAVET SYNDROM (DS), GITT SAMMEN MED KLOBAZAM

### 1.4.1 Behandling med cannabidiol

- Indikasjon  
Adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre.
- Virkningsmekanisme  
Cannabidiol reduserer nevronenes hypereksiterbarhet gjennom modellering av intracellulært kalsium, samt modellering av adenosinmediert signalering ved hemming av cellulært adenosinopptak.
- Dosering  
Cannabidiol er formulert som mikstur i sprøyter á 1 ml eller 5 ml.

Anbefalt startdose er 2,5 mg/kg to ganger daglig (totalt 5 mg/kg/dag) i 1 uke. Etter 1 uke bør dosen økes til 5 mg/kg to ganger daglig (totalt 10 mg/kg/dag). Dosen kan videre økes ytterligere i ukentlige trinn på 2,5 mg/kg to ganger daglig (5 mg/kg/dag), avhengig av individuell klinisk respons og tolerabilitet, opptil en maksimaldose på 10 mg/kg to ganger daglig (20 mg/kg/dag). Epidyolex skal initieres og følges opp av lege med erfaring i epilepsibehandling. Preparatomtalen for Epidyolex spesifiserer ikke behandlingens lengde.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er somnolens (søvnighet), redusert appetitt, diaré, fatigue (utmattelse) og oppkast. I studier av cannabidiol var forhøyede transaminaser (ASAT og ALAT, leverprøver) den vanligste årsaken til seponering. Det kan forekomme interaksjoner mellom cannabidiol og klobazam når legemidlene blir administrert samtidig. Samtidig bruk øker insidensen av somnolens og sedasjon sammenliknet med placebo. En paradoksalt økt anfallsfrekvens kan forekomme ved behandling med cannabidiol, noe som er en kjent risiko ved antiepileptika (AED)-behandling ved DS og LGS generelt.

For mer informasjon, se preparatomtalen (13).

#### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

*Kunnskapsbasert retningslinje om epilepsi (1)* inneholder anbefalinger om behandling for DS og LGS. Denne er utarbeidet av fagpersoner fra en rekke ulike fagmiljøer og brukes i hele Norge. Det finnes ikke et nasjonalt handlingsprogram/behandlingsretningslinjer for anfall ved DS og LGS. Oversikten over dagens behandling er blant annet basert på denne retningslinjen og innspill fra norske klinikere.

Anfallene ved DS og LGS er ofte behandlingsresistente, og dagens behandlingsalternativer omfatter både ikke-farmakologisk og farmakologisk behandling. I Norge er stiripentol sammen med valproat og klobazam godkjent til behandling av anfall ved DS. Felbamat, lamotrigin, topiramid og rufinamid godkjent til behandling av anfall ved LGS. Verken valproat eller klobazam har DS eller LGS som spesifikke godkjente indikasjoner, men er godkjent til bruk ved epilepsi. Benzodiazepiner som klobazam administreres ofte for å begrense varigheten av langvarige anfall (3, 7-9).

##### Behandling av DS:

Ikke-farmakologisk behandling av DS omfatter vagusnervestimulering (VNS) og ketogen diett. Med VNS implanteres en pacemakerliknende stimulator i øvre brystvegg. Denne har en tynn elektrisk ledning som festes til venstre vagusnerve og stimulerer denne. VNS har en anfallsreduserende effekt hos noen pasienter. En ketogen diett innebærer et svært lavt innhold av karbohydrater, men et høyt inntak av fett, noe som fører til produksjon av ketoner. Bakgrunnen for hvorfor dette virker anfallsdempende er per i dag ukjent. Behandling med dietten kan kombineres med alle antiepileptika og vagusnervestimulering (1).

Ved behandling med antiepileptika er førstelinjebehandling ved DS valproat. Klobazam, stiripentol, topiramat og klonazepam er andrevalg. Leviracetam og zonizamide kan også forsøkes (14).

#### Behandling av LGS:

Ikke-farmakologisk behandling av LGS omfatter VNS, ketogen diett og epilepsikirurgi. Epilepsikirurgi som callosotomi (overskjæring av deler av corpus callosum i hjernen) er et palliativt inngrep som kan redusere anfall som kan medføre fallskader (7).

Ved behandling med antiepileptika hos barn med LGS er førstelinjebehandling valproat. Lamotrigin er andrevalg og tredjevalg er rufinamid, topiramat, klobazam eller klonazepam (15).

### **1.4.3 Komparator**

GW Pharma har levert helseøkonomiske analyser som sammenlikner cannabidiol gitt sammen med dagens standardbehandling («current clinical management», CCM) mot placebo gitt sammen med CCM. CCM ved DS og LGS inkluderer ulike kombinasjoner av antiepileptika, ketogen diett, vagusnervestimulering og/eller kirurgi.

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

---

Cannabidiol til indikasjonen *adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre* fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT) 19. september 2019 (13).

De viktigste studiene for å dokumentere relativ effekt, og det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for utstedelse av markedsføringstillatelsen for cannabidiol, er fire fase-III, randomiserte placebokontrollerte studier (RCTer) av cannabidiol, henholdsvis to for DS (GWPCARE1 og GWPCARE2) og to for LGS (GWPCARE3 og GWPCARE4). Pasienter som hadde gjennomført disse studiene kunne delta i den langsiktige åpne utvidelsesstudien (open label extension, OLE) kalt GWPCARE5. Utvidelsesstudien hovedmål var å overvåke langtidssikkerhet.

GW Pharma har ikke gjennomført systematisk litteratursøk for relativ effekt. GW Pharma argumenter for at det foreligger head-to-head studier (GWPCARE1-4) hvor cannabidiol i tillegg til dagens standard behandling (CCM) blir sammenlignet med CCM alene, som er i linje med behandling som gis i norsk klinisk praksis i dag.

### «On-clobazam-subgroup (OCS)»

I løpet av prosessen med innvilgelse av markedsføringstillatelse for cannabidiol ble legemiddelets indikasjon snevret inn til kun å omfatte behandling gitt sammen med klobazam. Det ble observert større behandlingsforskjeller mot placebo hos pasienter som tok klobazam enn hos pasienter som ikke tok dette. Denne subgruppen henvises videre til som OCS («on-clobazam-subgroup», subgruppen av pasienter som også brukte klobazam gjennom studieperioden) (3). For DS og LGS fikk henholdsvis 65 % og 49 % av pasientene i «intention to treat» (ITT)-populasjonen (den fullstendige studiepopulasjonen i GWPCARE-studiene) samtidig klobazam i de randomiserte kliniske studiene. Pasienter som ikke tok klobazam hadde også hatt behandlingssvikt på flere AEDs tidligere.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen (se Tabell 3).

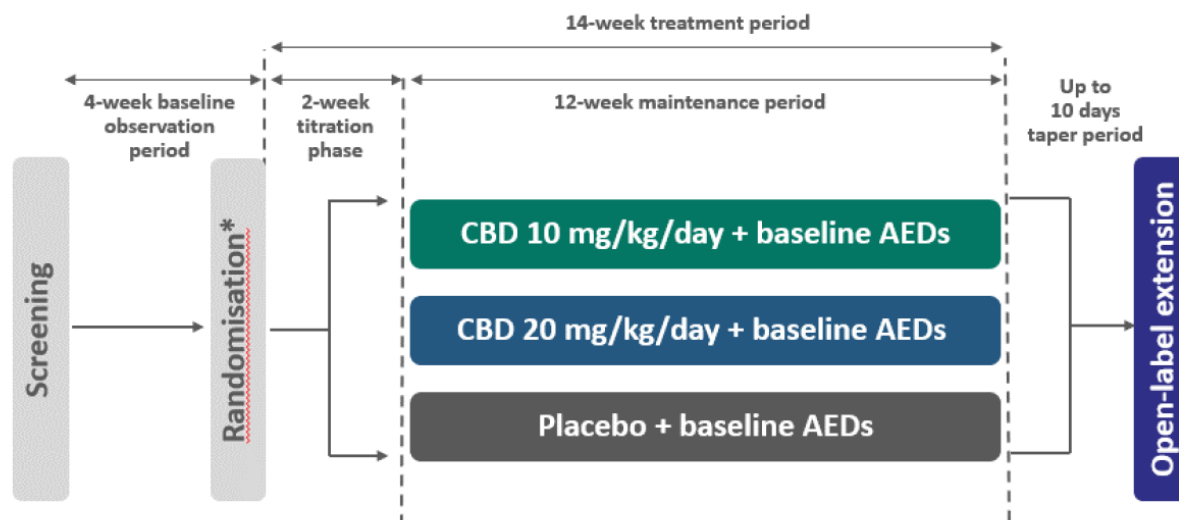
Tabell 3 Oversikt over relevante, innsendte studier.

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
GWPCARE1 (Devinsky 2017 (16))	Barn og ungdom 2-18 år med DS, bruker $\geq 1$ AED, anfall ufullstendig kontrollert med tidligere AEDs, $\geq 4$ krampeanfall i baselineperioden. ITT n=120 OCS n=78 (65 %)	Cannabidiol 20 mg/kg/dag + CCM	Placebo + CCM	Prosentvis endring i krampeanfallsfrekvens	-Endring i total anfallsfrekvens -Antall pasienter med $\geq 50$ % reduksjon fra baseline i krampeanfallsfrekvens. -Antall pasienter med 100 % reduksjon fra baseline i krampeanfallsfrekvens -CGIC score
GWPCARE2 (Miller 2020 (17))	Se GWPCARE1 ITT n=198 OCS n=126 (64 %)	Arm 1: Cannabidiol 10 mg/kg/dag + CCM Arm 2: Cannabidiol 20 mg/kg/dag + CCM	Placebo + CCM	Se GWPCARE1	Se GWPCARE1
GWPCARE3 (Devinsky 2018 (18))	Pasienter 2-55 år med LGS med mer enn en type generaliserte anfall inkludert fallanfall i minst 6 mnd, bruker $\geq 1$ AED, anfall ufullstendig kontrollert med mer enn en tidligere AED, $\geq 2$ fallanfall i baselineperioden. ITT n= 225 OCS n=110 (49 %)	Arm 1: Cannabidiol 10 mg/kg/dag + CCM Arm 2: Cannabidiol 20 mg/kg/dag + CCM	Placebo + CCM	Prosentvis endring i fallanfallsfrekvens	-Endring i total anfallsfrekvens -Antall pasienter med $\geq 50$ % reduksjon fra baseline i fallanfallsfrekvens. -Antall pasienter med 100 % reduksjon fra baseline i fallanfallsfrekvens -CGIC score
GWPCARE4 (Thiele 2018 (19))	Se GWPCARE3 ITT n= 171 OCS n=84 (49 %)	Cannabidiol 20 mg/kg/dag+ CCM	Placebo + CCM	Se GWPCARE3	Se GWPCARE3
GWPCARE5 (DS: Devinsky 2019 (20), LGS: Thiele 2019 (21))	Barn og voksne med inadekvat kontrollert DS eller LGS som hadde deltatt i en av GWPCARE1-4-studiene DS n=315 LGS n=366	Cannabidiol titrert til 20 mg/kg/dag, kunne reduseres eller økes til opptil 30 mg/kg/dag	Ingen (åpen studie)	Bivirkningsprofil	Prosentvis reduksjon i krampeanfall (DS) og fallanfall (LGS), reduksjon i anfall totalt

Forkortelser: AED = anti-apileptic drug (legemiddel til behandling ved epilepsi), CCM = current clinical management, CGIC = Caregiver Global Impression of Change score, ITT = intention to treat, OCS = "on-clobazam-subgroup"

**Studiedesign GWPCARE1-4:**

De fire studiene hadde et sammenliknbart studiedesign:



CBD: cannabidiol; \*Randomisation varied depending on the trial

Figur 1 Studiedesign i GWPCARE1-4 (Kilde: GW Pharma).

Etterfulgt av screening og en 4 ukers observasjonsperiode ble pasientene randomisert til cannabidiol + CCM eller placebo + CCM. CCM bestod av ulike kombinasjoner av antiepileptika, ketogen diett, vagusnervestimulering og/eller kirurgi. I GWPCARE 1 og 4 ble pasientene randomisert 1:1 (cannabidiol 20 mg/kg/dag eller placebo), og i GWPCARE 2 og 3 ble pasientene randomisert 2:2:1:1 (cannabidiol 20 mg/kg/dag, cannabidiol 10 mg/kg/dag, placebo 20 mg/kg/dag volumekvivalent, placebo 10 mg/kg/dag volumekvivalent). Deretter fulgte en 14 uker lang behandlingsperiode der de to første ukene var karakterisert av dosetitrering, og de neste 12 ukene vedlikeholdsbehandling på titrert dose. 10 mg/kg/dag ble titrert opp over 7 dager, 20 mg/kg/dag over 11 dager. Pasientene sto deretter på denne dosen i hele behandlingsperiodens varighet. Cannabidiol/placebo skulle tas to ganger daglig. Alle fire studiene var dobbeltblindet, og både cannabidiol og placebo ble gitt som peroral løsning med identiske ingredienser og smak. Pasienter eller omsorgspersoner dokumenterte antall anfall og type anfall hver dag gjennom et interaktivt stemmeresponssystem. Etter de 12 ukene hadde pasientene opptil 10 dager med gradvis avvenning.

Videre kunne pasienter som fullførte en av GWPCARE-studiene delta videre i den langsiktige åpne oppfølgingsstudien GWPCARE5. Oppfølgingsstudien følger pasientene i opptil 3 år.

Utfallsmål og definisjoner GWPCARE 1-4:

Primærendepunktet i GWPCARE 1-4 var å evaluere effekt av cannabidiol som tilleggsbehandling til CCM i reduksjon av antall krampeanfall (DS, GWPCARE 1-2) og fallanfall fra baseline (LGS, GWPCARE 3-4) per 28 dager sammenliknet med placebo.

De viktigste sekundære endepunktene i GWPCARE 1-4 var:

- Endring i total anfallsfrekvens
- Antall pasienter med over 50 % reduksjon fra baseline i krampeanfallsfrekvens (DS, GWPCARE 1-2) og fallanfallfrekvens (LGS, GWPCARE 3-4).
- Antall pasienter med 100 % reduksjon fra baseline i krampeanfallsfrekvens (DS, GWPCARE 1-2) og fallanfallfrekvens (LGS, GWPCARE 3-4).
- Caregiver Global Impression of Change score (CGIC score)

Tabell 4 Definisjoner av primære utfallsmål i GWPCARE 1-4.

Utfallsmål	Definisjon
Krampeanfall (GWPCARE 1-2)	Atoniske, toniske, kloniske og tonisk-kloniske anfall.
Fallanfall (GWPCARE 3-4)	Anfall (atonisk, tonisk eller tonisk-klonisk) som involverte hele kroppen, overkroppen eller hodet som førte til eller ville ført til et fall eller skade.

Tabell 5 Oversikt over studiedeltakere i GWPCARE 1-4 for ITT- og OCS-populasjonene.

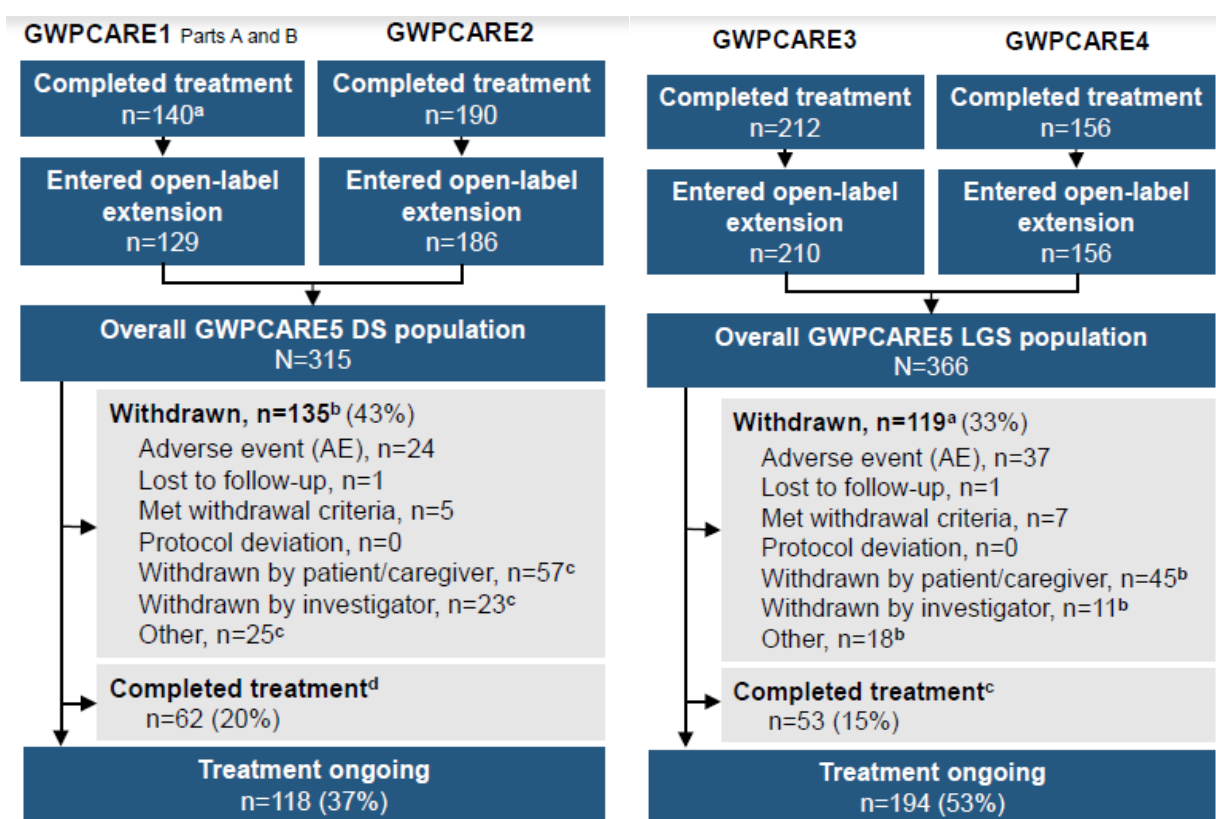
Studie	DS					LGS				
	GWPCARE1		GWPCARE2			GWPCARE3			GWPCARE4	
	20 mg	P	10 mg	20 mg	P	10 mg	20 mg	P	20 mg	P
ITT	61	59	66	67	65	73	76	76	86	85
<b>OCS</b>	<b>40</b>	<b>38</b>	<b>45</b>	<b>40</b>	<b>41</b>	<b>37</b>	<b>36</b>	<b>37</b>	<b>42</b>	<b>42</b>
<b>N i OCS-subgruppe</b>	<b>78</b>		<b>126</b>			<b>110</b>			<b>84</b>	
<b>N i OCS-subgruppe</b>	<b>204</b>					<b>194</b>				
	For DS/OCS-subgruppa (GWPCARE 1-2) var det totalt: 45 pasienter som fikk 10 mg cannabidiol, 80 pasienter fikk 20 mg cannabidiol og 79 pasienter som fikk placebo.					For LGS/OCS-subgruppa (GWPCARE 3-4) var det totalt: 37 pasienter som fikk 10 mg cannabidiol, 78 pasienter fikk 20 mg cannabidiol og 79 pasienter som fikk placebo.				

GWPCARE5:

Studien var en åpen langtidsoppfølgingsstudie av GWPCARE1-4. Pasienter som fullførte behandlingsperioden i en av de fire studiene kvalifiserte for videre deltakelse i GWPCARE5. Studien ble avsluttet i september 2020 (22). På tvers av begge de randomiserte DS-studiene ble 97,7 % av pasientene som fullførte studiene, tatt opp i GWPCARE5. For LGS ble 99,5 % av pasientene som fullførte studiene



inkludert i GWPCARE5. Intervensjonsarmen i GWPCARE5 bestod av cannabidiol i kombinasjon med CCM. GWPCARE5 hadde en 2-ukers titreringsperiode, en vedlikeholdsperiode, og en 10 dager lang avvenningsperiode. I titreringsperioden ble cannabidiol titrert fra 2,5 mg/kg/dag til en vedlikeholdsdose på 20 mg/kg/dag. På bakgrunn av individuell klinisk respons og tolerabilitet kunne cannabidiol dosen økes til 30 mg/kg/dag (20). Gjennomsnittlig dosering av cannabidiol var på 22 og 24 mg/kg/dag for henholdsvis DS og LGS pasienter. Pasientene kunne behandles i opptil ett eller tre år, avhengig av studiesenter.



Figur 2 Langtidsresultater for effekt og sikkerhet fra tre års oppfølging i GWPCARE5 er presentert i en poster (Kilde: innsendt dokumentasjon).

### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære utfallsmålet i henholdsvis DS- og LGS-studiene er endring i frekvensen av krampeanfall og fallanfall. Utfallsmålene er brukt i den helseøkonomiske analysen, i form av anfallshyppighet og anfallsfrie dager. Anfall ble rapportert av omsorgspersoner på daglig basis. Krampeanfall er den vanligste motoriske komponenten ved DS og lettgjennkjennelige for omsorgspersoner. Fallanfall er vanlige hos pasienter med LGS og er årsak til de fleste skader assosiert med fall. Dette er også lettgjennkjennelige anfall for pasienter og omsorgspersoner. Frekvensen av krampeanfall og fallanfall kan ansees som klinisk relevante utfallsmål for pasienter med DS og LGS.

Legemiddelverket vurderer at GWPCARE-studiene er hensiktsmessige for metodevurderingen, men påpeker følgende:

- GWPCARE5 er en OLE-studie (åpen forlengelsesstudie), noe som gjør det utfordrende å si noe om den relative effekten på lang sikt.
- I GWPCARE5 ble alle pasientene titrert opp fra 2,5 til en måldose på 20 mg/kg/dag. Dosen kunne reduseres eller økes, med maksimaldose 30 mg/kg/dag. Gjennomsnittlig dose var 22 mg/kg/dag for DS og 24 for LGS. Vedlikeholdsdosen for cannabidiol er 10 mg/kg/dag i henhold til godkjent preparatomtale, og 20 mg/kg/dag er angitt som maksimaldose. At pasientene skulle titreres opp til det som ble preparatomtalens maksimaldose i OLE-studien, tillegg til at det var mulig å øke dosen til en høyere dose enn anbefalt i godkjent preparatomtale, ansees som en kilde til usikkerhet rundt overførbarhet av resultatene til klinisk praksis. Ved innvilgelse av MT har EMA derimot vurdert at 10 mg/kg/dag demonstrerte effekt, samtidig som det var en mer gunstig sikkerhetsprofil sammenliknet med 20 mg/kg/dag, og vedlikeholdsdosen er derfor satt til 10 mg/kg/dag. Gitt at det ikke var doserespons mellom 10 og 20 mg/kg/dag i DS- og LGS-studiene bør cannabidiol titreres til vedlikeholdsdosen på 10 mg/kg/dag, og hos noen pasienter kan det vurderes om den økes til 20 mg/kg/dag basert på nytte og risiko (13).
- Det ble ikke presisert i studieprotokollene om cannabidiol skulle inntas med mat. Dette er en svakhet ved de kliniske studiene, da opptak av cannabidiol firedobles ved samtidig matinntak (3).

### Pågående studier

GW Pharma opplyser ikke om pågående studier. Legemiddelverket har funnet én pågående fase 3-studie i databasen [clinicaltrials.org](https://clinicaltrials.org):

- [NCT04611438](https://clinicaltrials.org/ct2/show/study/NCT04611438)

## 3 PICO<sup>1</sup>

---

### 3.1 PASIENTPOPULASJON DRAVET SYNDROM

#### Norsk klinisk praksis

I henhold til preparatomtalen er adjuvant behandling med cannabidiol, gitt sammen med klobazam, aktuelt for pasienter med DS som er 2 år eller eldre. En norsk studie fra 2020 (9) har trolig identifisert majoriteten av norske pasienter med DS (n=53). Median alder i populasjonen var 15 år, med en spredning i alder fra 2 til 50 år. Gjennomsnittsalderen for pasienter i denne studien var 16 år. Det var en viss overvekt av menn (57 %) og de fleste (77 %) opplevde sitt første anfall i løpet av første leveår. 38 % av pasientene hadde daglige anfall (1-5 anfall daglig), 28 % ukentlige anfall og 9 % månedlige anfall. Fire prosent var anfallsfrie. De fleste pasientene brukte mange ulike anfallslegemidler, i mange ulike kombinasjoner. Median antall tidligere brukte legemidler mot anfall var 4, med en spredning fra 2 til 9 legemidler. Valproat, klobazam og stiripentol var legemidlene som hyppigst var i bruk på undersøkelsestidspunktet. Av ikke-farmakologisk behandling hadde om lag halvparten av pasientene prøvd ketogen diett eller vagusnervestimulering.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

DS-studiene GWPCARE1 og GWPCARE2 inkluderte pasienter (mellom 2 og 18 år) med DS som mottok behandling med  $\geq 1$  antiepileptiske legemidler uten adekvat anfallskontroll, og som hadde opplevd  $\geq 4$  krampeanfall i en 4-ukers baselineperiode (ITT-populasjonen). De vanligst brukte antiepileptika i ITT-populasjonen ( $> 25$  % av pasientene) i begge studier var valproat, klobazam, stiripentol og levetiracetam. Cirka 65 % av pasientene fikk samtidig behandling med klobazam. Av pasientene som ikke tok klobazam, hadde hovedandelen tidligere tatt og siden seponert klobazam-behandlingen.

Godkjent markedsføringstillatelse for cannabidiol er i kombinasjon med klobazam ved adjuvant behandling av anfall. Legemiddelverket fokuserer derfor heretter bare på klobazam-populasjonen, og ikke på ITT-populasjonen. Baselinekarakteristika for OCS-populasjonen er vist i tabellene under.

---

<sup>1</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 6 Baselinekarakteristika GWPCARE1 (DS, klobazam populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Baseline characteristic	In conjunction with clobazam	
	CBD 20 mg/kg/day	Placebo
Number randomised	40	38
Age, mean (SD)	9.0 (4.6)	10.3 (5.1)
Gender	22 male 18 female	16 male 22 female
Baseline total seizure frequency per 28 days: median (range)	22.6 (4.3 to 2712.5)	41.5 (4.0 to 3170.0)
Baseline convulsive seizure frequency per 28 days: median (range)	10.8 (3.9 to 553.5)	15.9 (3.7 to 448.9)
Prior AED treatments	Mean 4.4; SD 3.6 Median 3 (range 0-20)	Mean 5.1; SD 3.4 Median 4 (range 1-14)
Concurrent AED use	Mean: 3.0; SD 1.0 Clobazam Valproate Levetiracetam Topiramate Stiripentol VNS Ketogenic diet	Mean: 3.1; SD 0.8 Clobazam Valproate Levetiracetam Topiramate Stiripentol VNS Ketogenic diet

AED: Anti-epileptic drug, CBD: Cannabidiol, SD: Standard deviation; VNS Vagus-Nerve Stimulation

Tabell 7 Baselinekarakteristika GWPCARE2 (DS, klobazam populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Baseline characteristic	In conjunction with clobazam		
	CBD 10 mg/kg/day	CBD 20 mg/kg/day	Placebo
Number randomised	45	40	41
Age, mean (SD)	9.1 (4.1) Range 2.8-17.7	9.6 (4.0) Range 2.6- 18.5	Mean 9.2 (4.9) Range 2.2- 18.1
Gender	23 male 22 female	23 male 17 female	19 male 22 female
Baseline total seizure frequency per 28 days: median (range)	23 (min 4, max 1665)	27 (min 4, max 4141)	46 (min 4, max 2659)
Baseline convulsive seizure frequency per 28 days: median (range)	13 (min 4, max 238)	10 (min 4, max 661)	18 (min 3, max 401)
Prior AED treatments	Mean 4.3; SD 2.5 Median 4 (Range 0-12)	Mean 4.5; SD 2.2 Median 4 (Range 1-11)	Mean 4.1; SD 2.5 Median 4 (Range 0-9)
Concurrent AED use	Median 3 (Range 1 to 5) Valproate Clobazam Levetiracetam Topiramate Stiripentol VNS Ketogenic diet	Median 3 (Range 2 to 4) Valproate Clobazam Levetiracetam Topiramate Stiripentol VNS Ketogenic diet	Median 3 (Range 1 to 5) Valproate Clobazam Levetiracetam Topiramate Stiripentol VNS Ketogenic diet

AED: Anti-epileptic drug, CBD: Cannabidiol, SD: Standard deviation; VNS Vagus-Nerve Stimulation

### Innsendt helseøkonomisk modell

Populasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på studiepopulasjonene som fikk klobazam i GWPCARE1 og GWPCARE2. GW Pharma forklarer at den totale studiepopulasjonen ble delt opp i fire aldersgrupper i den helseøkonomiske modellen for å sikre mer presis estimering av behandlingsdosering og –kostnader. Disse aldersgruppene ble videre sammenslått til to grupper (< 12 år og ≥ 12 år) i kostnad-per-QALY-analysen for å forbedre statistisk styrke. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen er vist i tabellene under.

Tabell 8 Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen for DS. Del 1.

	Inputvariabel				Kilde
	2 – 11 år		12 – 55 år		
	2 – 5 år	6 – 11 år	12 – 17 år	18 – 55 år	
% av pasienter	██████	██████	██████	██████	Andeler i GWPCARE1-2
Startalder	██████	██████	██████	██████	Gjennomsnittsalder i GWPCARE1-2
Kroppsvekt	██████	██████	██████	██████	Median kroppsvekt i GWPCARE1-2

Tabell 9 Pasientkarakteristika (fordeling av DS-pasienter i de ulike helsetilstandene ved baseline, basert på GWPCARE2) som inngår som inputvariabler i den helseøkonomiske modellen for DS. Del 2. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	<12 years	≥12 years
Health state allocation at baseline: Number of convulsive seizures per 28 days		
≤8 convulsive seizures per 28 days	██████	██████
>8 - ≤25 convulsive seizures per 28 days	██████	██████
>25 convulsive seizures per 28 days	██████	██████
Health state allocation at baseline: Number of days without convulsive seizures per 28 days		
≤8 convulsive seizures		
≤18 days	██████	██████
>18 - ≤24 days	██████	██████
>24 days	██████	██████
>8 - ≤25 convulsive seizures		
≤18 days	██████	██████
>18 - ≤24 days	██████	██████
>24 days	██████	██████
>25 convulsive seizures		
≤18 days	██████	██████
>18 - ≤24 days	██████	██████
>24 days	██████	██████

Median kroppsvekt benyttes til å beregne legemiddelkostnader, og startalderen brukes til å modellere dødelighet til pasientene som ikke dør som følge av SUDEP eller ikke-SUDEP, dvs. i henhold til den generelle dødeligheten i befolkningen.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Kliniske eksperter bekrefter at pasientkarakteristika i GWPCARE1-2 (OCS subgruppe) er representative for den norske befolkningen, bortsett fra når det gjelder gjennomsnittsalder. Gjennomsnittlig antall tidligere brukte antiepileptika i studiene angis også å være representativt. Gjennomsnittsalderen i studiepopulasjonen (GWPCARE1-2) var 9 år, men tilbakemeldinger fra kliniske eksperter tilsier imidlertid at gjennomsnittsalderen i den aktuelle norske pasientgruppen er litt høyere. Klinikerne har anslått en gjennomsnittsalder til norske pasienter som har DS i dag på 16 år. Videre har indikasjonsordlyden til cannabidiol ingen øvre grense når det gjelder alder, mens studiepopulasjonen hadde en slik begrensning (studiene inkluderte pasienter mellom 2-18 år). I norsk klinisk praksis forventes det en høyere gjennomsnittsalder enn i studien, og at også pasienter over 18 år vil bli behandlet. Klinikere antar at effekt hos barn og voksne vil være lik. Dette er erfaringen med andre antiepileptika.

Legemiddelverket vurderer at en presis estimering av legemiddelkostnadene også kunne ha blitt oppnådd ved f.eks. bruk av et vektet gjennomsnittlig kroppsvekt, noe som Legemiddelverket anser som mindre tungvint enn bruk av fire subpopulasjoner (og «Markov traces»).

Legemiddelverket godtar pasientkarakteristika fra GWPCARE1-2 som inputdata i den helseøkonomiske modellen, og anser disse som tilstrekkelig representative for den aktuelle pasientpopulasjonen med DS i norsk klinisk praksis. Norsk pasientpopulasjon vil riktignok inkludere flere pasienter med en noe høyere alder.

## **3.2 PASIENTPOPULASJON LENNOX-GASTAUT SYNDROM**

### **Norsk klinisk praksis**

I henhold til preparatomtalen er adjuvant behandling med cannabidiol, gitt sammen med klobazam, aktuelt for LGS pasienter som er 2 år eller eldre. Forekomsten av LGS anslås å være omtrent 2-3 tilfeller per 10 000 innbyggere i Norge (23). Ifølge norske kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med er gjennomsnittsalderen for pasienter med LGS rundt 20 år, og pasientene bruker stort sett mange antiepileptika samtidig. De aller fleste har forsøkt klobazam. Dersom pasienten tidligere har prøvd klobazam alene uten effekt vil det være aktuelt å forsøke å introdusere legemiddelet på nytt sammen med cannabidiol.

### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

GWPCARE3 og GWPCARE4 inkluderte pasienter (mellom 2 og 55 år) med LGS med mer enn en type generaliserte anfall inkludert fallanfall i minst 6 måneder, som mottok behandling med 1-4 antiepileptiske legemidler uten adekvat anfallskontroll, og som hadde opplevd  $\geq 2$  fallanfall per uke i en 4-ukers baselineperiode (ITT-populasjonen).

94 % av pasientene brukte to eller flere andre antiepileptika under studiene. De vanligst brukte antiepileptika (> 25 % av pasientene) i begge studier var valproat, klobazam, lamotrigin, levetiracetam og

rufinamid. For 50 % av pasientene inkluderte behandlingen klobazam. Av pasientene som ikke tok klobazam, hadde hovedandelen tatt det tidligere og siden seponert klobazam-behandlingen.

Baselinekarakteristika for OCS-populasjonen er vist i tabellene under.

Tabell 10 Baselinekarakteristika GWPCARE3 (LGS, klobazam populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Baseline characteristic	In conjunction with clobazam		
	CBD 10 mg/kg/day	CBD 20 mg/kg/day	Placebo
Number randomised	37	36	37
Age, mean (SD)	14.7y (7.8y) Range 4.5 to 34.1y	16.1y (10.8y) Range 2.6 to 47.8y	13.0y (7.5y) Range 2.6 to 43.2y
Gender	16 male 21 female	21 male 15 female	21 male 16 female
Baseline total seizures per 28 days: median (range)	150.5 (min 14.0, max 7494.0)	139.3 (min 18.7, max 2267.1)	138.1 (min 38.0, max 2999.5)
Baseline drop seizures per 28 days: median (range)	87.0 (min 14.0, max 7494.0)	69.0 (min 13.5, max 682.3)	76.3 (min 8.7, max 1278.3)
Prior AED treatments	Median 6 (range 1 to 19)	Median 5 (range 1 to 18)	Median 5 (range 1 to 16)
Concurrent AED use	Median 3 (range 1 to 5)  Main treatments: Clobazam Valproate Levetiracetam Lamotrigine Rufinamide VNS Ketogenic diet	Median 3 (range 1 to 5)  Main treatments: Clobazam Valproate Levetiracetam Lamotrigine Rufinamide VNS Ketogenic diet	Median 3 (range 1 to 5)  Main treatments: Clobazam Valproate Levetiracetam Lamotrigine Rufinamide VNS Ketogenic diet

AED: Anti-epileptic drug, CBD: Cannabidiol, ITT: Intention to treat, SD: Standard deviation; y: years, VNS Vagus Nerve Stimulation

Tabell 11 Baselinekarakteristika GWPCARE4. (LGS, klobazam populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Baseline characteristic	In conjunction with clobazam	
	CBD 20 mg/kg/day	Placebo
Number randomised	42	42
Age, mean (SD)	14.4y (7.9y) Range 3.0 to 38.5y	12.1y (7.5y) Range 3.0 to 45.1y
Gender	22 male 20 female	21 male 21 female
Baseline total seizure frequency per 28 days: median (range)	126.2 (min 21.0, max 1882.8)	187.1 (min 28.0, max 4357.4)
Baseline drop seizures per 28 days: median (range)	59.0 (min 10.3, max 551.0)	83.5 (min 22.0, max 3174.6)
Prior AED treatments	Median 5 Range 1 to 16	Median 4.5 Range 0 to 14
Concurrent AED use	Median 3; range 2 to 5  Main treatments: Clobazam Valproate Levetiracetam Lamotrigine Rufinamide VNS Ketogenic diet	Median 3; range 2 to 4  Main treatments: Clobazam Valproate Levetiracetam Lamotrigine Rufinamide VNS Ketogenic diet

AED: Anti-epileptic drug, CBD: Cannabidiol, ITT: Intention to treat, SD: Standard deviation; y: years, VNS Vagus Nerve Stimulation

### Innsendt helseøkonomisk modell

Populasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på studiepopulasjonene som fikk klobazam i GWPCARE3 og GWPCARE4. Også i denne modellen ble den totale studiepopulasjonen først delt opp i fire aldersgrupper for å sikre mer presis estimering av behandlingsdosering- og kostnader. Aldersgruppene ble videre sammenslått til to grupper (< 12 år og ≥ 12 år) i kostnad-per-QALY-analysen for å forbedre statistisk styrke. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen er vist i tabellene under.

Tabell 12 Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen for LGS. Del 1.

	Inputvariabel				Kilde
	2 – 11 år		12 – 55 år		
	2 – 5 år	6 – 11 år	12 – 17 år	18 – 55 år	
% av pasienter	██████	██████	██████	██████	Andeler i GWPCARE3-4
Startalder	██████	██████	██████	██████	Gjennomsnittsalder i GWPCARE3-4
Kroppsvekt	██████	██████	██████	██████	Median kroppsvekt i GWPCARE3-4



Tabell 13 Pasientkarakteristika (fordeling av LGS-pasienter i de ulike helsetilstandene ved baseline, basert på GWPCARE3) som inngår som inputvariabler i den helseøkonomiske modellen for LGS. Del 2. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	<12 years	≥12 years
Health state allocation at baseline: Number of drop seizures per 28 days		
≤ 45 drop seizures per 28 days		
> 45 - ≤ 110 drop seizures per 28 days		
> 110 drop seizures per 28 days		
Health state allocation at baseline: Number of days without drop seizures per 28 days		
≤ 45 drop seizures per 28 days		
≤ 3 days		
> 3 - ≤ 15 days		
> 15 days		
> 45 - ≤ 110 drop seizures per 28 days		
≤ 3 days		
> 3 - ≤ 15 days		
> 15 days		
> 110 drop seizures per 28 days		
≤ 3 days		
> 3 - ≤ 15 days		
> 15 days		

Median kroppsvekt brukes til å beregne legemiddelkostnader. Startalderen benyttes til å modellere dødelighet til pasientene som ikke dør som følge av SUDEP eller ikke-SUDEP, dvs. i henhold til den generelle dødeligheten i befolkningen.

### Legemiddelverkets vurdering

Kliniske eksperter bekrefter at pasientkarakteristika i OCS-populasjonen virker nokså representative for den norske pasientpopulasjonen, men med noe høyere alder og noe færre fallanfall. Gjennomsnittlig antall tidligere brukte antiepileptika i studiene angis også å være representativt. Gjennomsnittsalderen i studiepopulasjonen (GWPCARE3-4) var 15 år, men tilbakemeldinger fra kliniske eksperter tilsier imidlertid at gjennomsnittsalderen i den aktuelle norske pasientgruppen er litt høyere. Klinikerne har anslått en gjennomsnittsalder til norske pasienter som har LGS i dag på 20 år.

I LGS-studiene brukte 49 % av pasientene samtidig klobazam. I norsk klinisk praksis har om lag 80 % forsøkt klobazam.

Legemiddelverket godtar pasientkarakteristika fra GWPCARE3-4 som inputdata i den helseøkonomiske modellen, og anser disse som tilstrekkelig representative for den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis.

### 3.3 INTERVENSJON

#### Norsk klinisk praksis

I henhold til godkjent preparatomtale, skal cannabidiol gis som adjuvant behandling sammen med klobazam (13). Cannabidiol har vist interaksjoner med flere forskjellige antiepileptika, og kan blant annet gi høyere nivåer av klobazam på grunn av cannabidiols enzymhemmende effekt. Monitorering av nivå av klobazam under behandling med cannabidiol er anbefalt (24).

Norske klinikere angir at de vil anbefale saktere opptrapping i oppstart av behandlingen enn som beskrevet i preparatomtalen. Det henvises til doseringsregimet i figuren under. Ifølge klinikerne vil det etter 2-3 måneder på 10 mg/kg/dag vurderes om pasienten har nytte av en økt dose. Dosering vil være avhengig av forholdet mellom effekt og bivirkninger over tid, samt anfallssituasjon og komedikasjon. Spesielt vil enzymindusere som karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og primidon ha innvirkning ved dosering til pasienter med LGS.

**Box 1. Clinical handling of CBD.**

- Start low (2.5 or 5 mg/kg/day), increase to 10 mg/kg/day after two weeks
- Review clinical response and adverse effects on 10 mg/kg/day
- Remain on this dose if effective
- Otherwise increase dose in steps of 5 mg/kg/day if CBD is well tolerated
- Stop at 20-25 mg/kg/day - withdraw CBD if ineffective

Figur 3 Doseringsregime cannabidiol som beskrevet i Landmark et al. (24).

Klinikerne angir også at en høyere dose ville bli vurdert for:

- pasienter som ikke responderte på en dose på 10 mg/kg/dag
- pasienter som responderte på en dose på 10 mg/kg/dag, men som har opplevd redusert respons over tid
- pasienter som responderte på en dose på 10 mg/kg/dag, for å prøve å redusere anfallsfrekvensen ytterligere.

Behandling vil seponeres når pasienten opplever større risiko enn nytte. Per i dag kan klinikere ikke si noe om forventet gjennomsnittlig dosering i norsk klinisk praksis på grunn av lite erfaring med cannabidiol, og kort varighet i de kliniske studiene.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

I intervensjonsarmene i GWPCARE1-4 fikk pasientene 10-20 mg/kg/dag cannabidiol i kombinasjon med CCM. CCM bestod av ulike kombinasjoner av antiepileptika, ketogen diett, vagusnervestimulering og/eller kirurgi. I GWPCARE1 gjennomførte 108 pasienter (90 %) behandlingsperioden (52 av 61 pasienter i cannabidiol + CCM (85%); og 56 av 59 pasienter i placebo + CCM (95 %)). Av de 108 pasientene som fullførte GWPCARE1, deltok 105 (97 %) pasienter videre i GWPCARE5 (16). I GWPCARE2 fullførte 190 av 199 pasienter (95 %) behandlingsperioden. Det var 9 pasienter som seponerte behandlingen (3 pasienter i cannabidiol 10 mg/kg/dag gruppen; og 6 pasienter i cannabidiol 20 mg/kg/dag gruppen). 5 av 6 pasienter i

cannabidiol 20 mg/kg/dag gruppen seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger. Av de 190 pasientene som fullførte studien, deltok 186 (98 %) pasienter videre i GWPCARE5 (17). I GWPCARE3 seponerte 13 pasienter (6 %) behandlingen (cannabidiol + CCM: 11 pasienter; placebo + CCM: 2 pasienter). 7 av 11 pasienter som seponerte cannabidiolbehandlingen gjorde dette på grunn av bivirkninger. Av de 212 pasientene som fullførte GWPCARE3, deltok 210 (99 %) pasienter videre i GWPCARE5 (18). I GWPCARE4 seponerte 15 pasienter (9 %) behandlingen (cannabidiol + CCM: 14 pasienter; placebo + CCM: 1 pasient). 9 pasienter (60 %) seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger. Av de 156 pasientene som gjennomførte studien, deltok alle i GWPCARE5 (19).

Intervensjonsarmen i GWPCARE5 bestod av cannabidiol i kombinasjon med CCM. Gjennomsnittlig dosering av cannabidiol var på 22 og 24 mg/kg/dag for henholdsvis DS og LGS pasienter. Resultater ved et datakutt på 3 år viser at 43 % av DS-pasientene i GWPCARE5 hadde seponert behandlingen med cannabidiol + CCM, og at 9 % av pasientene avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger (25). Resultatene fra datakuttet ved 3 år for LGS viser at 33 % av pasientene hadde seponert behandlingen med cannabidiol + CCM. 12 % av alle LGS pasientene avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger (26).

### **Innsendte helseøkonomiske modeller**

Intervensjonsarmen i begge modellene består av cannabidiol i kombinasjon med dagens standardbehandling (cannabidiol + CCM). CCM er lik for intervensjonsarmen og komparatorarmen, og beskrives i neste kapittel (3.4).

I modellene legger GW Pharma en cannabidioldosering på 10 mg/kg/dag til grunn. Dette baseres på anbefalt vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag i preparatomtalen, og uttalelser fra britiske kliniske eksperter. Ifølge dem vil flertallet av pasientene motta 10 mg/kg/dag dosen i klinisk praksis.

I modellenes første syklus fordeles alle pasienter mellom de forskjellige helsetilstandene basert på data fra GWPCARE2 (DS) og GWPCARE3 (LGS). Pasienter i disse studiene fikk en vedlikeholdsdose på 10 mg cannabidiol/kg/dag. I syklus 2-9 er overgangssannsynlighetene for intervensjonsarmen basert på GWPCARE5, hvor pasientene fikk en vedlikeholdsdose på >20 mg cannabidiol/kg/dag. Modellene har en sykluslengde på 3 måneder.

I hver modellsyklus antas det at en del av pasientene vil seponere cannabidiolbehandlingen, basert på studiedata fra GWPCARE-studiene, stoppregler og antagelser. For ytterligere detaljer henvises det til kapittel 3.5.1.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Preparatomtalen for cannabidiol angir en vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag. I de randomiserte kontrollerte studiene var doseringen 10-20 mg/kg/dag, mens i OLE-studien for cannabidiol brukte pasientene en gjennomsnittsdose på over 20 mg/kg/dag. Overførbarheten av resultatene ved bruk av en lavere dose kan dermed være en kilde til usikkerhet. EMA har derimot godkjent en vedlikeholdsdose på

10 mg/kg/dag basert på at den lavere dosen demonstrerte effekt, hadde en bedre sikkerhetsprofil med lavere forekomst av bivirkninger generelt, og særlig lavere forekomst av stigning i transaminaser.

Legemiddelverket forventer at cannabidiol vil gis i henhold til preparatomtalen, basert på uttalelser fra kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med. Cannabidiol blir altså initielt titrert til den anbefalte vedlikeholdsdosen på 10 mg/kg/dag, og dosen kan videre økes opptil en maksimaldose på 20 mg/kg/dag, avhengig av individuell klinisk respons og tolerabilitet. Norske klinikere vil vurdere en høyere dose enn den anbefalte vedlikeholdsdosen for noen pasientgrupper, som beskrevet ovenfor. På bakgrunn av dette forventer Legemiddelverket at cannabidioldoseringen i norsk klinisk praksis vil være noe høyere enn 10 mg/kg/dag, noe som i seg selv betyr at kostnadene knyttet til cannabidiol behandling er undervurdert i GW Pharmas analyser. Det er imidlertid umulig å si på hvilket nivå den gjennomsnittlige vedlikeholdsdosen i norsk klinisk praksis vil være. Legemiddelverket forventer at den ligger nærmere 10 mg/kg/dag enn 20 mg/kg/dag på grunn av EMAs konklusjoner rundt inkonsistent doserespons og økt antall bivirkninger ved en høyere dose, men påpeker at dette er et stort usikkerhetsmoment i analysene. Doseringen av cannabidiol er av stor betydning for resultatet: for hver ekstra mg cannabidiol, øker IKER med mellom 136 000 – 213 000 NOK for pasienter med DS og mellom 130 000 – 227 000 NOK for pasienter med LGS (se kap. 4.2.3). TLV (det svenske legemiddelverket) har i sin vurdering ansett det som rimelig å forvente en gjennomsnittlig vedlikeholdsdose på 12 mg/kg/dag, basert på tilgjengelige studier og ekspertuttalelser. Per i dag kan norske klinikere ikke si noe om forventet gjennomsnittlig dosering i norsk klinisk praksis på grunn av lite erfaring med cannabidiol, og kort varighet i de kliniske studiene.

Preparatomtalen for cannabidiol presiserer at gitt at det ikke var konsistent doserespons mellom 10 og 20 mg/kg/dag i DS- og LGS-studiene bør cannabidiol titreres til en vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag. Basert på nytte og risiko kan dosen økes opp til 20 mg/kg/dag for enkelte pasienter (13). I henhold til preparatomtalen legger Legemiddelverket en cannabidioldosering på 10 mg/kg/dag til grunn i egne analyser. Vi vil påpeke at kostnadene knyttet til cannabidiol behandling mest sannsynlig er undervurdert ved bruk av en gjennomsnittlig vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag, og at cannabidioldoseringen er av stor betydning for resultatet (IKER). Dette har vi belyst i scenarioanalyser i kapittel 4.2.3.

### **3.4 KOMPARATOR**

Komparator for metodevurderingen er fortsatt bruk av dagens standardbehandling (current clinical management, videre forkortet CCM) alene.

#### **Norsk klinisk praksis**

Behandlingsalternativene ved DS og LGS omfatter både ikke-farmakologisk (vagusnervestimulering, ketogen diett etc.) og farmakologisk behandling (behandling med antiepileptika). Det er vanlig at pasienter med DS og LGS behandles med flere ulike legemidler samtidig.

### Innsendt klinisk dokumentasjon

Komparator i de innsendte kliniske studiene (GWPCARE1-4) var placebo i kombinasjon med CCM (placebo + CCM). CCM bestod av ulike kombinasjoner av antiepileptika, ketogen diett, vagusnervestimulering og/eller kirurgi. GWPCARE5 var en enarmet oppfølgingsstudie uten kontrollarm.

### Innsendte helseøkonomiske modeller

Komparatorarmen i begge modellene består av behandling som i intervensjonsarmen, men cannabidiol er erstattet med placebo (placebo + CCM). I de helseøkonomiske modellene består CCM bare av ulike kombinasjoner av antiepileptika, basert på antall og type antiepileptika pasientene mottok i GWPCARE-studiene. Kostnader til ketogen diett, vagusnervestimulering og kirurgi har ikke blitt inkludert i de helseøkonomiske modellene, selv om noen pasienter i GWPCARE-studiene fikk disse typer behandling.

I modellenes første syklus fordeles alle pasienter mellom de forskjellige helsetilstandene basert på CCM data fra GWPCARE2 (DS) og GWPCARE3 (LGS). Pasientene i komparatorarmen forblir i samme helsetilstand etter syklus 1 til de dør siden det ikke finnes effektdata for placebo + CCM utover GWPCARE2 og GWPCARE3. Modellene har en sykluslengde på 3 måneder.

Doseringene til de forskjellige antiepileptika er basert på anbefalt dosering i preparatomtalene. CCM behandling verken seponeres eller endres over tid i modellene. CCM inkluderer klobazam for 100 % av pasientene i de helseøkonomiske modellene. CCM er like for begge behandlingsarmene, men den er annerledes for DS og LGS pasienter:

Tabell 14 CCM per aldersgruppe i DS-modellen. Basert på GWPCARE1 og GWPCARE2. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	<12 years	≥12 years
Clobazam		
Rufinamide		
Stiripentol		
Levetiracetam		
Topiramate		
Valproate sodium		
Clonazepam		
Zonisamide		
Valproic Acid		

Tabell 15 CCM per aldersgruppe i LGS-modellen. Basert på GWPCARE3 og GWPCARE4. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	<12 years	≥12 years
Clobazam		
Valproic Acid		
Lamotrigine		
Levetiracetam		
Rufinamide		
Topiramate		
Lacosamide		
Clonazepam		
Zonisamide		
Felbamate		

### Legemiddelverkets vurdering

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med har bekreftet at dagens standardbehandling i Norge er omtrent lik som CCM i de helseøkonomiske modellene. Ketogen diett og vagusnervestimulering er også vanlig behandling. De helseøkonomiske modellene inkluderer ingen kostnader knyttet til ketogen diett og vagusnervestimulering, og Legemiddelverket vurderer derfor at kostnadene av CCM i de helseøkonomiske modellene er underestimert. Effektdata som inngår i de helseøkonomiske modellene inkluderer derimot behandlingseffekten av ketogen diett og vagusnervestimulering da noen av pasientene i GWPCARE-studiene fikk disse typene behandling.

Legemiddelverket godtar valg av komparator i de innsendte analysene.

## 3.5 UTFALLSMÅL

### 3.5.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

ITT-populasjonene i GWPCARE-studiene inkluderte pasienter med og uten klobazam som en del av CCM. I GWPCARE-studiene ble det observert større behandlingsforskjeller hos pasienter som samtidig tok klobazam, sammenliknet med pasienter som ikke brukte dette. Cannabidiol har på bakgrunn av dette kun fått innvilget MT for pasienter som tar klobazam i tillegg til cannabidiol, og det er denne subgruppen (OCS, «on clobazam subgroup») som er relevant for metodevurderingen. Data i tabellene under, samt vurdering av disse, fokuserer på OCS.

Reduksjon i antall krampeanfoll og fallanfoll ansees som klinisk relevant utfallsmål til henholdsvis DS og LGS. Effekt på reduksjon av status epilepticus var ikke et definert utfallsmål i de kliniske studiene. Det ble

ikke observert ulik frekvens av status epilepticus i cannabidiolgruppene sammenliknet med placebogruppene (3).

#### Effektdata for DS:

##### *Reduksjon av anfall (DS)*

Pasienter som fikk cannabidiol og klobazam hadde en statistisk signifikant reduksjon av krampeanfall fra baseline sammenliknet med pasienter som fikk placebo. (GWPCARE1 med 20 mg/kg/dag: 42,8 % (95 % KI 17,4-60,4 %, P = 0,032). GWPCARE2 med 20 mg/kg/dag: 30,9 % (95 % KI 3,6-50,5 %, p = 0,0297), og med 10 mg/kg/dag: 37,4 % (95 % KI 13,9-54,5 %, P = 0,0042)).

En oppsummering av effektdata fra GWPCARE1 og GWPCARE2 vises i tabellen under.

Tabell 16 Primært og viktige sekundære utfallsmål i DS-studiene. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

		Overall (ITT)	N	Subgroup with clobazam	N
<b>CONVULSIVE SEIZURES PER 28 DAYS</b>					
<b>Percentage Reduction from Baseline<sup>a</sup></b>					
GWPCARE2	Placebo	26.9%	65	37.6%	41
	10 mg/kg/day	48.7%	66	60.9%	45
	20 mg/kg/day	45.7%	67	56.8%	40
GWPCARE1	Placebo	13.3%	59	18.9%	38
	20 mg/kg/day	38.9%	61	53.6%	40
<b>Difference or Percent Reduction Compared with Placebo (95% CI), p-value<sup>b</sup></b>					
GWPCARE2	10 mg/kg/day	29.8%		37.4%	
		(8.4%, 46.2%)		(13.9%, 54.5%)	
		p=0.0095		p=0.0042 <sup>c</sup>	
	20 mg/kg/day	25.7%		30.9%	
		(2.9%, 43.2%)		(3.6%, 50.5%)	
		p=0.0299		p=0.0297 <sup>c</sup>	
GWPCARE1	20 mg/kg/day	22.8%		42.8%	
		(5.4%, 41.1%)		(17.4%, 60.4%)	
		p=0.0123		p=0.0032 <sup>c</sup>	
<b>≥50% REDUCTION IN CONVULSIVE SEIZURES (RESPONDER ANALYSIS)</b>					
<b>Percentage of ≥50% Responders, p-value<sup>d</sup></b>					
GWPCARE2	Placebo	26.2%	65	36.6%	41
	10 mg/kg/day	43.9%	66	55.6%	45
		p=0.0332		p=0.0623 <sup>c</sup>	
	20 mg/kg/day	49.3%	67	62.5%	40
		p=0.0069		p=0.0130 <sup>c</sup>	
GWPCARE1	Placebo	27.1%	59	23.7%	38
	20 mg/kg/day	42.6%	61	47.5%	40
		p=0.0784		p=0.0352 <sup>c</sup>	
<b>TOTAL SEIZURES PER 28 DAYS</b>					
<b>Percentage Reduction from Baseline<sup>a</sup></b>					
GWPCARE2	Placebo	29.7%	65	40.7%	41
	10 mg/kg/day	56.4%	66	65.9%	45
	20 mg/kg/day	47.3%	67	57.6%	40
GWPCARE1	Placebo	9.0%	59	27.4%	38
	20 mg/kg/day	28.6%	61	53.8%	40
<b>Difference or Percent Reduction Compared with Placebo, p-value<sup>b</sup></b>					
GWPCARE2	10 mg/kg/day	38.0%		42.5%	
		P=0.0003		P=0.0003	
	20 mg/kg/day	25.1%		28.5%	
		P=0.0255		P=0.0341	
GWPCARE1	20 mg/kg/day	19.20		36.4%	
		P=0.0335		P=0.0211	

CI = 95% confidence interval. ITT: Intention to treat. <sup>a</sup> Data for the overall population are presented as median percent reduction from baseline. Data for the with clobazam subgroup are presented as percent reduction from baseline estimated from a negative binomial regression analysis. <sup>b</sup> Overall data are presented as estimated median difference and p-value from a Wilcoxon rank-sum test. Data for the with clobazam subgroup are estimated from a negative binomial regression analysis. <sup>c</sup> nominal p value. <sup>d</sup> The Overall p-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test; the nominal p-values for the with clobazam subgroup are based on logistic regression analysis.



### Anfallsfrie dager (DS)

Behandling med cannabidiol og klobazam var assosiert med flere krampeanfalsfrie dager i behandlingsperioden, tilsvarende 2,7 dager per 28 dager i 10 mg/kg/dag-gruppen og 1,3 til 2,2 dager per 28 dager i 20 mg/kg/dag-gruppen.

### Langtidseffekt (DS)

På tvers av begge de randomiserte DS-studiene ble 97,7 % av pasientene som fullførte studiene, tatt opp i GWPCARE5 (oppfølgingsstudien). Gjennomsnittlig dosering av cannabidiol i GWPCARE5 var 22 mg/kg/dag (25). Effektdata fra GWPCARE5 vises i tabellene under.

Tabell 17 Median prosentvis reduksjon i krampeanfall frekvens fra baseline i GWPCARE5 (DS, OCS populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

#### Median percentage reduction in convulsive seizure frequency (on-clobazam group)

Weeks since baseline	N	As observed*	LOCF*

\*All  $p < 0.0001$ .

N/A = ikke møtt i modellen. "As observed" = redegjorde for manglende data ved å kun inkludere pasienter som hadde et fullt datasett i hver enkelt 12-ukersperiode. LOCF = brukte "last observation carried forward"-metoden for hver enkelt 12-ukersperiode.

Tabell 18 Median prosentvis reduksjon i ikke-krampeanfall frekvens fra baseline i GWPCARE5 (DS, OCS populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

**Median percentage reduction in non-convulsive seizure frequency (on-clobazam group)**

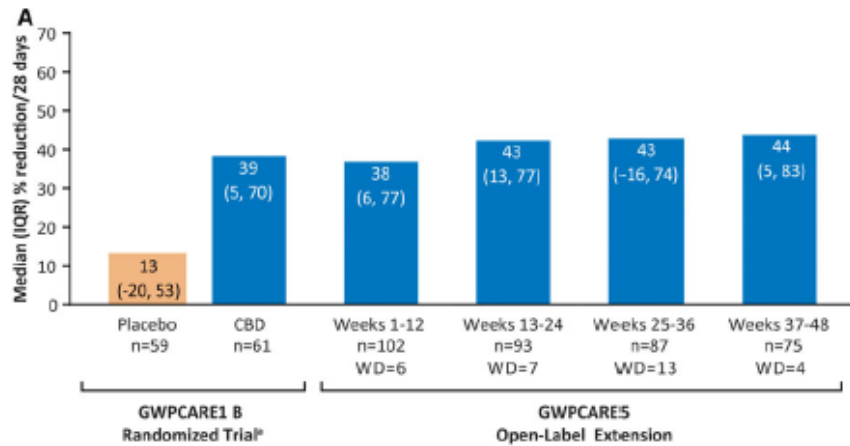
Weeks since baseline	N	As observed*	LOCF*
[Redacted data]			

\*All  $p < 0.0001$ .

Tabell 19 Andel pasienter som er frie for krampeanfall (DS, OCS populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

**Proportion of patients who are convulsive seizure free (on-clobazam group)**

Weeks since baseline	N	As observed
[Redacted data]		



Figur 4: Reduksjon i krampeanfalsfrekvens (DS) fra Devinsky et al 2019.

#### Effektdata for LGS:

##### *Reduksjon av anfall (LGS)*

Pasienter som fikk cannabidiol og klobazam hadde en statistisk signifikant reduksjon av fallanfall fra baseline sammenliknet med pasienter som fikk placebo. (GWPCARE4 med 20 mg/kg/dag: 45,7 % (95 % KI 27,0-59,6 %,  $P < 0,0001$ ). GWPCARE3 med 20 mg/kg/dag: 53,8 % (95 % KI 35,7-66,8 %,  $p < 0,0001$ ), og med 10 mg/kg/dag: 29,6 % (95 % KI 2,4-49,2 %,  $P = 0,0355$ )).

En oppsummering av effektdata fra GWPCARE3 og GWPCARE4 vises i tabellen under.

Tabell 20 Primært og viktige sekundære utfallsmål i LGS-studiene. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

		Overall (ITT)	N	Subgroup With Clobazam	N
<b>DROP SEIZURES PER 28 DAYS</b>					
<b>Percentage Reduction from Baseline<sup>a</sup></b>					
GWPCARE3	Placebo	17.2%	76	22.7%	37
	10 mg/kg/day	37.2%	73	45.6%	37
	20 mg/kg/day	41.9%	76	64.3%	36
GWPCARE4	Placebo	21.8%	85	30.7%	42
	20 mg/kg/day	43.9%	86	62.4%	42
<b>Difference or Percent Reduction Compared with Placebo (95% CI), p-value<sup>b</sup></b>					
GWPCARE3	10 mg/kg/day	19.2%		29.6%	
		(7.7%, 31.2%)		(2.4%, 49.2%)	
		p=0.0016		p=0.0355 <sup>c</sup>	
GWPCARE4	20 mg/kg/day	21.6%		53.8%	
		(6.7%, 34.8%)		(35.7%, 66.8%)	
		p=0.0047		p<0.0001 <sup>c</sup>	
GWPCARE4	20 mg/kg/day	17.2%		45.7%	
		(4.1%, 30.3%)		(27.0%, 59.6%)	
		p=0.0135		p<0.0001 <sup>c</sup>	
<b>≥50% REDUCTION IN CONVULSIVE SEIZURES (RESPONDER ANALYSIS)</b>					
<b>Percentage of ≥50% Responders, p-value<sup>d</sup></b>					
GWPCARE3	Placebo	14.5%	76	21.6%	37
	10 mg/kg/day	35.6%	73	40.5%	37
		p=0.0030		p=0.0584 <sup>c</sup>	
GWPCARE4	20 mg/kg/day	39.5%	76	55.6%	36
		p=0.0006		p=0.0021 <sup>c</sup>	
	Placebo	23.5%	85	28.6%	42
GWPCARE4	20 mg/kg/day	44.2%	86	54.8%	42
		p=0.0043		p=0.0140 <sup>c</sup>	
	<b>TOTAL SEIZURES PER 28 DAYS</b>				
<b>Percentage Reduction from Baseline<sup>a</sup></b>					
GWPCARE3	Placebo	19%	76	25%	37
	10 mg/kg/day	36%	73	53%	37
	20 mg/kg/day	38%	76	64%	36
GWPCARE4	Placebo	14%	85	25%	42
	20 mg/kg/day	41%	86	66%	42
<b>Difference or Percent Reduction Compared with Placebo, p-value<sup>b</sup></b>					
GWPCARE3	10 mg/kg/day	19.5%		37.1%	
		P=0.002		P=0.0025	
	20 mg/kg/day	18.8%		51.3%	
GWPCARE4	20 mg/kg/day	21.1%		54.9%	
		0.001		P<0.0001	

CI = 95% confidence interval. <sup>a</sup> Data for the overall population are presented as median percent reduction from baseline. Data for the with clobazam subgroup are presented as percent reduction from baseline estimated from a negative binomial regression analysis. <sup>b</sup> Overall data are presented as estimated median difference and p-value from a Wilcoxon rank-sum test. Data for the with clobazam subgroup are estimated from a negative binomial regression analysis. <sup>c</sup> nominal p value. <sup>d</sup> The Overall p-value is based on Cochran–Mantel–Haenszel test; the nominal p-values for the with clobazam subgroup are based on logistic regression analysis.

### Anfallsfrie dager (LGS)

Behandling med cannabidiol og klobazam var assosiert med flere fallanfallsfrie dager i behandlingsperioden, tilsvarende 3,3 dager per 28 dager i 10 mg/kg/dag-gruppen og 5,5 til 7,6 dager per 28 dager i 20 mg/kg/dag-gruppen.

### Langtidseffekt (LGS)

På tvers av begge de randomiserte LGS-studiene ble 99,5 % av pasientene som fullførte studiene, tatt opp i GWPCARE5 (oppfølgingsstudien). Gjennomsnittlig cannabidioldosering i GWPCARE5 var 24 mg/kg/dag. Effektdata fra GWPCARE5 vises i tabellene under.

Tabell 21 Median prosentvis reduksjon i fallanfall frekvens fra baseline i GWPCARE5 (LGS, OCS populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

#### Median percentage reduction in drop seizure frequency (on-clobazam subgroup)

Weeks since baseline	N	As observed*	LOCF*

\*p<0.0001.

N/A = ikke møtt i modellen. "As observed" = redegjorde for manglende data ved å kun inkludere pasienter som hadde et fullt datasett i hver enkelt 12-ukersperiode. LOCF = brukte "last observation carried forward"-metoden for hver enkelt 12-ukersperiode.

Tabell 22 Median prosentvis reduksjon i ikke-fallanfall frekvens fra baseline i GWPCARE5 (LGS, OCS populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

**Median percentage reduction in non-drop seizure frequency (on-clobazam subgroup)**

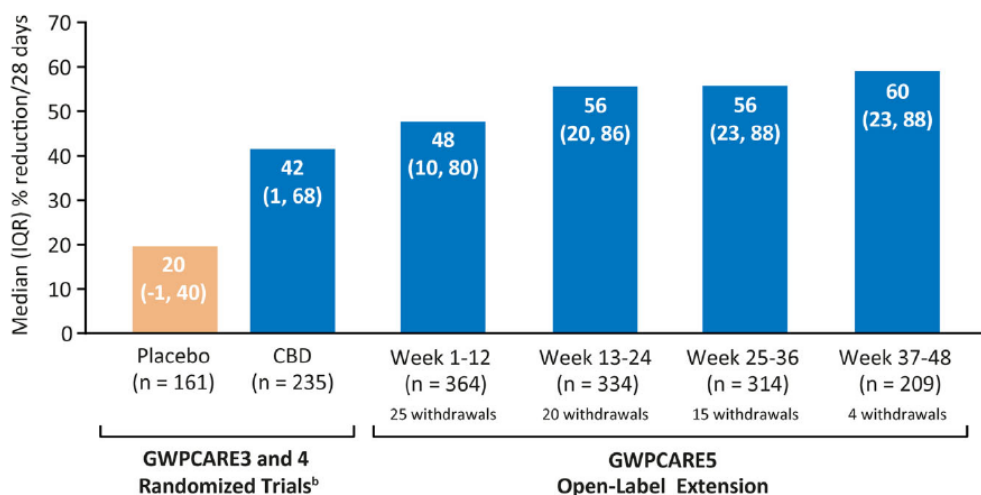
Weeks since baseline	N	As observed*	LOCF*

\*p<0.0001.

Tabell 23 Andel pasienter som er frie for fallanfall (LGS, OCS populasjon). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

**Proportion of patients who are drop seizure free (on-clobazam subgroup)**

Weeks since baseline	N	As observed



Figur 5 Reduksjon i fallanfalsfrekvens (LGS) fra Thiele et al 2019.

### Innsendte helseøkonomiske modeller

GW Pharma har sendt inn to helseøkonomiske analyser, én for hvert syndrom. I begge analysene sammenlignes cannabidiol + CCM med CCM alene (placebo + CCM). I de helseøkonomiske modellene er det effektdata fra GWPCARE-studiene for OCS-populasjonene som anvendes for å modellere relativ effekt. Det gjelder effektdata for:

- Hyppighet av anfall og antall anfallsfrie dager
- Seponeringsrater og stoppregler («stopping rules»)
- Risikoen for død
- Bivirkninger (se kapittel 3.5.4)

I tillegg er relativ effekt også basert på data fra en observasjonsstudie fra Cooper et al. (12) og ekspertuttalelser siden studiene ikke hadde lang nok oppfølgingstid, og ikke undersøkte effekten av behandlingen på risikoen for død.

Effektdata utover de fire RCT-studiene er basert på GWPCARE5. GWPCARE5s studieresultater t.o.m. uke 108 har blitt inkludert i de helseøkonomiske modellene. GW Pharma har sendt inn oppdaterte resultater t.o.m. uke 168 som støtteinformasjon, men disse er ikke brukt i modellene.

### Hyppighet av anfall og antall anfallsfrie dager:

- DS:

Effektdata om hyppighet av krampeanfall og antall krampeanfallsfrie dager fra GWPCARE-studiene anvendes direkte for beregningen av overgangssannsynligheter i modellen. I modellens første syklus fordeles alle pasienter mellom de forskjellige helsetilstandene basert på data fra GWPCARE2. Pasienter i denne studien fikk en vedlikeholdsdose på 10 mg cannabidiol/kg/dag. Sykluslengden i modellen er på 3 måneder. I syklus 2-9 er overgangssannsynlighetene for cannabidiol + CCM basert på GWPCARE5, hvor

pasientene fikk en vedlikeholdsdose på 20 mg cannabidiol/kg/dag. Pasientene i komparatorarmen forblir i samme helsetilstand etter syklus 1 til de dør siden det ikke finnes effektdata for placebo + CCM utover GWPCARE1-4. GW Pharma mener at denne tilnærmingen overvurderer behandlingseffekten av CCM og dermed «straffer» cannabidiol, da det er lite sannsynlig at placeboeffekten som observert i GWPCARE1-4 studiene vil forbli på lang sikt. Etter syklus 9 (27 måneder) forblir cannabidiol + CCM pasienter i samme helsetilstand inntil de seponerer behandlingen eller dør.

- LGS:

Effektdata om hyppighet av fallanfall og antall fallanfallsfrie dager fra GWPCARE-studiene anvendes direkte for beregningen av overgangssannsynligheter i modellen. Tilnærmingen i LGS-modellen er lik tilnærmingen i DS-modellen, som er beskrevet over, bortsett fra at effektdata er basert på GWPCARE3 i stedet for GWPCARE2. GWPCARE5 inkluderte både pasienter med DS og LGS, og det er selvfølgelig effektdata for LGS pasienter som inkluderes i LGS-modellen.

Legemiddelverkets vurdering - hyppighet av anfall og antall anfallsfrie dager:

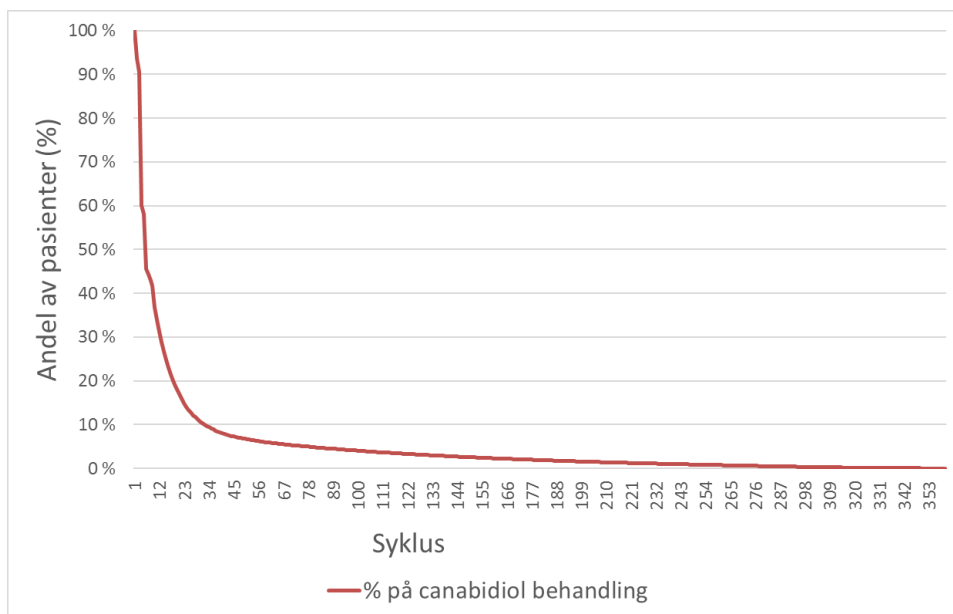
Resultatene viser at pasienter som fikk cannabidiol 10 mg/kg/dag + CCM og cannabidiol 20 mg/kg/dag + CCM hadde en statistisk signifikant prosentvis reduksjon i krampeanfall (DS) og fallanfall (LGS) sammenliknet med placebo + CCM i både ITT- og OCS-populasjonen. Den prosentvise reduksjonen i anfall var større i blant pasientene som samtidig fikk klobazam (OCS-populasjonen). Utfallsmålene i GWPCARE1-4 studiene har blitt vurdert av EMA som klinisk relevante.

Resultatene av den åpne oppfølgingsstudien GWPCARE5 viser at behandlingseffekten av cannabidiol kan opprettholdes i opptil cirka tre år. Median prosentvis reduksjon i krampeanfall, fallanfall og andel pasienter som er frie for krampe- eller fallanfall økte i løpet av GWPCARE5 studien, og var høyere etter tre år enn i de første månedene av studien. Legemiddelverket vurderer imidlertid at denne trenden kan skyldes at pasienter som får god behandlingseffekt oppholder seg i studien, mens pasienter som ikke oppnår en tilfredsstillende behandlingseffekt, gradvis forlater studien. 3-års oppfølgingsdata viser at 135 DS-pasienter og 119 LGS-pasienter hadde seponert behandlingen med cannabidiol, noe som tilsvarer henholdsvis 43 og 33 % av deltakerne i studien (25, 26). Deltakerne som avbrøt studien i et tidlig stadium gjorde det hovedsakelig på grunn av bivirkninger, mens de som seponerte behandlingen i senere stadier gjorde det hovedsakelig på grunn av at ønsket behandlingseffekt ikke ble oppnådd. GW Pharma mener at det lavere antall pasienter i den siste behandlingsblokken, 157-168 uker, delvis kan forklares av at pasientene startet i studien på forskjellige tidspunkter, noe som fører til at ikke alle pasienter hadde deltatt i 168 uker ennå. I tillegg argumenterer GW med at pasienter etter hvert fikk tilgang til cannabidiol utenom studiesettingen, og at dette kan være en grunn til diskontinueringen av deltakelse.

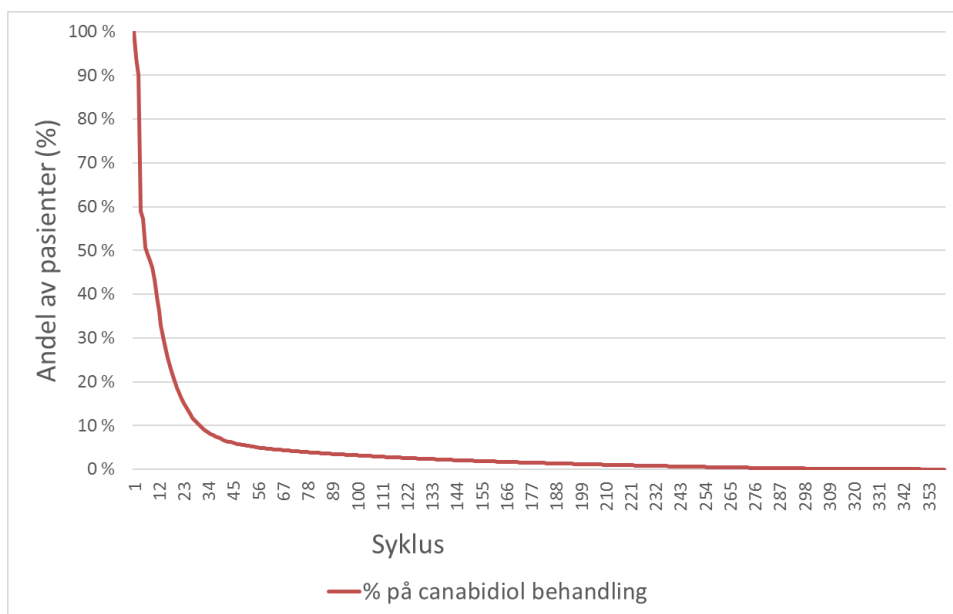
Det er stor usikkerhet knyttet til i hvilken grad behandlingseffekten av cannabidiol opprettholdes etter 3 år. Det finnes dessverre ingen langtidsestimater, noe som gjør ekstrapoleringen av effekten over et livstidsperspektiv meget usikker. I cannabidiol-armen antas det en konstant, vedvarende effekt av cannabidiol etter 27 måneder så lenge pasienter får cannabidiol behandling. Denne antagelsen fører til at noen pasienter opplever den positive behandlingseffekten av cannabidiol på anfallsfrekvens over lang tid,



noe som kan ha overestimert effekten av cannabidiol. Figurene nedenfor viser at 5 % av pasientene fortsatt får cannabidiol etter cirka 19 og 14 år for henholdsvis DS og LGS. Det er også en liten andel av pasienter som får cannabidiolbehandling i over 50 år i modellene.



Figur 6 Andel av pasienter (%) på cannabidiol behandling i GW Pharmas basecase analyse – Dravet syndrom.



Figur 7 Andel av pasienter (%) på cannabidiol behandling i GW Pharmas basecase analyse – Lennox-Gastaut syndrom.

Legemiddelverket mener det er lite sannsynlig at pasienter i norsk klinisk praksis vil få cannabidiol behandling i så mange år (som modellert i modellene), og det er i tillegg enda mindre plausibelt når pasientgruppens forkortede levetid tas hensyn til. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med beskriver også at redusert behandlingseffekt av antiepileptika over tid er svært vanlig, og vi ser et høyt frafall fordi ønsket behandlingseffekt ikke ble oppnådd i GWPCARE5. Det er imidlertid vanskelig å si i hvor lang tid disse pasientene vil få behandling med cannabidiol siden det kliniske fagmiljøet ikke har (lang) erfaring med denne typen antiepileptika. Det er altså ikke mulig å anslå i hvor lang tid behandlingsvarigheten og dermed behandlingseffekten av cannabidiol vil opprettholdes i norsk klinisk praksis. Måten modellene er laget på gjør det ikke mulig å utforske effekten av at alle pasienter seponerer behandling med cannabidiol (på grunn av for dårlig effekt) på et visst tidspunkt etter syklus 9 i modellene (f.eks. etter 10-15 år). Legemiddelverket godtar derfor GW Pharmas basecase, men påpeker at modelleringen kan ha ført til en overestimering av effekten av cannabidiol. Samtidig har placeboarmen også en konstant, vedvarende effekt, som inntreffer etter syklus 1. Dette betyr at den observerte placeboeffekten i GWPCARE-studiene vedvarer inntil pasientene dør, noe som er i firmaets disfavør siden det kan ha overestimert behandlingseffekten av CCM.

Vi har i scenarioanalyser undersøkt hvor stor innvirkning redusert behandlingseffekt av cannabidiol over tid har på IKER (se Tabell 62 og Tabell 63). Samtidig kan effekten av dagens standardbehandling være overestimert, noe som gjør det vanskelig å si noe om den relative effekten over lang tid.

#### Seponeringsrater og stoppregler:

- Seponeringsrater:

Seponering av cannabidiol-behandling baseres på GWPCARE2 (DS)/GWPCARE3 (LGS) og GWPCARE5 for henholdsvis syklus 1 og syklus 2-9 i modellene. I syklus 1 brukes det en flat seponeringprosentdel på ■■■ % (DS) og ■■■ % (LGS) for alle helsetilstander. GW Pharma begrunner dette med at seponering i de første 3 månedene mest sannsynlig ikke er avhengig av hyppighet av anfall, men vil være drevet av bivirkninger i stedet. GW Pharma mener i tillegg at å anta ingen seponering hos pasienter som er anfall-frie ikke er representativt for klinisk praksis. Det antas derfor at ■■■ % av anfall-frie pasienter per syklus seponerer behandlingen. Seponering i syklus 9+ kunne ikke baseres på studiedata på grunn av mangel på langsiktige studiedata. I tråd med tilnærmingen som ble bedt om i den nylige NICE-vurderingen av cannabidiol for DS, har de helseøkonomiske modellene en langvarig seponeringsrate på ■■■ % (■■■ % hos anfall-frie pasienter) per syklus i syklus 9+ (27). Tabellene under vises seponering av cannabidiol behandling i de helseøkonomiske analysene.

Tabell 24 Seponering av cannabidiol behandling i DS-modellen. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

		<12 years			≥12 years		
		Cycle 1	Subsequent Cycles	Long-term Cycles	Cycle 1	Subsequent Cycles	Long-term Cycles
CBD 10 mg + CCM	Seizure-Free						
	≤8 seizures						
	>8 - ≤25 seizures						
	>25 seizures						

Abbreviations: CBD, cannabidiol; CCM, current clinical management ('usual-care')

Subsequent cycles: syklus 2-9 i modellen. Long-term cycles: syklus 9+ i modellen.

Tabell 25 Seponering av cannabidiol behandling i LGS-modellen. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

		<12 years			≥12 years		
		Cycle 1	Subsequent Cycles	Long-term Cycles	Cycle 1	Subsequent Cycles	Long-term Cycles
CBD 10 mg + CCM	Seizure-Free						
	≤ 45 seizures						
	>45 - ≤ 110 seizures						
	> 110 seizures						

Abbreviations: CBD, cannabidiol; CCM, current clinical management ('usual-care')

Subsequent cycles: syklus 2-9 i modellen. Long-term cycles: syklus 9+ i modellen.

- Stoppregler:

GW Pharma forventer at det vil bli innført stoppregler for cannabidiol i norsk klinisk praksis. Dette innebærer at en vurdering av behandlingseffekt (nytte) og risiko vil finne sted, og behandlingen vil bli seponert hvis det ikke er tilstrekkelig effekt lenger. I England, Skottland og Wales har stoppregler for cannabidiol blitt innført.

Stoppregelen i modellene er implementert som en seponeringsprosentdel, basert på andel pasienter på behandling i GWPCARE-studiene som ikke oppnådde en reduksjon på  $\geq 30\%$  i anfall i forhold til baseline, ved 6, 12 og 24 måneder etter behandlingsstart. Stoppregelen er modellert i tillegg til seponeringsratene som beskrevet over. Dette betyr at det både er pasienter som avslutter behandlingen med cannabidiol på grunn av for dårlig effekt (dvs. på grunn av stoppregelen), og at det er pasienter som seponerer behandlingen med cannabidiol på grunn av seponeringsratene som ligger til grunn i modellene.

Tabell 26 Andel pasienter som seponerer cannabidiol behandling ved 6, 12 og 24 måneder etter behandlingsstart i DS-modellen. Basert på GWPCARE-studiene. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

		Stopping rules		
		1 <sup>st</sup> Stopping point	2 <sup>nd</sup> Stopping point	3 <sup>rd</sup> Stopping point
		6 months	1 year	2 years
2-11 years	Seizure-free			
	≤8 seizures			
	>8 - ≤25 seizures			
	>25 seizures			
12-55 years	Seizure-free			
	≤8 seizures			
	>8 - ≤25 seizures			
	>25 seizures			

Tabell 27 Andel pasienter som seponerer cannabidiol behandling ved 6, 12 og 24 måneder etter behandlingsstart i LGS-modellen. Basert på GWPCARE-studiene. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

		Stopping rules		
		1 <sup>st</sup> Stopping point	2 <sup>nd</sup> Stopping point	3 <sup>rd</sup> Stopping point
		6 months	1 year	2 years
2-11 years	Seizure-free			
	≤45 seizures			
	>45 - ≤110 seizures			
	>110 seizures			
12-55 years	Seizure-free			
	≤45 seizures			
	>45 - ≤110 seizures			
	>110 seizures			

Seponeringsratene og stoppreglene fører til en gjennomsnittlig behandlingsvarighet av cannabidiol på og år i de helseøkonomiske modellene for henholdsvis DS og LGS. Figur 6 og Figur 7 viser andelen av pasienter (%) på cannabidiol behandling ved forskjellige tidspunkt i GW Pharmas basecase analyser.

Når pasientene seponerer cannabidiolbehandling vil de fortsette med bare CCM-behandling og fordele seg over de forskjellige helsetilstandene, basert på fordelingen etter syklus 1 i komparatorarmen. Behandling med CCM seponeres ikke i modellen.

### Legemiddelverkets vurdering - seponeringsrater og stoppregler:

Preparatomtalen spesifiserer ingen stoppregel, og Legemiddelverket vurderer at det er usikkert om en fast stoppregel vil bli overholdt i klinisk praksis. Dette skyldes i stor grad at det i praksis vil være vanskelig å følge opp størrelsen på behandlingseffekten hos pasienter. Bruk av kalendere der pasienten eller omsorgspersonen noterer antall anfall over tid, er en måte å evaluere endringer i behandlingseffekt på, men denne typen rapportering kan være meget upresis over lang tid, noe som gjør resultatet (den rapporterte behandlingseffekten) usikker. Videre beskriver klinikerne legemiddelverket har vært i kontakt med at beslutningen om å stoppe behandlingen er avhengig av hver enkelt situasjon. Hver pasient har en ulik balanse mellom effekt og bivirkninger, samt opplevd effekt ved andre behandlingsmuligheter. Den faste stoppregelen som ligger til grunn i modellene er muligens også strengere enn hva som er forventet i norsk klinisk praksis. En kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med beskriver at reduksjoner i antall anfall på > 10 % kan anses som klinisk relevant (avhengig av antall anfall per måned pasienten opplever). Selv om en fast stoppregel muligens ikke vil bli overholdt i klinisk praksis, forventes det at behandlingen med cannabidiol vil bli seponert når pasienten ikke opplever effekt lenger. Klinikere er tydelige på at behandlingen med cannabidiol vil bli seponert når behandlingen ikke har effekt lenger eller når pasienten opplever alvorlige bivirkninger, og at det vil settes opp kontroller over tid for å vurdere effekt og tolerabilitet. Det vil dermed finnes «stoppregler» i norsk klinisk praksis, men disse er ikke faste og er avhengige av hver enkel pasient/situasjon.

Andelen av pasienter som opplevde for dårlig effekt (dvs. andelen som ikke oppnådde en reduksjon på  $\geq 30\%$  i anfall i forhold til baseline) og derfor seponerte cannabidiolbehandlingen var basert på studiedata fra GWPCARE5. Denne studiens studiepopulasjon anses som tilstrekkelig representativ for den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis, og dermed også dens studieresultatene. I norsk klinisk praksis forventes det altså at en gruppe av pasienter ikke opplever god nok effekt av behandlingen, som observert i GWPCARE5. Selv om stoppkriteriet kan være for strengt sammenlignet med norsk klinisk praksis eller vanskelig å overholde i klinisk praksis, vil en del av de norske pasientene avslutte behandlingen sin på grunn av for dårlig behandlingseffekt. Legemiddelverket er usikker på om en ekskludering av stoppregelen ville føre til at antall pasienter på cannabidiolbehandling blir overestimert i de helseøkonomiske modellene. Videre fører modellering av en stoppregel til en kortere behandlingsvarighet i modellene enn når ingen stoppregel modelleres, noe som hjelper å redusere den overestimerte behandlingsvarigheten i modellene. Legemiddelverket velger derfor å ikke fjerne stoppregelen i sine egne analyser, men vil påpeke at stoppkriteriet muligens er litt for strengt. Fjerning av stoppregelen vil øke IKER (+ ca. 100 000 og 20 000 NOK for henholdsvis DS og LGS).

Det var ikke mulig å endre stoppkriteriet på  $\geq 30\%$  reduksjon i antall anfall i forhold til baseline til f.eks. 10 % i de helseøkonomiske modellene, men det første «stopptidspunktet» kunne endres fra 6 til 3 eller 12 måneder. Legemiddelverket har endret det første stopptidspunktet til 3 måneder basert på innspill fra klinikere. Ifølge dem vil det settes opp kontroller etter 14 dager, 1 måned, 3 måneder, 6 måneder og deretter regelmessig for å avgjøre om pasienten opplever god effekt av cannabidiol. Vi viser effekten av forskjellige stopptidspunkter i scenarioanalyser.

**Risikoen for død:**

GW Pharma har ikke inkludert en effekt av behandling på risikoen for død. Både dødelighetsdata fra den generelle norske befolkningen, og DS-spesifikk dødelighet blir brukt i alle helsetilstandene i begge modellene. Risikoen for SUDEP («sudden unexpected death in epilepsy»); plutselig, uventet epilepsirelatert død) og ikke-SUDEP («non-sudden unexpected death in epilepsy»); en ikke-plutselig, uventet epilepsirelatert død) er basert på en observasjonsstudie hos DS-pasienter fra Cooper et al. (2016) (12). I basecase modellene brukes det samme dødelighetsrisiko i alle helsetilstandene (se Tabell 28 og Tabell 29). Ifølge GW Pharma er dette en konservativ antagelse da risikoen for DS- og LGS-spesifikk-død kan være høyere hos pasienter som har flere anfall. Siden dødeligheten er lik i alle helsetilstandene, har størrelse på risikoen for død ingen effekt på IKER. Dette innebærer også at fordelene (nytte) med behandling med cannabidiol sammenlignet med CCM baseres bare på økt helserelatert livskvalitet og ikke økt overlevelse i tillegg.

Tabell 28 Risiko for SUDEP og ikke-SUDEP per syklus, helsetilstand og alder, i DS-modellen, basert på Cooper et al. (12). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	<12 years		≥12 years		All ages
	SUDEP	Non-SUDEP	SUDEP	Non-SUDEP	Risk ratios
Seizure-Free	0.23%	0.16%	0.23%	0.16%	1.00
≤8 seizures	0.23%	0.16%	0.23%	0.16%	1.00
>8 - ≤25 seizures	0.23%	0.16%	0.23%	0.16%	Reference
>25 seizures	0.23%	0.16%	0.23%	0.16%	1.00

Abbreviation: SUDEP, Sudden unexpected death in epilepsy. Reference: estimated based on Cooper et al. (2016)

Tabell 29 Risiko for SUDEP og ikke-SUDEP per syklus, helsetilstand og alder, i LGS-modellen, basert på Cooper et al. (12). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	<12 years		≥12 years		All ages
	SUDEP	Non-SUDEP	SUDEP	Non-SUDEP	Risk ratios
Seizure-Free	0.23%	0.16%	0.23%	0.16%	1.00
≤45 seizures	0.23%	0.16%	0.23%	0.16%	1.00
>45 - ≤110 seizures	0.23%	0.16%	0.23%	0.16%	Reference
>110 seizures	0.23%	0.16%	0.23%	0.16%	1.00

Abbreviation: SUDEP, Sudden unexpected death in epilepsy. Reference: estimated based on Cooper et al. 2016

**Legemiddelverkets vurdering - risikoen for død:**

Dødelighet var ikke et utfallsmål i GWPCARE-studiene, og den mulige effekten av behandlingen på anfallsrelatert dødelighet er derfor ukjent. Legemiddelverket godtar modelleringen av risikoen for død,

men vil påpeke at færre anfall kan føre til lavere epilepsirelatert dødelighet hos DS og LGS pasienter ifølge kliniske eksperter. Cannabidiol kan, gjennom en reduksjon av anfall hos noen pasienter, føre til økt overlevelse (nytte) i klinisk praksis, noe som ikke reflekteres i de helseøkonomiske analysene.

### 3.5.2 Bivirkninger

Cannabidiol har vist flere interaksjoner med AEDer, inkludert karbamazepine, fentynoine, stiripentol, felbamat og valproat. Den best beskrevne interaksjonen mellom cannabidiol og et AED er klobazam, der cannabidiols enzymhemmende effekt gir høyere nivåer av klobazam. Interaksjonen kan gi risiko for sedasjon, men interaksjonen kan også bidra til økt anfallskontroll (24).

Cannabidiol kan gi skade på levercellene, og stigning i transaminaser (leverprøver) var en vanlig bivirkning i de kliniske studiene av cannabidiol. Samtidig bruk av valproat kan gi en økt risiko for hepatotoksisitet (skadelig effekter på leveren). Denne risikoen ansees som håndterbar og kan være akseptabel gitt alvorlighet av DS og LGS. Dette forutsetter at tiltak for overvåkning av leverfunksjon og eventuell leverskade følges (3). Preparatomtalen anbefaler at serumtransaminaser og totalt bilirubinnivå bør måles 1 måned, 3 måneder og 6 måneder etter at behandlingen med cannabidiol er igangsatt (13).

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

##### Bivirkninger DS - GWPCARE1-2 (OCS):

De fleste av pasientene opplevde bivirkninger under studieperioden (92,4 % og 86,9 % for henholdsvis cannabidiol og placebo) (se Tabell 30). Flere pasienter i cannabidiolgruppene opplevde alvorlige bivirkninger (22,2 %) enn i placebogruppene (10,7 %). Det var ingen dødsfall i løpet av studieperiodene. 10 av 144 pasienter (6,9 %) i cannabidiolgruppene og 1 av 84 (1,2 %) i placebogruppene avsluttet deltakelse i studien på grunn av bivirkninger. Somnolens (søvnighet) var den vanligste bivirkningen i DS-studiene, og var hyppigere forekommende i OCS enn i ITT-populasjonen. Nedsatt appetitt, diaré, pyreksi (feber), fatigue (utmattelse) og oppkast var andre relativt hyppig forekommende bivirkninger (se Tabell 31). En paradoksal økt anfallsfrekvens kan forekomme ved behandling med cannabidiol, noe som også er en kjent risiko ved AED-behandling ved DS og LGS generelt.

Tabell 30 Oppsummering av bivirkninger i DS-studiene (GWPCARE1 og GWPCARE2). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Pooled DS trial data	Overall (ITT)		Subgroup with clobazam	
	All CBD (N=221) n (%)	Placebo (N=131) n (%)	All CBD (N=144) n (%)	Placebo (N=84) n (%)
AEs	195 (88.2)	108 (82.4)	133 (92.4)	73 (86.9)
Mild	96 (43.4)	80 (61.1)	Data N/A	Data N/A
Moderate	75 (33.9)	23 (17.6)	Data N/A	Data N/A
Severe	24 (10.9)	5 (3.8)	Data N/A	Data N/A
AEs leading to discontinuation	16 (7.2)	1 (0.8)	10 (6.9)	1 (1.2)
SAEs	44 (19.9)	14 (10.7)	32 (22.2)	9 (10.7)
Deaths	0	0	0	0

AE: Adverse event, CBD: Cannabidiol, DS: Dravet syndrome, ITT: Intention to treat, N/A: Not available, SAE: Serious adverse event

Tabell 31 Utvalgte bivirkninger i DS-studiene (GWPCARE1 og GWPCARE2). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Adverse reaction	Overall (ITT)		Subgroup with clobazam	
	All CBD (N=221) n (%)	Placebo (N=131) n (%)	All CBD (N=144) n (%)	Placebo (N=84) n (%)
Somnolence / sedation	61 (27.6)	11 (8.4)	57 (39.6)	13 (15.5)
Decreased appetite	53 (24.0)	14 (10.7)	39 (27.1)	8 (9.5)
Diarrhoea	48 (21.7)	15 (11.5)	13 (23.6)	4 (11.1)
Pyrexia	45 (20.4)	16 (12.2)	31 (21.5)	13 (15.5)
Fatigue	33 (14.9)	11 (8.4)	28 (19.4)	7 (8.3)
Vomiting	27 (12.2)	7 (5.3)	18 (12.5)	5 (6.0)

CBD: Cannabidiol, DS: Dravet Syndrome, ITT: Intention to treat

### Bivirkninger LGS - GWPCARE3-4 (OCS):

De fleste av pasientene opplevde bivirkninger under studieperioden (92,1 % og 72,5 % for henholdsvis cannabidiol og placebo). Flere pasienter i cannabidiolgruppene opplevde alvorlige bivirkninger (22,8 %) enn i placebogruppene (7,5 %). I ITT-populasjonen var det ett dødsfall i løpet av studieperiodene, men det ble ikke ansett å være behandlingsrelatert. Tolv av 114 pasienter (10,5 %) i cannabidiolgruppene og ingen pasienter i placebogruppene seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger. Somnolens (søvnlighet) var den vanligste bivirkningen i LGS-studiene, og var hyppigere forekommende i OCS enn i ITT-populasjonen. Nedsatt appetitt, diaré, pyreksi (feber), fatigue (utmattelse) og oppkast var andre relativt hyppig forekommende bivirkninger (se Tabell 33).



Tabell 32 Oppsummering av bivirkninger i LGS-studiene (GWPCARE3 og GWPCARE4). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Pooled LGS trial data	Overall (ITT)		Subgroup with clobazam	
	All CBD (N=235) n (%)	Placebo (N=161) n (%)	All CBD (N=114) n (%)	Placebo (N=80) n (%)
<b>AEs</b>	<b>207 (88.1)</b>	<b>114 (70.8)</b>	<b>105 (92.1)</b>	<b>58 (72.5)</b>
<i>Mild</i>	86 (36.6)	66 (41.0)	Data N/A	Data N/A
<i>Moderate</i>	90 (38.3)	40 (24.8)	Data N/A	Data N/A
<i>Severe</i>	31 (13.2)	8 (5.0)	Data N/A	Data N/A
<b>AEs leading to discontinuation</b>	<b>19 (8.1)</b>	<b>2 (1.2)</b>	<b>12 (10.5)</b>	<b>0</b>
<b>SAEs</b>	<b>46 (19.6)</b>	<b>12 (7.5)</b>	<b>26 (22.8)</b>	<b>6 (7.5)</b>
<b>Deaths</b>	<b>1 (0.4)*</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

\*Death attributed to acute respiratory distress syndrome and not considered to be treatment-related

AE: Adverse event, CBD: Cannabidiol, ITT: Intention to treat, N/A: Not available, SAE: Serious adverse event

Tabell 33 Utvalgte bivirkninger i LGS-studiene (GWPCARE3 og GWPCARE4). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Adverse reaction	Overall (ITT)		Subgroup with clobazam	
	All CBD (N=235) n (%)	Placebo (N=161) n (%)	All CBD (N=114) n (%)	Placebo (N=80) n (%)
Somnolence/sedation	64 (27.2)	14 (8.7)	46 (40.4)	9 (11.3)
Decreased appetite	43 (18.3)	8 (5.0)	14 (12.3)	4 (5.0)
Diarrhoea	72 (30.6)	44 (27.3)	11 (9.6)	7 (8.8)
Pyrexia	27 (11.5)	19 (11.8)	17 (14.9)	11 (13.8)
Fatigue	18 (7.7)	4 (2.5)	12 (10.5)	0
Vomiting	23 (9.8)	23 (14.3)	9 (7.9)	13 (16.3)

CBD: Cannabidiol, ITT: Intention to treat, LGS: Lennox-Gastaut syndrome

#### Bivirkninger - oppfølgingsstudien GWPCARE5 (gjelder ITT-, og ikke OCS-populasjonen):

- DS:

93,2 % av pasientene opplevde bivirkninger, med høyere forekomst hos pasienter med en cannabidioldose > 20 mg/kg/dag enn hos pasienter med en cannabidioldose ≤ 20 mg/kg/dag (98,6 % vs. 91,1 %). De fleste bivirkningene var av mild eller moderat karakter. Nitten pasienter (7,2 %) fikk

bivirkninger som førte til at pasienten avsluttet behandlingen. De hyppigst rapporterte bivirkningene var diaré, pyreksi, redusert appetitt og søvnighet. To pasienter døde i løpet av studieperioden. Begge dødsfallene skyldtes SUDEP, og ble ikke ansett for å være behandlingsrelatert.

Tabell 34 Bivirkninger hos DS pasienter i GWPCARE5. Kilde: (20).

	CBD modal dose		CBD (N = 264)
	≤20 mg/kg/d (n = 190)	>20 mg/kg/d (n = 74)	
All-causality treatment-emergent AEs, n (%)	173 (91.1)	73 (98.6)	246 (93.2)
AEs leading to withdrawal, <sup>a</sup> n (%)	17 (8.9)	2 (2.7)	19 (7.2)
Serious AEs, n (%)	57 (30.0)	20 (27.0)	77 (29.2)
AEs reported in >10% of patients, n (%)			
Diarrhea	60 (31.6)	31 (41.9)	91 (34.5)
Pyrexia	49 (25.8)	23 (31.1)	72 (27.3)
Decreased appetite	46 (24.2)	21 (28.4)	67 (25.4)
Somnolence	48 (25.3)	17 (23.0)	65 (24.6)
Nasopharyngitis	25 (13.2)	16 (21.6)	41 (15.5)
Convulsion	25 (13.2)	15 (20.3)	40 (15.2)
Vomiting	24 (12.6)	13 (17.6)	37 (14.0)
Upper respiratory tract infection	25 (13.2)	11 (14.9)	36 (13.6)
Status epilepticus	17 (8.9)	12 (16.2)	29 (11.0)
Fatigue	20 (10.5)	7 (9.5)	27 (10.2)
Serious AEs reported in >1% of patients, n (%)			
Status epilepticus	17 (8.9)	12 (16.2)	29 (11.0)
Convulsion	8 (4.2)	5 (6.8)	13 (4.9)
Pyrexia	8 (4.2)	2 (2.7)	10 (3.8)
Pneumonia	4 (2.1)	3 (4.1)	7 (2.7)
AST increased	4 (2.1)	1 (1.4)	5 (1.9)
Dehydration	3 (1.6)	1 (1.4)	4 (1.5)
Influenza	3 (1.6)	1 (1.4)	4 (1.5)
Generalized tonic-clonic seizure	3 (1.6)	1 (1.4)	4 (1.5)
Diarrhea	2 (1.1)	1 (1.4)	3 (1.1)

AE, adverse event; AST, aspartate aminotransferase; CBD, cannabidiol.

<sup>a</sup>Includes all patients with an AE listed as one of the reasons for withdrawal.

- LGS:

Flertallet (92,1 %) av pasientene opplevde bivirkninger, med høyere forekomst hos pasienter med en cannabidiol dose > 20 mg/kg/dag enn hos pasienter med en cannabidiol dose ≤ 20 mg/kg/dag (94,8 % vs. 89,6 %). De fleste bivirkningene var av mild eller moderat karakter. Trettifem pasienter (9,6 %) fikk bivirkninger som førte til at pasienten avsluttet behandlingen. De hyppigst rapporterte bivirkningene var diaré, søvnighet og tremor («convulsion»), se tabellen under. Fire pasienter døde i løpet av studieperioden. Dødsfallene ble ikke ansett å være behandlingsrelatert.

Tabell 35 Bivirkninger hos LGS pasienter i GWPCARE5. Kilde: (21).

	CBD modal dose		CBD (N = 366)
	≤20 mg/ kg/d (n = 192)	>20 mg/ kg/d (n = 174)	
All-causality AEs, n (%)	172 (89.6)	165 (94.8)	337 (92.1)
AEs leading to withdrawal, <sup>a</sup> n (%)	28 (14.6)	7 (4.0)	35 (9.6)
Serious AEs, n (%)	46 (24.0)	48 (27.6)	94 (25.7)
AEs reported in >10% of patients, n (%)			
Diarrhea	43 (22.4)	55 (31.6)	98 (26.8)
Somnolence	43 (22.4)	43 (24.7)	86 (23.5)
Convulsion	41 (21.4)	37 (21.3)	78 (21.3)
Pyrexia	26 (13.5)	43 (24.7)	69 (18.9)
Decreased appetite	40 (20.8)	25 (14.4)	65 (17.8)
Vomiting	30 (15.6)	35 (20.1)	65 (17.8)
Upper respiratory tract infection	25 (13.0)	28 (16.1)	53 (14.5)
Serious AEs reported in >1% of patients			
Status epilepticus	11 (5.7)	15 (8.6)	26 (7.1)
Convulsion	9 (4.7)	11 (6.3)	20 (5.5)
Pneumonia	3 (1.6)	6 (3.4)	9 (2.5)
AST increased	4 (2.1)	2 (1.1)	6 (1.6)
ALT increased	5 (2.6)	1 (0.6)	6 (1.6)
Pneumonia aspiration	4 (2.1)	2 (1.1)	6 (1.6)
Hepatic enzymes increased	4 (2.1)	0	4 (1.1)

AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CBD cannabidiol.

<sup>a</sup>Includes all patients with AE listed as one of the reasons for withdrawal.

**Innsendte helseøkonomiske modeller**

Kostnader for behandling av bivirkninger og tap av helserelatert livskvalitet (nyttetap) er inkludert i modellene (se kapittel 3.5.3 og 4.1.2).

Kostnadene baseres på forekomsten av bivirkninger av spesiell interesse («adverse events of special interest»). Bivirkninger av spesiell interesse er bivirkninger som antas å være assosiert med legemiddelet eller sykdommen under observasjon. Andeler av pasienter som får disse bivirkningene er hentet fra GWPCARE2 (DS) og GWPCARE3 (LGS).

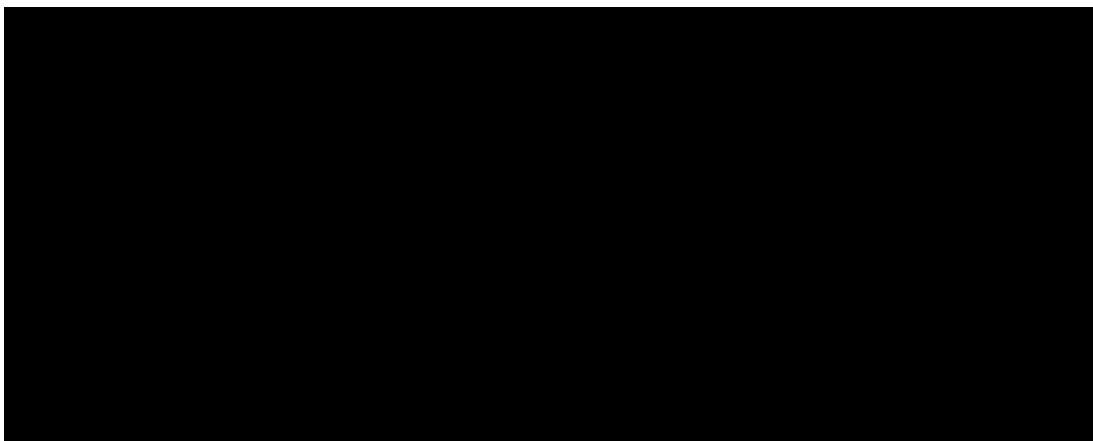
*Tabell 36 Forekomsten av bivirkninger i DS-modellen. Basert på GWPCARE2. Kilde: (innsendt dokumentasjon).*



*Tabell 37 Forekomsten av bivirkninger i LGS-modellen. Basert på GWPCARE3. Kilde: (innsendt dokumentasjon).*



Nyttetapet baseres på forekomsten av alvorlige bivirkninger av spesiell interesse («severe adverse events of special interest»). Andeler av pasienter som får disse alvorlige bivirkningene (se figuren under) er hentet fra GWPCARE2 (DS) og GWPCARE3 (LGS).



*Figur 8 Forekomst av alvorlige bivirkninger av spesiell interesse. DS-analysen til venstre. LGS-analysen til høyre.*

Begge analysene baserer forekomsten av bivirkninger av spesiell interesse for intervensjonsarmen i syklus 2-9 på forekomsten for pasienter som fikk en vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag, selv om alle andre effektdata i syklus 2-9 baseres på effektdata for pasienter som fikk en vedlikeholdsdose på 22 og 24 mg/kg/dag for henholdsvis DS og LGS pasienter.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Som man kan se av tabellene over, er det vesentlig flere bivirkninger ved behandling med cannabidiol i kombinasjon med CCM sammenlignet med CCM alene (placebo). Samlet sett var sikkerhetsprofilen til cannabidiol i oppfølgingsstudien (GWPCARE5) lik som i GWPCARE1-4.

Pasienter som fikk klobazam i tillegg til cannabidiol hadde noe hyppigere forekomst av bivirkninger enn pasienter som fikk cannabidiol i ITT-populasjonen, og særlig var somnolens en hyppigere rapportert bivirkning. Samtidig bruk av cannabidiol og klobazam øker insidensen av somnolens og sedasjon sammenlignet med placebo, og preparatomtalen beskriver at dosereduksjon av klobazam bør vurderes i disse tilfellene (13). Det finnes også en interaksjon mellom samtidig bruk av cannabidiol og valproat, hvor samtidig bruk av cannabidiol og valproat øker insidensen av forhøyede transaminaseenzymer. Dersom det oppstår en signifikant økning av transaminaser, skal dosen av cannabidiol og/eller samtidig valproat reduseres eller seponeres hos alle pasienter inntil transaminaseøkningen går tilbake (13). De helseøkonomiske modellene tar ikke hensyn til mulige nødvendige dosejusteringer av cannabidiol og/eller andre antiepileptika (dvs. kostnadsbesparelser) siden doseringene baseres på anbefalt dosering i preparatomtalene, men dosejusteringer vil trolig gjøres i klinisk praksis.

Legemiddelverket vil påpeke at forekomsten av bivirkninger i modellene er basert på forekomsten for pasienter som fikk en vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag. Siden en høyere dosering enn 10 mg/kg/dag kan forventes i norsk klinisk praksis, kan forekomsten av bivirkninger også forventes å være litt høyere. Preparatomtalen til cannabidiol beskriver en sammenheng mellom økt dosering og bivirkninger (13).

Det er usikkerhet rundt hvordan forekomsten av bivirkninger endres på lang sikt. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at CNS-relaterte bivirkninger (f.eks. somnolens og fatigue) kan antas å bli bedre etter hvert i behandlingsforløpet, men at det kan tenkes at andre bivirkninger vedvarer i større grad. Legemiddelverket vurderer at dette er et usikkerhetsmoment i de helseøkonomiske analysene.

Legemiddelverket godtar innsendt modellering av bivirkninger.

### **3.5.3 Helsenytte/helsetap**

#### **Innsendt dokumentasjon**

I studiene GWPCARE1-4 ble helsereelatert livskvalitet målt med:

- Sleep disruption score
- Epworth Sleepiness Scale
- Vineland II score
- Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) score
- Caregiver Global Impression of Change (CGIC) scale

Alle disse var eksplorative utfallsmål, bortsett fra CGIC som var et sekundært utfallsmål. GW Pharma mener at disse dataene ikke kan brukes i modellen av flere grunner. GW Pharma hevder at noen av disse spørreskjemaene ikke er validerte for pasienter med epilepsi, og at disse generelle livskvalitetsinstrumentene for epilepsi ikke har god konstruktvaliditet for alvorlige epilepsisyndromer som DS og LGS (konstruktvaliditeten uttrykker om spørreskjemaet måler det det er ment å måle). GW Pharma beskriver i tillegg at de fleste pasientene var ute av stand til å kommunisere effektivt og fylle ut spørreskjemaene siden pasientene var i hovedsak barn og unge voksne med alvorlige funksjonshemminger. GW Pharma påstår også at de sykdomsspesifikke instrumentene som ble brukt i studiene ikke kan mappes til EQ-5D. På forespørsel har Legemiddelverket fått tilsendt mer omfattende resultater av disse spørreskjemaene enn det som ble sendt inn i første dokumentasjonspakke.

GW Pharma har også utført to systematiske litteratursøk etter studier som rapporterer helsereelatert livskvalitet for pasienter med DS og LGS. Totalt ble det identifisert 9 studier og utvalgte resultater er presentert i Tabell 38-41.

Tabell 38 Identifiserte studier i GW Pharmas systematiske litteratursøk for DS og LGS.

Identifiserte studier i DS-søket	Identifiserte studier i LGS-søket
Campbell et al. (2018) rapporterer EQ-5D verdier for omsorgspersoner til barn med DS (28). Målet med denne studien var å beskrive og kvantifisere innvirkningen på omsorgspersoner av omsorg for et barn med DS.	Gallop et al. (2010) rapporterer SF-36 verdier for foreldre/omsorgspersoner til barn med LGS (29).
Elliott et al. (2018) rapporterer verdier fra Verdian et al. (2008), som rapporterer nytteverdier for LGS helsetilstander basert på en vignettstudie der TTO, VAS og EQ-5D ble besvart av den generelle befolkningen (30).	All Wales Medicines Strategy Group (2008) rapporterer verdier fra Verdian et al. (2008) (31).
Lagae et al. (2018)/Irwin et al. (2017) rapporterer EQ-5D-5L verdier for pasienter med DS. Det er foreldrene/omsorgspersonene som besvarte EQ-5D-5L på vegne av deres barn (32, 33).	Clements et al. (2013) rapporterer verdier fra Verdian et al. (2008) (34).
Strzelczyk (2018) rapporterer Kiddy-KINDL og Kid-KINDL verdier for pasienter med DS. Det er foreldrene/omsorgspersonene som besvarte Kiddy-KINDL og KID-KINDL på vegne av deres barn. Det blir også rapportert helserelatert livskvalitet til foreldre/omsorgspersoner (EQ-5D-3L og EQ-VAS) (35).	
Scottish Medicines Consortium (2017) rapporterer verdier fra Verdian et al. (2008) (36).	

Tabell 39 Livskvalitet i Lagae et al. (2018)/Irwin et al. (2017) for DS-pasienter (32, 33).

Alder	Nyttevekter basert på EQ-5D-5L (i snitt på tvers av antall anfall)
Alle pasienter	0,42
≥ 2 år	0,42
< 2 år	0,33
2-5 år	0,46
6-11 år	0,43
12-17 år	0,43
Voksne (≥ 18 år)	0,34

Tabell 40 Livskvalitet i Strzelczyk (2018) (35).

	Pasienter med DS (i snitt på tvers av antall anfall)	Den generelle befolkningen
Kiddy-KINDL (4-6 år) <sup>a</sup>	64,98	81,9
Kid-KINDL (7-17 år) <sup>a</sup>	54,75	77,01

<sup>a</sup>score blir tatt mellom 1-100.

Tabell 41 Nyttevekter i Verdian et al. (2008). Denne studien rapporterer nytteverdier for LGS helsetilstander basert på en vignettstudie der TTO, VAS og EQ-5D ble besvart av den generelle befolkningen (37).

Helsetilstand	Nyttevekter basert på vignettstudie
Anchor state (21-28 tonic-atonic (drop attack) seizures/week)	VAS: mean 0.02 TTO: mean 0.393 EQ-5D: mean 0.02
< 50% reduction	VAS: mean 0.414 TTO: mean 0.461 EQ-5D: mean 0.100
50 to 75% reduction	VAS: Mean 0.556 TTO: mean 0.605 EQ-5D: mean 0.500
> 75% reduction	VAS: mean 0.677 TTO: mean 0.699 EQ-5D: mean 0.596

GW Pharma argumenterer for at de presenterte nyttevektene fra litteraturen ikke kan brukes i de helseøkonomiske modellene fordi ingen av de identifiserte studiene rapporterte nyttevekter som passer til de helsetilstandene som er brukt i deres modeller. I de helseøkonomiske modellene er helsetilstandene avhengige av både antall anfall og antall anfallsfrie dager, mens de identifiserte studiene kun rapporterer HRQoL i forbindelse med reduksjon i antall anfall eller per aldersgruppe.

GW Pharma har derfor utført vignettstudier basert på VAS-metoden for å estimere nyttevekter til helsetilstandene i de helseøkonomiske modellene. Det er disse nyttevektene som ligger til grunn i GW Pharmas første dokumentasjonspakke til Legemiddelverket. Acaster Lloyd Consulting har senere utført nye vignettstudier basert på TTO-metoden på oppdrag fra GW Pharma. Disse nyttevektene ligger til grunn i de oppdaterte modellene GW Pharma sendte inn til Legemiddelverket i andre omgang. GW Pharma beskriver at det ble utført nye vignettstudier fordi flere europeiske HTA-myndigheter forespurte at en («choice-based») valgbasert verdsettingsmetode som TTO skulle brukes i stedet for VAS, som ikke er valgbasert.

De viktigste forskjellene mellom vignettstudiene er antall vignetter og beskrivelse av vignettene, valgt verdsettingsmetode (VAS eller TTO), og studiedeltakere, som vist i tabellen under.



Tabell 42 Kort beskrivelse av vignettstudiene.

	Vignettstudier basert på VAS fra GW Pharma	Vignettstudier basert på TTO fra Acaster Lloyd Consulting
<b>Antall vignetter og beskrivelse av vignettene</b>	<p>Det ble laget 26 vignetter (23 pasientvignetter og 3 omsorgspersonsvignetter) for DS, og 42 vignetter (39 pasientvignetter og 3 omsorgspersonsvignetter) for LGS. DS-vignettene beskriver krampeanfall, og LGS-vignettene beskriver fallanfall.</p> <p>Pasientvignettene består av forskjellige beskrivelser av antall anfall og antall anfallsfrie dager per måned for en pasient. Omsorgspersonsvignettene består av forskjellige beskrivelser av antall anfall per måned pasienten opplever, og nødvendig omsorg/tilsyn pasienten trenger.</p> <p>Vignettene ble laget basert på kliniske og demografiske egenskaper hos pasienter i GWPCARE1 (DS) og GWPCARE3-4 (LGS).</p> <p>Pasienter/omsorgspersoner ble intervjuet for å teste validiteten av vignettene.</p>	<p>Det ble laget 24 vignetter (6 pasientvignetter og 6 omsorgspersonsvignetter per sykdom). DS-vignettene beskriver i tillegg til krampeanfall også anfall som ikke er krampeanfall. LGS-vignettene beskriver både fallanfall og anfall som ikke er fallanfall.</p> <p>Pasientvignettene består av forskjellige beskrivelser av antall anfall og antall anfallsfrie dager per måned for en pasient, aspekter av det daglige livet, og psykologisk og sosial velvære.</p> <p>Omsorgspersonsvignettene består av forskjellige beskrivelser av antall anfall og antall anfallsfrie dager per måned pasienten opplever, aspekter av pasientens daglige liv, pasientens psykologisk og sosial velvære, og aspekter av ens (omsorgspersonens) egen helse og daglige liv.</p> <p>Vignettene ble laget basert på data fra et litteratursøk, og intervjuer med omsorgspersoner og kliniske eksperter.</p> <p>Omsorgspersoner og kliniske eksperter ble intervjuet for å teste validiteten av vignettene.</p>
<b>Verdsettelsesmetode og perspektiv</b>	Studiedeltakere har, basert på beskrivelsen av helsetilstandene i vignettene, besvart VAS.	Studiedeltakere har, basert på beskrivelsen av helsetilstandene i vignettene, besvart TTO. Studiedeltakere ble instruert å forestille seg å være pasienten/omsorgspersonen.
<b>Studiedeltakere</b>	<p>Pasienter med epilepsi og omsorgspersoner til pasienter med epilepsi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DS: 20 omsorgspersoner og 8 pasienter (12 studiedeltakere var omsorgsperson til en pasient med DS, ingen pasienter med DS deltok)</li> <li>• LGS: 19 omsorgspersoner og 11 pasienter (11 studiedeltakere var omsorgsperson til en pasient med LGS, 1 pasient med LGS deltok)</li> </ul>	<p>Voksne fra den generelle befolkningen i Storbritannia (N=150) og Sverige (N=50).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DS: 100 studiedeltakere.</li> <li>• LGS: 100 studiedeltakere.</li> </ul> <p>Foreldre/omsorgspersoner til et barn med epilepsi ble ekskludert for å unngå å forårsake ubehag.</p>

## Innsendte helseøkonomiske modeller

### Pasientens nyttevekter:

I modellene fra GW Pharma er det brukt nyttevekter basert på vignettstudiene. I GW Pharmas basecase modeller, har de lagt til grunn nyttevekter fra vignettstudiene basert på TTO utført av Acaster Lloyd Consulting i de ulike helsetilstandene:

Tabell 43 Livskvalitetsvekter for helsetilstandene i DS-modellen. Nyttvekter er basert på vignettstudien utført av Acaster Lloyd Consulting. Tidshorisont i vignettstudien var 1 måned..

Number of Seizures	Number of Days Without Seizures		
	≤ 18 days	> 18 - ≤ 24 days	> 24 days
Seizure-Free			
≤ 8 seizures			
>8 - ≤ 25 seizures			
> 25 seizures			

Tabell 44 Livskvalitetsvekter for helsetilstandene i LGS-modellen. Nyttvekter er basert på vignettstudien utført av Acaster Lloyd Consulting. Tidshorisont i vignettstudien var 1 måned.

Number of Seizures	Number of Days Without Seizures		
	≤ 3 days	> 3 - ≤ 15 days	> 15 days
Seizure-Free			
≤ 45 seizures			
>45 - ≤ 110 seizures			
> 110 seizures			

Ikke alle helsetilstander har en nyttevekt (cellene i grå) siden ingen pasienter i de kliniske studiene hadde en slik respons, og derfor var det ingen pasienter som befant seg i disse helsetilstandene.

Vignettstudiene utført av GW Pharma (basert på VAS) og Acaster Lloyd Consulting (basert på TTO) fører til svært forskjellige nyttevekter, med høyere nyttevekter i VAS-studiene enn TTO-studiene. GW Pharma har valgt å ikke bruke VAS-nyttvektene i sin basecase. Nyttvektene fra vignettstudiene utført av GW Pharma (VAS-studiene) vises i Appendiks 1.

### Nyttetap for pårørende/omsorgspersoner:

GW Pharma har valgt å inkludere tap av helserelatert livskvalitet (nyttetap) for omsorgspersoner basert på vignettstudiene. GW Pharma inkluderer nyttetap for 2 omsorgspersoner i sine basecase analyser, og viser effekten av et scenario med 3 omsorgspersoner i scenarioanalyser.

Det er lagt til grunn følgende nyttetap (per omsorgsperson) i de ulike helsetilstandene:

Tabell 45 Nyttetap per omsorgsperson for helsetilstandene i DS-modellen. Nyttetap er basert på vignettstudien utført av Acaster Lloyd Consulting. Tidshorisont i vignettstudien var 1 måned.

Number of Seizures	Number of Days Without Seizures		
	≤ 18 days	> 18 - ≤ 24 days	> 24 days
Seizure-Free			
≤ 8 seizures			
>8 - ≤ 25 seizures			
> 25 seizures			

Tabell 46 Nyttetap per omsorgsperson for helsetilstandene i LGS-modellen. Nyttetap er basert på vignettstudien utført av Acaster Lloyd Consulting. Tidshorisont i vignettstudien var 1 måned.

Number of Seizures	Number of Days Without Seizures		
	≤ 3 days	> 3 - ≤ 15 days	> 15 days
Seizure-Free			
≤ 45 seizures			
>45 - ≤ 110 seizures			
> 110 seizures			

Nyttetapene fra vignettstudiene utført av GW Pharma (VAS-studiene) vises i Appendiks 1.

#### Bivirkninger:

Tap av helse relatert livskvalitet (nyttetap) knyttet til alvorlige bivirkninger av spesiell interesse («severe adverse events of special interest») har blitt inkludert. Andeler av pasienter som får disse bivirkningene er illustrert i Figur 8. Et nyttetap på -0,12 per bivirkning, basert på de Kinderen et al. (38), og er lagt inn som en engangshendelse i modellenes første syklus.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

##### Pasientens nyttevekter:

DS og LGS anses å ha stor innvirkning på pasientens helse relaterte livskvalitet. DS og LGS er tilstander preget av alvorlig, terapieresistent epilepsi. Pasientene er født friske, men utvikler etter hvert hyppige epileptiske anfall med forsinket psykomotorisk utvikling, motoriske problemer og ulike tilleggsvansker. For en del pasienter er bildet også preget av hyppige status epilepticus som medfører sykehusinnleggelse. De fleste med DS og LGS vil ha en utviklingshemming i voksen alder, og alle vil ha vansker med å leve selvstendig. Pasientene har et stort og ofte livslangt behov for omsorg. Anfallene har stor innvirkning på pasientens livskvalitet ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med.

Instrumentene som ble brukt i GWPCARE-studiene kan ikke brukes i helseøkonomiske analyser siden det ikke finnes konverteringsalgoritmer i litteraturen. Ofte er heller ikke instrumentene validert i en barnepopulasjon. Selv om Legemiddelverket foretrekker pasientrapportert helse relatert livskvalitet, vurderer Legemiddelverket at det er vanskelig å få slike malinger for den aktuelle pasientpopulasjonen. Pasientene var i hovedsak barn og unge voksne som var ute av stand til å kommunisere effektivt og fylle

ut spørreskjemaer. Det er også utfordringer knyttet til at omsorgspersoner rapporterer livskvaliteten på vegne av pasienten. Kommunikasjonsvansker hos pasientene kan gjøre proxy-rapportering vanskelig, og hvordan helse påvirker barns daglige aktiviteter kan oppfattes forskjellige av barn og voksne, og kan variere sterkt mellom ulike aldre. Det er fortsatt uenighet i litteraturen om pårørende over- eller underestimer pasienters livskvalitet (39).

Legemiddelverket mener at det er en styrke at GW Pharma har utført litteratursøk. I de identifiserte studiene ble ikke helserelatert livskvalitet rapportert av pasientene selv, noe som Legemiddelverket er kritisk til (se avsnitt over). Helsetilstandene i de identifiserte studiene var dessuten bare basert på reduksjon i antall anfall, og ikke på antall anfallsfrie dager i tillegg. Legemiddelverket er enig i at nyttevektene fra litteraturen ikke passer optimalt til helsetilstandene i de helseøkonomiske modellene, slik modellen er laget. Det er imidlertid viktig å påpeke at det er GW Pharma som har bygget modellene slik, og at de kunne ha bygget modeller som er mindre komplisert, og som ikke tar hensyn til antall anfallsfrie dager i tillegg. Med den innsendte dokumentasjonen er det ikke klart om det å ta hensyn til både antall anfall og antall anfallsfrie dager fører til viss dobbelttelling eller ikke. Videre er det sjeldent at livskvalitetsmålingene passer optimalt til helsestadiene i Markov-modeller.

Legemiddelverket mener at det generelt er meget stor usikkerhet knyttet til nyttevekter som er basert på vignettstudier. Vignettstudier er ofte lite standardiserte og det finnes sjelden eksterne kilder å validere mot. Videre er vignettstudier ofte påvirket av bias, som for eksempel «focusing bias» (40). «Focusing bias» oppstår når personer som blir bedt om å vurdere livskvalitet for pasienter med DS og LGS, fokuserer sin vurdering på pasientens anfallsrelaterte livskvalitet og kan derfor underestimere deres generelle livskvaliteten. Det finnes imidlertid flere aspekter som bør spille inn i en helhetlig vurdering av pasienters helserelatert livskvalitet slik som vanlige aktiviteter og mobilitet.

Legemiddelverket vurderer, i likhet med de andre HTA-myndighetene, at et valgbasert verdsettingsmetode som TTO foretrekkes over VAS, som ikke er valgbasert. I tillegg er det i en rapport av NICE sin «Decision Support Unit» anbefalt å la personer fra den generelle befolkningen vurdere de hypotetiske helsetilstandene i en vignettstudie i stedet for pasienter. Dette anses å gi best overensstemmelse med måten EQ-5D (som er Legemiddelverkets foretrukne instrument) samles inn på (41).

Legemiddelverket er imidlertid bekymret for at nyttevektene fra vignettstudiene, spesielt TTO-studiene som er brukt i GW Pharmas basecase modeller, synes å være svært lave, og mangler «face validity». Dette gjelder særlig de mest alvorlige helsetilstandene. Noen av nyttevektene for de mest alvorlige tilstandene for LGS har verdier på under 0 (med TTO). Det betyr at personer i den generelle befolkningen har vurdert at disse helsetilstandene i gjennomsnitt oppleves som verre enn å være død, målt med TTO. Legemiddelverket vurderer at mer detaljerte beskrivelser av helsestadiene i TTO-studiene enn i VAS-studiene kan ha vært en medvirkende årsak til at TTO-studiene førte til lavere livskvalitet. Legemiddelverket vurderer også at LGS ikke er en mer alvorlig sykdom enn DS, basert på uttalelser fra kliniske eksperter. Resultatene av TTO-studiene indikerer derimot at LGS har enn større innvirkning på

helse relatert livskvalitet enn DS, noe Legemiddelverket anser for å ikke være klinisk plausibelt. At DS pasienter som opplever >25 krampeanfoll og har >24 anfallsfrie dager per måned har dårligere helse relatert livskvalitet enn pasienter med likt antall krampeanfoll og færre anfallsfrie dager anses også som usannsynlig.

I tillegg til at nyttevektene mangler «face validity», er nyttevektene fra vignettstudiene også svært forskjellig fra livskvalitetsmålinger på tilsvarende pasientpopulasjoner fra andre studier. Ingen av de 9 studiene funnet i litteratursøkene rapporterte en tilsvarende lav livskvalitet ved alvorlig DS og LGS, og nyttevektene er altså ikke i tråd med resultatene fra andre relevante studier. Det er spesielt nyttevektene i de mest alvorlige helsetilstandene som er mye lavere enn rapportert livskvalitet i de identifiserte studiene fra litteratursøkene. Videre er det TTO-nyttevektene som samsvarer dårligst med nyttevektene i litteraturen. VAS-nyttevektene, som er høyere enn TTO-nyttevektene, samsvarer bedre, men som sagt er nyttevektene i de mest alvorlige helsetilstandene lavere enn det som er observert i tilsvarende pasientpopulasjoner. Legemiddelverket vil påpeke at de identifiserte studiene i litteraturen ikke er optimale da det er foreldrene som besvarte instrumentene på vegne av deres barn eller nyttevektene baseres på en vignettstudie (noe som medfører stor usikkerhet som beskrevet over).

Legemiddelverket vurderer at nyttevektene i de helseøkonomiske modellene er forbundet med svært høy usikkerhet. Mangel på pasientrapportert livskvalitetsdata fra de kliniske studiene, og vignettstudiene medfører store svakheter. Det er forskjellige studier med vidt forskjellige resultater, og valg av studie (VAS eller TTO) har stor innvirkning på de helseøkonomiske modellenes resultater, spesielt for LGS. IKER avtar med cirka 160 000 NOK for LGS når TTO-studien ligger til grunn sammenlignet med VAS-studien. Legemiddelverket er bekymret for at nyttevektene fra vignettstudiene, spesielt TTO-studiene, synes å være svært lave. Legemiddelverket vurderer at det ikke er mulig å konkludere med hvilke nyttevekter som er mest plausible for pasientgruppene, men mener TTO-nyttevektene i de mest alvorlige helsetilstandene er for lave og dermed usannsynlige. Vi vurderer det heller ikke som sannsynlig at bedre (dvs. pasientrapportert) helse relatert livskvalitetsdata vil være tilgjengelig i framtiden. *Legemiddelverket velger derfor å presentere resultater i eksplorative analyser der ulike kilder for nyttevekter legges til grunn.* Vi har valgt følgende kilder:

- VAS vignettstudie fra GW Pharma.
- Verdian et al. (2008), som rapporterer nytteverdier for LGS helsetilstander basert på en vignettstudie (37).

Nyttevektene fra Verdian et al. (2008) ble valgt da denne studien var den eneste studien i GW Pharmas litteratursøket som rapporterte nytteverdier for forskjellige helsetilstander som er basert på anfallsfrekvens. Vi vil videre påpeke at nyttevektene er av stor betydning for resultatet da fordelene (nytte) med behandling med cannabidiol i kombinasjon med CCM sammenlignet med CCM alene kun er basert på økt helse relatert livskvalitet (som et resultat av redusert anfallsfrekvens) og ikke økt overlevelse i tillegg.

### Nyttetap for pårørende/omsorgspersoner:

I firmaets analyser var antall omsorgspersoner og nyttetap for omsorgspersoner blant de 3 parameterne som har størst effekt på modellresultatet i begge analysene. Legemiddelverket vurderer at nyttetapet har blitt overestimert, og at det i tillegg er utfordringer knyttet til hvordan nyttetap for omsorgspersoner er lagt inn i modellene. Diskusjonen under tar utgangspunkt i nyttetap basert på vignettstudiene der Acaster Lloyd Consulting har brukt TTO som verdsettingsmetode.

Nyttetapet for pårørende deler flere av de samme svakhetene som beskrevet over, og innsendt dokumentasjon angående nyttetap for pårørende anses av Legemiddelverket som svak og svært usikker. Omsorgspersonsvignettene beskrev mer generiske domener av helse (f.eks. gange, personlig stell og smerte/ubehag) i lite grad, og i stedet bare fokuserte på angst, depresjon og sosiale aspekter («focusing effects»). Påvirkningen på livskvalitet kan derfor ha blitt overestimert siden viktige aspekter av egen helse som ikke påvirkes av å være omsorgsperson til et barn med alvorlig epilepsi ikke ble tatt med i vurderingen.

I GW Pharmas analyser taper to omsorgspersoner til en pasient med LGS til sammen cirka 17 kvalitetsjusterte leveår (dvs. 17 år med perfekt helse) ved en tidshorisont på 90 år. Dette store totale nyttetapet kan dels bli forklart av at omsorgspersoner opplever like stort nyttetap for hver syklus pasienten er i live (så også når pasienten er voksen). Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med vil de aller fleste voksne med DS og LGS bo i omsorgsboliger. Til tross for at det fortsatt vil være en stor belastning å være foreldre eller nær pårørende til en pasient med en alvorlig sykdom, er det sannsynlig at omsorgspersoner vil få mer avlastning når det gjelder daglig oppfølging og omsorg enn i en situasjon hvor barnet fortsatt bor hjemme. Dette kan forventes å gjenspeiles i nyttetapet til pårørende. Legemiddelverket mener dermed at størrelsen på nyttetapene (nyttetapsverdiene) virker urealistisk høye. Nyttetapet for omsorgspersoner er for noen helsetilstander cirka 6 ganger større enn nyttetapet pasienter selv opplever ved bivirkninger. Legemiddelverket mener at nyttetapsverdiene kan være høye på grunn av metodiske årsaker.

Legemiddelverket mener også at modellene ikke tar hensyn til at omsorgspersoner deler omsorg for pasienten med hverandre. I modellene er det slik at hver ekstra omsorgsperson opplever et like stort nyttetap. Dette innebærer at et scenario med 2 omsorgspersoner har dobbelt så stor nyttetap enn et scenario med 1 omsorgsperson. Legemiddelverket vurderer at denne tilnærmingen fører til en overestimert av nyttetapet. Legemiddelverket mener at det er mer plausibelt at omsorgspersoner selv opplever mindre nyttetap i en situasjon hvor man deler byrden med andre omsorgspersoner. Prioriteringsmeldingen «Meld. St. 34; verdier i pasientens helsetjeneste. Melding om prioritering» (42) beskriver at Norheim-utvalget skrev følgende om helsegevinster for andre (enn pasienten) i prioriteringssammenheng: «*Selv om slike helsegevinster i utgangspunktet er relevante, mener utvalget at deres innflytelse på prioriteringer bør begrenses dersom det å ta hensyn til dem vil gi opphav til*

*urettferdige fordelingsvirkninger. Blant annet bør beregningen av helsegevinster for pårørende justeres slik at prioriteringen av pasienter eller pasientgrupper ikke avhenger av antall pårørende.»*

På bakgrunn av alt nevnt ovenfor, velger Legemiddelverket å ekskludere nyttetap for pårørende i de helseøkonomiske analysene. Legemiddelverket vil påpeke at det i utgangspunktet stilles de samme kravene til dokumentasjon av endringer i de pårørendes livskvalitet som for pasientene, og mener at disse kravene ikke er oppfylt. Inkludering/ekskludering av nyttetap for pårørende har svært stor innvirkning på resultatene, og Legemiddelverket mener det ikke kan inkluderes med innsendte datagrunnlag.

Legemiddelverket vil likevel understreke at DS og LGS er alvorlige diagnoser som kan medføre en stor belastning på pasientenes omsorgspersoner, både med tanke på ansvar og daglig omsorg når barnet bor hjemme, men også usikkerhet og bekymring knyttet til pasientens anfall og utvikling. Siden det kan være en betydelig gevinst i helserelatert livskvalitet for nærmeste omsorgspersoner til pasienter som opplever vesentlig færre anfall, mener Legemiddelverket at dette bør tas hensyn til i en totalvurdering av tiltaket. Legemiddelverket illustrerer i en scenarioranalyse effekten av å inkludere nyttetap for 1 pårørende.

#### Bivirkninger:

Nyttetapet knyttet til bivirkninger har liten betydning for utfallet av analysene, og er derfor ikke vurdert inngående. I modellene er det mulig å legge inn nyttetap i de første 9 syklusene, og Legemiddelverket gjør dette i egne analyser siden behandlingskostnader ved bivirkninger inkluderes i 9 sykluser. Dette betyr at den samme forekomsten av bivirkninger (se Figur 8) blir brukt i nyttetapsberegningene for hver av disse 9 syklusene (så forekomsten blir ikke fordelt utover 9 sykluser).

#### Oppsummering:

Nyttevektene og nyttetapet er av svært stor betydning for resultatet da nytten av behandling med cannabidiol i kombinasjon med CCM sammenlignet med CCM alene, bare påvirkes av økt helserelatert livskvalitet (dvs. det modelleres ingen forskjeller i overlevelse mellom armene). Legemiddelverket mener derfor at det er en stor ulempe at livskvalitetsvektene og nyttetapet er forbundet med særlig høy usikkerhet. Livskvalitetsdata fra de kliniske studiene kan ikke brukes, nyttevektene fra litteraturen passer ikke optimalt til helsetilstandene på grunn av måten GW Pharma har laget modellene på, og vignettstudiene har store svakheter. Legemiddelverket vurderer det ikke som sannsynlig at bedre (dvs. pasientrapportert) livskvalitetsdata vil være tilgjengelig i framtiden. Videre mener vi at det ikke er mulig å konkludere med hvilke nyttevekter som er mest plausible for pasientgruppene, men at TTO-nyttevektene i de mest alvorlige helsetilstandene er for lave og dermed usannsynlige.

Legemiddelverket velger også å ekskludere nyttetap for pårørende i de helseøkonomiske analysene. Legemiddelverket vil påpeke at det i utgangspunktet stilles de samme kravene til dokumentasjon av endringer i de pårørendes helserelatert livskvalitet som for pasientene, og mener at disse kravene ikke er oppfylt. Siden det kan være en betydelig gevinst i helserelatert livskvalitet for nærmeste omsorgspersoner

til pasienter som opplever vesentlig færre anfall, mener Legemiddelverket at dette bør tas hensyn til i en totalvurdering av tiltaket.

Legemiddelverket har på grunn av usikkerhetene knyttet til nyttevektene ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad-per-QALY som vi vurderer mest sannsynlig, og har presentert resultater i eksplorative analyser der ulike kilder for nyttevekter legges til grunn (se kap. 4.2.2). Vi har valgt følgende kilder:

- VAS vignettstudie fra GW Pharma.
- Verdian et al. (2008), som rapporterer nytteverdier for LGS helsetilstander basert på en vignettstudie (37).



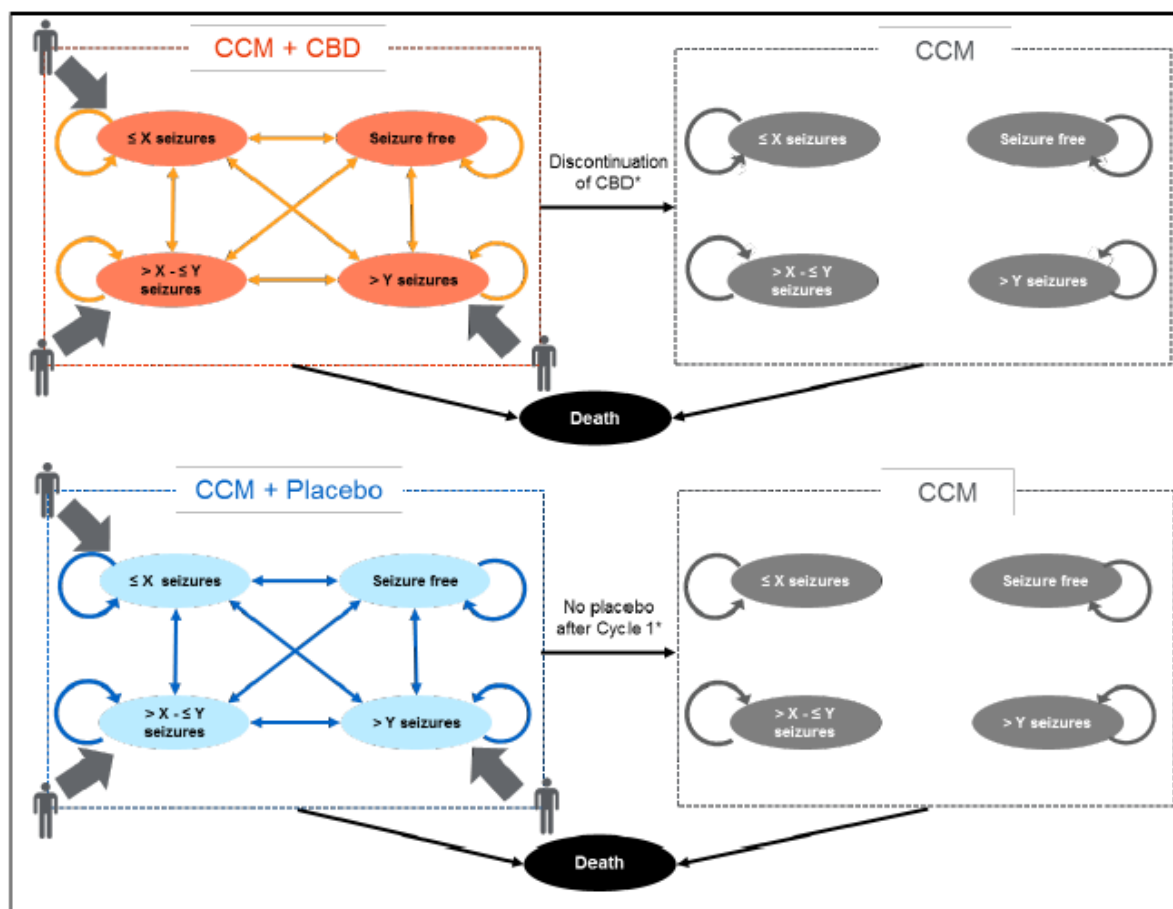
## 4 ØKONOMISK ANALYSE

GW Pharma har sendt inn to helseøkonomiske analyser; én for hver sykdom. I begge analysene sammenlignes cannabidiol + CCM med CCM alene. CCM representerer dagens standard behandling, og er beskrevet i kapittel 3.3. Analysene er kostnad-per-QALY-analyser. DS-analysen inkluderer kostnader og nytte knyttet til antall krampeanfall, mens LGS-analysen inkluderer kostnader og nytte knyttet til antall fallanfall.

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelser

Begge analysene er basert på en modell med samme Markov-struktur (se Figur 9). Modellene består av 10 gjensidig ekskluderende helsetilstander, som gjenspeiler antall anfall og anfallsfrie dager per 28 dager, og død.



Abbreviations: CBD: cannabidiol; CCM; current clinical management

\*Revert to baseline seizure frequency rates

Figur 9 Modellstruktur for DS og LGS.

Både effektdata og intervallene for krampeanfall (DS) og fallanfall (LGS) som inngår i de helseøkonomiske analysene er annerledes for DS og LGS. Intervallene ble bestemt før det ble klart at cannabidiol skulle tas i kombinasjon med klobazam. Ettersom GW Pharma antar at forbedringer i pasientens livskvalitet er avhengig av både antall anfall, og antall anfallsfrie dager per syklus, ble helsetilstandene som vist i figuren over (bortsett fra «død» og «ingen anfall») delt opp i tre underkategorier:

Tabell 47 Helsetilstander i de helseøkonomiske analysene for DS og LGS. Antall anfall, og anfallsfrie dager per 28 dager.

DS		LGS	
Ingen krampeanfall	Ingen krampeanfall	Ingen fallanfall	Ingen fallanfall
≤ 8 krampeanfall	≤ 18 krampeanfallsfrie dager	≤ 45 fallanfall	≤ 3 fallanfallsfrie dager
	> 18 - ≤ 24 krampeanfallsfrie dager		> 3 - ≤ 15 fallanfall-frie-dager
	> 24 krampeanfallsfrie dager		> 15 fallanfallsfrie dager
> 8 - ≤ 25 krampeanfall	≤ 18 krampeanfallsfrie dager	> 45 - ≤ 110 fallanfall	≤ 3 fallanfallsfrie dager
	> 18 - ≤ 24 krampeanfallsfrie dager		> 3 - ≤ 15 fallanfall-frie-dager
	> 24 krampeanfallsfrie dager		> 15 fallanfallsfrie dager
> 25 krampeanfall	≤ 18 krampeanfallsfrie dager	> 110 fallanfall	≤ 3 fallanfallsfrie dager
	> 18 - ≤ 24 krampeanfallsfrie dager		> 3 - ≤ 15 fallanfall-frie-dager
	> 24 krampeanfallsfrie dager		> 15 fallanfallsfrie dager
Død	Død	Død	Død

Pasienter starter i modellene i én av de ulike helsetilstandene nevnt overfor. Ingen startet i helsetilstandene «død» eller «ingen anfall» siden ingen pasienter var anfallsfri ved baseline i GWPCARE-studiene. Fordelingen av pasienter mellom de ulike helsetilstandene ved baseline er vist i kapittel 3.1 og 3.2. Pasientene må oppholde seg i en av de 10 helsetilstandene til enhver tid, og på slutten av hver modellsyklus kan pasientene enten forbli i samme stadium eller forflytte seg til et annet stadium. Dette gjelder ikke død som er et absorberende stadium (dvs. det er ikke mulig å forlate stadiet).

Pasienter får enten behandling med cannabidiol + CCM eller bare CCM. Hver syklus kan pasientene som får cannabidiol + CCM enten fortsette behandlingen, seponere behandlingen eller dø. Når pasientene fortsetter behandlingen, kan de forflytte seg til en annen helsetilstand med en annen anfallsfrekvens eller forbli i samme helsetilstand. Etter syklus 9 (27 måneder) vil pasientene som får behandling forbli i den samme helsetilstanden inntil de seponerer behandlingen eller dør (dvs. etter syklus 9 er behandlingseffekten vedvarende og konstant). Når pasientene seponerer cannabidiolbehandling vil de fortsette med bare CCM behandling, og fordele seg over de forskjellige helsetilstandene basert på

fordelingen etter syklus 1 i CCM-armen. Deretter forflytter de seg ikke til de dør. Det er altså antatt at pasienter som har seponert cannabidiolbehandlingen har den samme anfallsfrekvensen som observert i CCM-armen etter syklus 1 gjennom hele livet.

Hver syklus kan pasientene som får bare CCM behandling enten fortsette behandlingen eller dø (å seponere CCM behandling var ikke mulig). CCM-pasientene kan bare forflytte seg til en annen helsetilstand med en annen anfallsfrekvens i modellens første syklus. Deretter forblir disse pasientene i den samme helsetilstanden til de dør (dvs. at behandlingseffekten er vedvarende og konstant og pasientene vil ikke endre anfallsfrekvens).

Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand, og aldersgruppe (< 12 år og ≥ 12 år), og summeres per behandlingsarm for en tidshorison på 90 år, i begge modellene. Modellene har en sykluslengde på 3 måneder, og størrelsen på populasjonen i starten av hver syklus brukes til å beregne kostnadene, samt nytten målt i QALYs.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket mener at modellene er lite transparente siden mesteparten av modellene var programmert i Excel Visual Basic for Applications (VBA). En modell som ikke består hovedsakelig av VBA-koder ville vært mye mer transparent, og det ville gjøre valideringen av modellen enklere. Siden modellene har en relativ enkel Markov-struktur er det heller ikke nødvendig å komplisere den tekniske modelleringen slik. GW Pharma har imidlertid vært meget hjelpsomme og besvart spørsmål Legemiddelverket hadde rundt modellimplementering. Legemiddelverket har gjort noen validitetstester, og modellene responderer som forventet når viktige parametere blir endret.

Legemiddelverket vil påpeke at anfallsintervallene ble bestemt før det ble klart at cannabidiol skulle tas i kombinasjon med klobazam, og at det er uklart om den statistiske styrken som eksisterte da terskelverdiene ble definert, forblir.

Legemiddelverket ville ha foretrukket at både antall vunne QALYs og LYs (leveår) hadde blitt presentert. Videre gjør underkategoriene (antall anfallsfrie dager) modellene ekstra komplisert, og at det blir vanskelig å sammenligne modellene med andre alvorlige epilepsimodeller i litteraturen. Samtidig var cannabidiol assosiert med en økning i antall anfallsfrie dager i behandlingsperioden, noe som kan være av betydning for pasienten og pårørende, men med den innsendte dokumentasjonen er det ikke klart om det å ta hensyn til både antall anfall og antall anfallsfrie dager fører til viss dobbelttelling eller ikke.

Legemiddelverket godtar de innsendte modellene.

#### **4.1.1 Analyseperspektiv**

Begge de helseøkonomiske analysene er gjort i et utvidet helsetjenesteperspektiv. Virkninger på pårørendes helserelaterte livskvalitet har blitt inkludert. Modellene har en tidshorison på 90 år, og en sykluslengde på 3 måneder. Både kostnader og nytte diskonteres med 4 % årlig.

### Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet følger Legemiddelverkets retningslinjer (43). Legemiddelverket velger å ikke inkludere virkninger på pårørendes helse relaterte livskvalitet (se kap. 3.5.3).

Legemiddelverket har undersøkt antall udiskonterte leveår (LYs) som blir generert i komparatorarmene ved forskjellige tidshorisonter. Ved en tidshorison på 90 år, samsvarer prognosen (antall LYs) best med prognosen pasienter har med dagens standardbehandling. Svenske data indikerer en gjennomsnittlig forventet levealder for pasienter med LGS på cirka 50 år med dagens behandling (44). Legemiddelverket godtar tidshorisontene på 90 år. IKER endres ikke nevneverdig med kortere tidshorison ned til en tidshorison på 40 år.

Legemiddelverkets retningslinjer beskriver at diskonteringsraten i år 40-74 etter at tiltaket planlegges innført skal være 3 % per år, og fra og med år 75 skal den være 2 % per år (43). Måten modellene er bygget opp gjør det tidskrevende å legge inn flere diskonteringsrater (parametere), og Legemiddelverket vurderer at det ikke er hensiktsmessig for verken Legemiddelverket eller GW Pharma å bruke tid på dette. Utelatelsen forventes ikke til å påvirke IKER i noe særlig grad, jf. diskusjon om tidshorison over.

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

- Legemiddelkostnader

##### Innsendte modeller

Legemiddelprisene i firmaets basecase er hentet fra Legemiddelverkets nettsider (45), og er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten mva. Kostnaden for cannabidiol er 12 436 NOK (maks. AUP uten mva.) per 100 ml flaske med 10 000 mg cannabidiol. Kostnaden for CCM er basert på fordelingene av antiepileptika som observert i GWPCARE1-2 (DS) og GWPCARE3-4 (LGS) (se kapittel 3.1 og 3.2).

Klobazam, som skal gis sammen med cannabidiol, er ikke markedsført i Norge, men leger kan søke om godkjenning fritak. GW Pharma har derfor lagt den danske prisen til grunn, som er 178 NOK (maks. AUP uten mva.) per pakning (10 mg tablett, 50 stk.).

Doseringer er i henhold til anbefalt dosering i preparatomtalene. Cannabidiol-doseringen er basert på en vedlikeholdsdose á 10 mg/kg/dag. GW Pharma tar i beregningene av legemiddelkostnadene utgangspunkt i median kroppsvekt ved baseline, som observert i GWPCARE-studiene. Legemiddelkostnadene for cannabidiol presenteres i tabellen under.

Tabell 48 Legemiddelkostnader (NOK) for behandling med cannabidiol. Priser er basert på maksimal AUP uten mva.

Kostnad per pakning	Kostnad per mg	Antall mg/kg/dag	Alder (år)	Median kroppsvekt (kg)		Kostnad per dag		Kostnad per syklus		Kostnad per år	
				DS	LGS	DS	LGS	DS	LGS	DS	LGS
12 436	1,24	10	2-5	■	■	■	■	■	■	■	■
			6-11	■	■	■	■	■	■	■	■
			12-17	■	■	■	■	■	■	■	■
			18-55	■	■	■	■	■	■	■	■

Det har ikke blitt inkludert administrasjonskostnader siden alle inkluderte legemidler administreres oralt. Kostnader knyttet til overvåking av behandling er like for begge behandlingsarmene ifølge GW Pharma, og disse kostnadene har derfor ikke blitt inkludert i analysene heller.

### Legemiddelverkets vurdering

På forespørsel fra Legemiddelverket ettersendte GW Pharma gjennomsnittlig kroppsvekt ved baseline til de forskjellige aldersgruppene i GWPCARE-studiene:

Tabell 49 Gjennomsnittlig kroppsvekt ved baseline i GWPCARE1-4. Kilde: (ettersendt dokumentasjon).

Alder (år)	Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)	
	DS	LGS
2-5	■	■
6-11	■	■
12-17	■	■
18-55	■	■

Legemiddelverket vurderer at gjennomsnittskostnader er mer relevant for en beslutningstaker enn mediankostnader, og baserer derfor legemiddelkostnadene på gjennomsnittlig kroppsvekt per aldersgruppe i sine egne analyser. Siden median kroppsvekt for alle aldersgrupper i GWPCARE-studiene var lavere enn gjennomsnittlig kroppsvekt ville bruk av medianvekter også ha ført til en underestimert dosering og kostnadene for cannabidiol. Med en dosering på 10 mg/kg/dag øker IKER med cirka 26 000 NOK og 18 000 NOK for henholdsvis DS og LGS.

Legemiddelverket er ikke enig i at kostnader knyttet til overvåking av behandling er like for begge behandlingsarmene. Ifølge kliniske eksperter vi har vært i kontakt med vil det være nødvendig med flere laboratorieprøver for pasienter som bruker cannabidiol enn for de som ikke gjør det. Legemiddelverket mener imidlertid at en inkludering av overvåkingskostnader ville ha liten innvirkning på resultatet av analysene, noe som støttes av klinikere som sier at disse pasientgruppene trenger tett oppfølging uansett.

Siden klobazam ikke har en fastsatt maksimalpris i Norge, kan prisen i Norge være høyere. Kostnadene og budsjettkonsekvensene som er presentert i denne rapporten baseres på den danske prisen for klobazam, og kan være høyere i Norge.

- **Kostnader knyttet til helsestadiene**

**Innsendte modeller**

Årlig ressursbruk knyttet til forbruket av helsetjenester i de ulike stadiene er antatt å være lik mellom begge behandlingsarmene, og er basert på uttalelser fra engelske og svenske kliniske eksperter. Ressursbruken er imidlertid avhengig av helsetilstand, alder og sykdom, som vist i tabellen under. For sykehusinnleggelser knyttet til anfall og status epilepticus antas det en varighet på tre døgn for pasienter < 12 år, og ett døgn for pasienter  $\geq$  12 år. Dessuten antas det at 95 % av pasientene blir innlagt på en generell avdeling, og 5 % av pasientene på intensivavdelingen, som er mer kostbart enn innleggelse på generell avdeling. Enhetskostnader er presentert i Tabell 51.

Tabell 50 Årlig ressursbruk per helsetilstand, alder og sykdom. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

DS		<12 years	≥12 years	LGS		<12 years	≥12 years
<b>Visit Costs</b>							
Nurse Visit	Seizure-Free	2	0	Seizure-Free	2	0	
	≤ 8 seizures	6	0	≤ 45 seizures	4	0	
	> 8 - ≤ 25 seizures	12	0	>45 - ≤ 110 seizures	8	3	
	> 25 seizures	18	0	> 110 seizures	12	3	
Paediatric Epileptologist (<12 years) / Neurologist (≥12 years) Visit	Seizure-Free	2	1	Seizure-Free	2	1	
	≤ 8 seizures	4	1-2 (1.5)	≤ 45 seizures	4	1-2 (1.5)	
	> 8 - ≤ 25 seizures	8	2	>45 - ≤ 110 seizures	8	2	
	> 25 seizures	12	2	> 110 seizures	12	2	
Emergency department	Seizure-Free	0	0	Seizure-Free	0	0	
	≤ 8 seizures	6	0	≤ 45 seizures	3	2	
	> 8 - ≤ 25 seizures	12	0	>45 - ≤ 110 seizures	5	2	
	> 25 seizures	24	0	> 110 seizures	5	2	
<b>Hospitalisation</b>							
Hospitalisation	Seizure-Free	0	0	Seizure-Free	0	0	
	≤ 8 seizures	3	0	≤ 45 seizures	1	0	
	> 8 - ≤ 25 seizures	6	0	>45 - ≤ 110 seizures	1.25	1.5	
	> 25 seizures	12	1	> 110 seizures	2	1.5	
Personal assistance (h/wk). Adults only	Seizure-Free	-	5	Seizure-Free	0%	5	
	≤ 8 seizures	-	10	≤ 45 seizures	0%	10	
	> 8 - ≤ 25 seizures	-	15	>45 - ≤ 110 seizures	0%	15	
	> 25 seizures	-	20	> 110 seizures	0%	20	
<b>Disease Management - Rescue Medication</b>							
Rescue Medication by intake	Seizure-Free	0	0	Seizure-Free	0	0	
	≤ 8 seizures	12	10	≤ 45 seizures	2	10	
	> 8 - ≤ 25 seizures	24	20	>45 - ≤ 110 seizures	5	20	
	> 25 seizures	48	40	> 110 seizures	8	40	

Nurse visit: konsultasjon hos sykepleier. Paediatric epileptologist/neurologist visit: konsultasjon hos spesialist. Emergency department: besøk hos legevakt uten overnatting. Hospitalisation: sykehusinnleggelse knyttet til anfall og status epilepticus. Personal assistance: hjemmesykepleie. Rescue medication by intake: bruk av akuttmedisin ved anfall.

Tabell 51 Enhetskostnader ved årlig ressursbruk per helsetilstand, alder og sykdom. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	<12 years	≥12 years	Reference
<b>Visit Costs</b>			
Nurse Visit	178	178	Assumed simple contact (1kd: Enkel pasientkontakt). Tariff multiplied by two to account for overhead cost (SLV, 2018). Normaltariffen
Paediatric Epileptologist (<12 years) / Neurologist (≥12 years) Visit	2,382	2,382	Helsedirektoratet (2019). DRG 901b: Poliklinisk konsultasjon vedrørende epilepsi og andre krampetilstander. DRG 0.052
Paediatrician Visit	2,382	N/A	Assumed same as neurologist visit
Emergency department	7,604	7,604	Helsedirektoratet (2019). 980H ØH-relaterte muskel- og skjeletttilstander uten overnatting. DRG 0.166
<b>Hospitalisation Costs (per day)</b>			
Hospitalisation in general ward	5,863	5,671	Helsedirektoratet (2019). DRG 26. Krammer og hodepine 0-17 år. DRG 0.896, LOS: 7 days and DRG 25. Krammer og hodepine >17 år u/bk. DRG 0.619, LOS: 5 days, respectively. Cost per day calculated as DRG tariff divided by LOS.
Hospitalisation in ICU	12,325	12,325	Helsedirektoratet DRG. 483b Invasiv sirkulasjonsstøtte. DRG 13.453; LOS:50. Cost per day calculated as DRG tariff divided by LOS.
<b>Personal assistance</b>			
Personal assistance per hour	0	457.90	Assumed cost of nurse (not specialist) based on the SLV Unit Cost Database (Enhetskostnadsdatabase): 437 NOK in 2017. Inflated to 2019 using CPI (Statistics Norway 2020)
<b>Disease Management - Rescue Medication</b>			
Cost of Rescue Medication by intake (Rescue medication consists of buccal midazolam - given to all patients across all ages)	228	228	Estimated. Assumed average dose of 7.5 mg (Buccolam SPC). Legemiddelverket.no (2020)
Abbreviations: CPI, Consumer Price Index; ICU, Intensive Care Unit; LOS, length of stay			

Nurse visit: konsultasjon hos sykepleier. Paediatric epileptologist/neurologist visit: konsultasjon hos spesialist. Emergency department: besøk hos legevakt uten overnatting. Hospitalisation: sykehusinnleggelse knyttet til anfall og status epilepticus. Personal assistance: hjemmesykepleie. Rescue medication by intake: bruk av akuttmedisin ved anfall.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at ressursbruk knyttet til oppfølging av pasientene er like i begge behandlingsarmene, samt at pasienter < 12 år følges oftere opp hos legen enn pasienter ≥ 12 år, basert på uttalelser fra kliniske eksperter. Klinikerne bekrefter også at bruk av helsetjenester relatert til oppfølging, hospitalisering og akuttbehandling («rescue medication») er høyere hos pasienter med høyere anfallsfrekvens enn hos pasienter som har lavere anfallsfrekvens.



Legemiddelverket mener at det er sannsynlig at kostnadene knyttet til personlig assistanse (hjemmesykepleie) har blitt underestimert i de helseøkonomiske modellene. GW Pharma har ikke inkludert kostnader knyttet til personlig assistanse for pasienter < 12 år, men ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, har disse familiene et stort behov for daglig hjelp og avlastning. Dette støttes også av Strzelczyk et al. (46, 47). Legemiddelverket er imidlertid usikker på hvor mye hjelp disse familiene får fra det offentlige helsevesenet. Videre finnes det heller ingen bevis på et redusert behov for personlig assistanse ved færre epileptiske anfall. Siden ressursbruk knyttet til personlig assistanse forventes å være like i begge behandlingsarmene, ville en inkludering av disse kostnadene ikke påvirke resultatet i de helseøkonomiske analysene.

Klinikerne mente også at de fleste voksne pasienter vil bo i omsorgsboliger. Legemiddelverket vurderer at det er store kostnader knyttet til dette, som kan delvis ha blitt fanget opp av kostnader knyttet til personlig assistanse i modellene. På grunn av mangel på data har Legemiddelverket ikke gjort noen endringer angående dette.

Legemiddelverket oppdaterer noen av enhetskostnadene i tråd med Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (47), og gjør følgende endringer:

- Enhetskostnaden for en sykepleierkonsultasjon endres fra 178 NOK til 466 NOK
- Enhetskostnaden for ett liggedøgn på en generell avdeling endres fra 5 863 NOK til 17 854 NOK
- Enhetskostnaden for ett intensivdøgn endres fra 12 325 NOK til 50 000 NOK
- **Kostnader ved behandling av bivirkninger**

#### **Innsendte modeller**

Det er inkludert kostnader til behandling av bivirkninger basert på forekomsten av bivirkninger av spesiell interesse («adverse events of special interest»). Hvordan bivirkningene forholder seg til behandlingsregime gjengis i Tabell 36 og Tabell 37. Kostnaden ved behandling er satt til 178 NOK per bivirkning per syklus, basert på kostnaden for en sykepleierkonsultasjon. Det antas at forekomsten av bivirkninger vil være lav etter noen måneder med behandling, og derfor inkluderes behandlingskostnader ved bivirkninger kun i syklus 1 til 9 i modellene.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Kostnadene relatert til behandling av bivirkninger har liten betydning for utfallet av analysene, og er derfor ikke vurdert inngående. For å samsvare med den oppdaterte enhetskostnadsdatabasen endrer Legemiddelverket enhetskostnaden for en sykepleierkonsultasjon fra 178 NOK til 466 NOK, som beskrevet over.

- **Kostnader ved livets slutfase**

### Innsendte modeller

Det er inkludert kostnader forbundet med ikke-SUDEP. Det antas at pasienter som opplever ikke-SUDEP besøker legevakten og blir innlagt på intensivavdeling i 7 døgn før de dør. Tabellen under viser ressursbruk og enhetskostnader ved dødsfall på grunn av epilepsi i begge modellene.

Tabell 52 Ressursbruk og enhetskostnader ved SUDEP og ikke-SUDEP, i begge modellene. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

	<12 years		≥12 years		Reference
	Resource use	Cost	Resource use	Cost	
SUDEP	None		None		
Non-SUDEP	1 visit to the ED	7,604	1 visit to the ED	7,604	Helsedirektoratet (2019). 980H ØH-relaterte muskel- og skjelettilstander uten overnatting. DRG 0.166
	7 days in ICU	86,275 (7×12325)	7 days in ICU	86,275 (7×12325)	Helsedirektoratet DRG. 483b Invasiv sirkulasjonsstøtte. DRG 13.453; LOS:50

Abbreviation: ED, Emergency Department; ICU, Intensive Care Unit; SUDEP, Sudden unexpected death in epilepsy.

*SUDEP: sudden unexpected death in epilepsy; plutselig, uventet epilepsirelatert død. Ikke-SUDEP: non-sudden unexpected death in epilepsy (caused by injury, drowning, or other known causes); en ikke-plutselig, uventet epilepsirelatert død.*

### Legemiddelverkets vurdering

Enhetskostnaden for ett intensivdøgn endres fra 12 325 NOK til 50 000 NOK, som beskrevet over. Kostnadene knyttet til livets slutfase har ingen effekt på IKER, så lenge risikoen for ikke-SUDEP er like i alle helsetilstandene og mellom behandlingsarmene, og ressursbruk er derfor ikke vurdert inngående. Se kapittel 3.5 for vurderingen av risikoen for SUDEP og ikke-SUDEP.

- **Oppsummering**

Legemiddelverket godtar de fleste kostnadsestimatene, men har gjort følgende endringer i tråd med vurderingene over:

- Legemiddelkostnadene baseres på gjennomsnittlig kroppsvekt per aldersgruppe i stedet for median kroppsvekt per aldersgruppe
- Enhetskostnaden for en sykepleierkonsultasjon endres fra 178 NOK til 466 NOK
- Enhetskostnaden for ett liggedøgn på en generell avdeling endres fra 5 863 NOK til 17 854 NOK
- Enhetskostnaden for ett intensivdøgn endres fra 12 325 NOK til 50 000 NOK

## 4.2 RESULTATER

GW Pharma har sendt inn oppdaterte analyser mens metodevurderingen pågikk. Det er disse oppdaterte analysene som presenteres under. Forskjellen mellom firmaets første innsendte modeller og de oppdaterte modellene er at de sistnevnte baserer nyttevekter på de nye vignettstudiene. I DS-analysen endret IKER seg fra 397 783 NOK til 322 810 NOK. I LGS-analysen var innvirkningen større: IKER endret seg

fra 343 129 NOK til 180 471 NOK. Resultatene av de første innsendte modellene vises i Appendiks 2: Modellens resultater ved GW Pharmas første innsendelse til Legemiddelverket.

#### 4.2.1 Firmaets basecaseanalyser

Resultater fra GW Pharmas basecase modeller er vist i tabellene under. Analysene er med dagens maksimalpris (maksimal AUP) for legemidlene.

*Tabell 53 Kostnad (NOK) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY). DS-analysen. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.*

<b>Resultater for Dravet syndrom - GW Pharma basecase (TTO nyttevekter)</b>			
	<b>Cannabidiol + CCM</b>	<b>CCM</b>	<b>Differanse</b>
Totale kostnader	5 641 510	5 301 666	339 844
QALYs (pasient)	10,03	9,58	0,45
Nyttetap for omsorgspersoner (i QALYs)	-5,43	-6,03	0,60
Totale QALYs	4,60	3,55	1,05
Merkostnad per vunnet QALY	322 810		

*Tabell 54 Kostnad (NOK) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY). LGS-analysen. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.*

<b>Resultater for Lennox-Gastaut syndrom - GW Pharma basecase (TTO nyttevekter)</b>			
	<b>Cannabidiol + CCM</b>	<b>CCM</b>	<b>Differanse</b>
Totale kostnader	5 774 447	5 342 679	431 768
QALYs (pasient)	3,38	2,48	0,90
Nyttetap for omsorgspersoner (i QALYs)	-15,62	-17,11	1,49
Totale QALYs	-12,24	-14,63	2,39
Merkostnad per vunnet QALY	180 471		

#### 4.2.2 Legemiddelverkets eksplorative analyser

*Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyser.*

*Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vi vurderer mest sannsynlig. Legemiddelverket har valgt å presentere resultater fra eksplorative analyser heller enn å ikke presentere resultater. Begrepet «eksplorativ analyse» brukes til å fremheve høyere usikkerhet i resultatene enn det som vanligvis aksepteres. Dette er analyser av mer undersøkende art, der en ser på hva resultatene blir med foreliggende forutsetninger. Legemiddelverket understreker at resultatene må tolkes med varsomhet. Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger samt estimerte budsjettkonsekvenser må også anses som eksplorative analyser og tolkes med tilsvarende varsomhet.*

*På grunn av særskilt høy usikkerhet i de eksplorative analysene mener Legemiddelverket at resultatene i denne metodevurderingen må tolkes i nær sammenhengen med hvordan Meld. St. 34 (prioriteringsmeldingen) omtaler at skjønnsmessige vurderinger skal inngå i totalvurderingen av et tiltak. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet.*

Basert på Legemiddelverkets vurdering av den innsendte dokumentasjonen, har Legemiddelverket endret noen forutsetninger og parametere i eksplorative analyser. Legemiddelverket vurderer at det ikke er mulig å konkludere med hvilke nyttevekter som er mest plausible for pasientgruppene, og presenterer derfor resultater der ulike kilder for nyttevekter legges til grunn. Det presenteres altså flere eksplorative analyser for henholdsvis DS og LGS. Felles for alle de eksplorative analysene med ulike kilder for nyttevekter er at Legemiddelverket har gjort noen endringer i forutsetninger i GW Pharmas base case analyser, som vist i tabellen under. Tabellen viser også hvordan endringene påvirker merkostnad per vunnet QALY (IKER).

Tabell 55 Endringer i forutsetninger i Legemiddelverkets eksplorative analyser for DS og LGS.

Forutsetning	GW Pharma – base case DS og LGS	SLV – eksplorative analyser DS og LGS	Begrunnelse	Endring i IKER (NOK) – DS	Endring i IKER (NOK) – LGS
Nyttetap for pårørende	Nyttetap inkluderes for 2 pårørende	Nyttetap ekskluderes	Kapittel 3.5.3	Høyere IKER + 426 000	Høyere IKER + 297 000
Nyttetap knyttet til bivirkninger	Inkluderes i 1 syklus	Inkluderes i 9 sykluser	Kapittel 3.5.3	Høyere IKER + 900	Høyere IKER + 300

Legemiddel- kostnader	Legemiddel- kostnader baseres på median kroppsvekt	Legemiddel- kostnader baseres på gjennomsnittlig kroppsvekt	Kapittel 4.1.2	Høyere IKER + 26 000	Høyere IKER + 18 000
Stoppregel cannabidiol	Første stopptidspunkt etter 6 måneder	Første stopptidspunkt etter 3 måneder	Kapittel 3.5.1	Høyere IKER + 13 000	Høyere IKER + 6 000
Enhetskostnad sykepleier- konsultasjon	178 NOK	466 NOK	Kapittel 4.1.2	Lavere IKER - 160	Lavere IKER - 120
Enhetskostnad liggedøgn på generell avdeling	5 863 NOK	17 854 NOK	Kapittel 4.1.2	Lavere IKER - 78 000	Lavere IKER - 6 000
Enhetskostnad intensivdøgn	12 325 NOK	50 000 NOK	Kapittel 4.1.2	Lavere IKER - 13 000	Lavere IKER - 1 000

Resultater fra Legemiddelverkets eksplorative analyser er presentert i tabellene under. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP, uten mva.

Tabell 56 Kostnad (NOK) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY). DS-analysen. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

<b>Dravet syndrom – SLV eksplorative analyser</b>			
<b>1. Eksplorativ analyse med VAS nyttevekter</b>			
	<b>Cannabidiol + CCM</b>	<b>CCM</b>	<b>Differanse</b>
Totale kostnader	6 370 184	6 092 566	277 618
QALYs (pasient)	9,12	8,71	0,42
Nyttetap for omsorgspersoner (i QALYs)	-0,00	-0,00	0,00
Totale QALYs	9,12	8,71	0,42
Merkostnad per vunnet QALY	666 095		
<b>2. Eksplorativ analyse med nyttevekter fra Verdian et al. (2008)*</b>			
	<b>Cannabidiol + CCM</b>	<b>CCM</b>	<b>Differanse</b>
Totale kostnader	6 370 184	6 092 566	277 618
QALYs (pasient)	9,75	9,48	0,27
Nyttetap for omsorgspersoner (i QALYs)	-0,00	-0,00	0,00
Totale QALYs	9,75	9,48	0,27
Merkostnad per vunnet QALY	1 041 585		

\*Nyttevektene fra Verdian et al. (2008) tar ikke hensyn til antall anfallsfrie dager. Brukte nyttevekter: seizure-free = 0,699; ≤ 8 seizures = 0,605; > 8 - ≤ 25 seizures = 0,461; og > 25 seizures = 0,393.

Tabell 57 Kostnad (NOK) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY). LGS-analysen. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

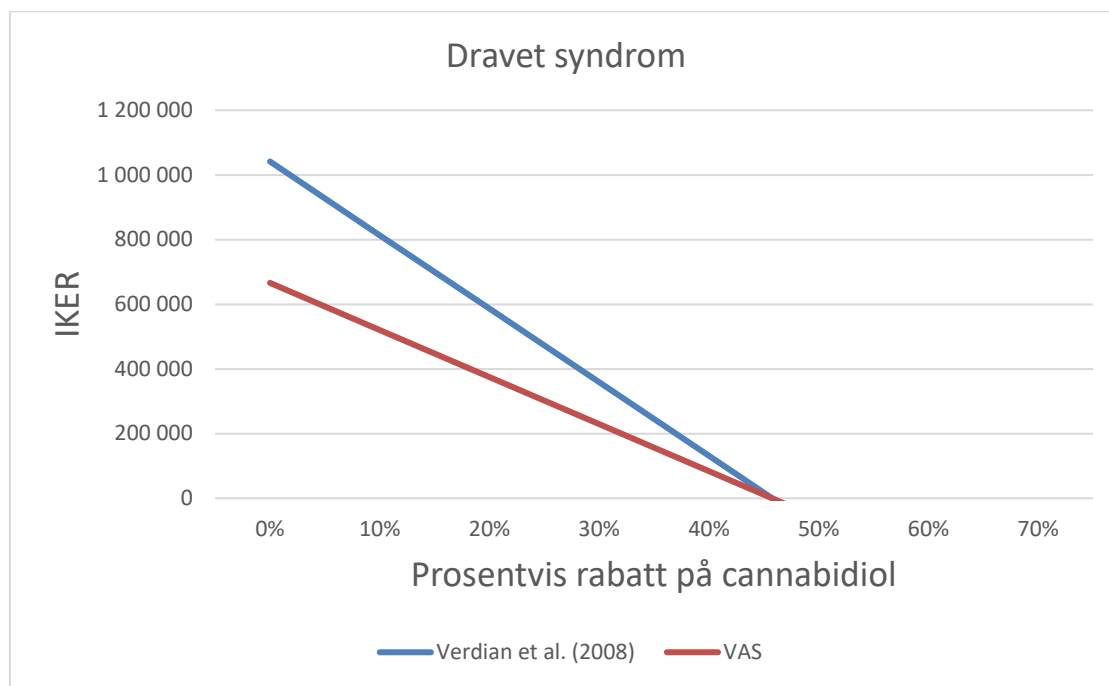
<b>Lennox-Gastaut syndrom – SLV eksplorative analyser</b>			
<b>1. Eksplorativ analyse med VAS nyttevekter</b>			
	<b>Cannabidiol + CCM</b>	<b>CCM</b>	<b>Differanse</b>
Totale kostnader	6 026 548	5 599 475	427 072
QALYs (pasient)	7,20	6,75	0,45
Nyttetap for omsorgspersoner (i QALYs)	-0,00	-0,00	0,00
Totale QALYs	7,20	6,75	0,45
Merkostnad per vunnet QALY	943 523		
<b>2. Eksplorativ analyse med nyttevekter fra Verdian et al. (2008)*</b>			
	<b>Cannabidiol + CCM</b>	<b>CCM</b>	<b>Differanse</b>
Totale kostnader	6 026 548	5 599 475	427 072
QALYs (pasient)	9,06	8,80	0,26
Nyttetap for omsorgspersoner (i QALYs)	-0,00	-0,00	0,00
Totale QALYs	9,06	8,80	0,26
Merkostnad per vunnet QALY	1 648 068		

\* Nyttvektene fra Verdian et al. (2008) tar ikke hensyn til antall anfallsfrie dager. Brukte nyttevekter: seizure-free = 0,699; ≤ 45 seizures = 0,605; > 45 - ≤ 110 seizures = 0,461; og > 110 seizures = 0,393.

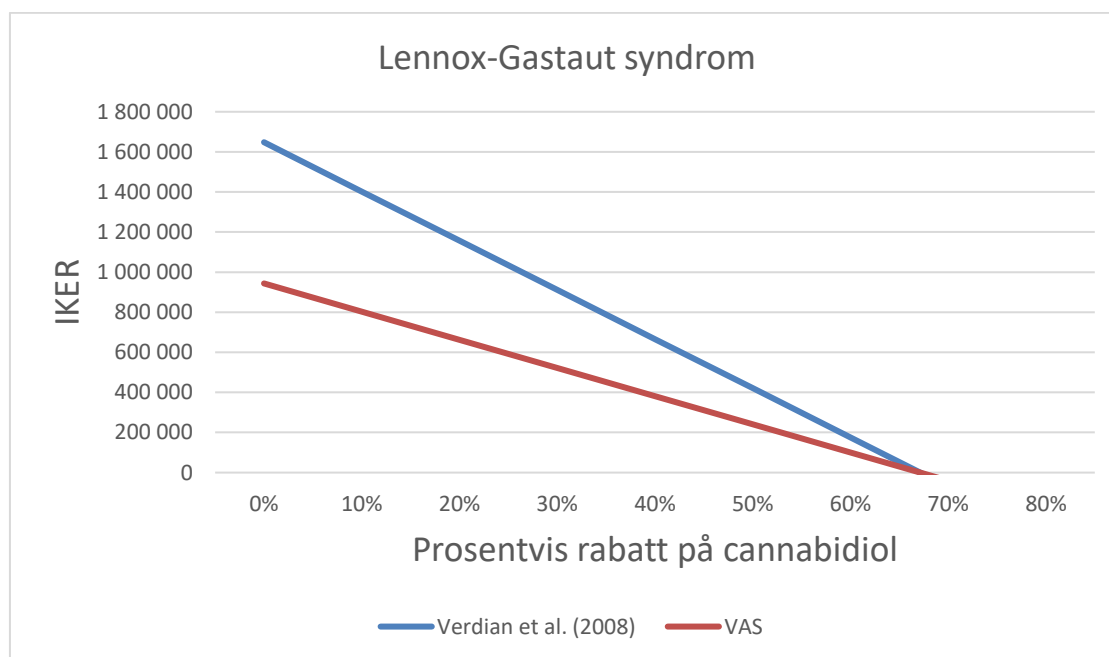
### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

#### Sensitivitetsanalyser

Legemiddelverket har gjort analyser med forskjellige nivå av legemiddelprisen for cannabidiol for å illustrere hvilken effekt prisen på cannabidiol har på kostnad per vunnet QALY. Resultatene av disse analysene vises i figurene under.



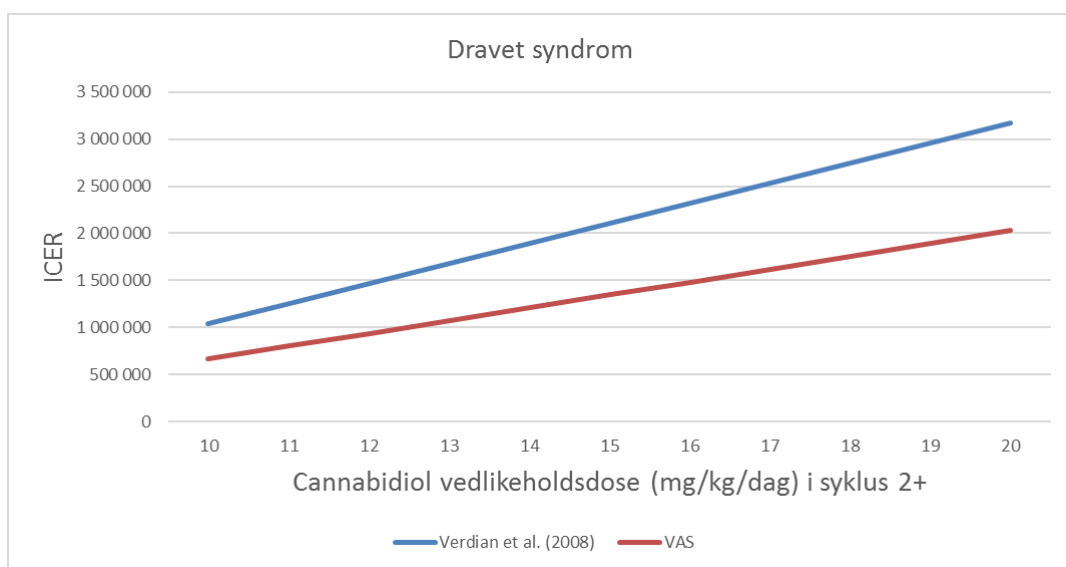
Figur 10 IKER ved forskjellige nivå av legemiddelpris på cannabidiol fra Legemiddelverkets eksplorative analyser for DS (basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen).



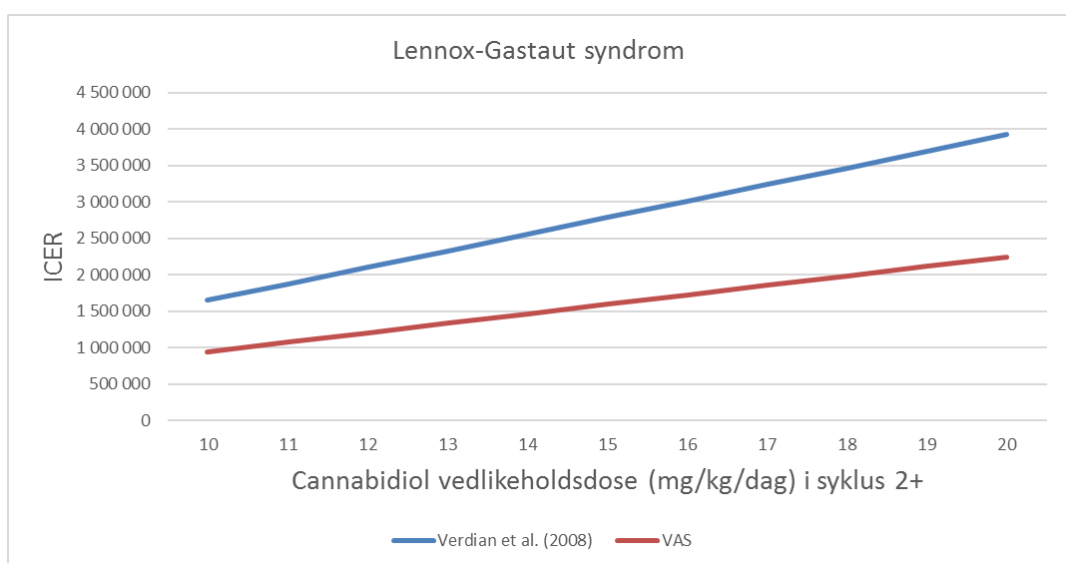
Figur 11 IKER ved forskjellige nivå av legemiddelpris på cannabidiol fra Legemiddelverkets eksplorative analyser for LGS (basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen).



Til slutt har Legemiddelverket gjort analyser med forskjellige nivå av cannabidiol vedlikeholdsdose for å illustrere hvilken effekt dosering av cannabidiol har på IKER. Resultatene av disse analysene vises i figurene under.



Figur 12 IKER ved forskjellige cannabidiol vedlikeholdsdoser (mg/kg/dag) i syklus 2+ fra Legemiddelverkets eksplorative analyser for DS (basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen).



Figur 13 IKER ved forskjellige cannabidiol vedlikeholdsdoser (mg/kg/dag) i syklus 2+ fra Legemiddelverkets eksplorative analyser for LGS (basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen).

Både pris og doseringen av cannabidiol er av stor betydning for resultatet i de helseøkonomiske analysene, som vist i figurene over. For hver ekstra mg cannabidiol, øker IKER med mellom 136 000 – 213 000 NOK for pasienter med DS og mellom 130 000 – 227 000 NOK for pasienter med LGS. Cannabidioldoseringen vil være mellom 10 – 20 mg/kg/dag, og Legemiddelverket forventer at den ligger nærmere 10 mg/kg/dag enn 20 mg/kg/dag, men påpeker at dette er et stort usikkerhetsmoment i analysene. Basert på tilgjengelige studier og ekspertuttalelser, anser TLV (Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket) det som rimelig å forvente en gjennomsnittlig vedlikeholdsdose på 12 mg/kg/dag (44).

### Scenarioanalyser

Legemiddelverket mener det er stor usikkerhet knyttet til flere av parameterne i analysene, og har med utgangspunkt i de eksplorative analysene gjort en rekke scenarioanalyser. Vi ønsker med disse å illustrere noe av denne usikkerheten.

- **Nyttetap for pårørende:**

Tabell 58 Scenarioanalyse nyttetap for pårørende på Legemiddelverkets eksplorative analyser – Dravet syndrom.

Dravet syndrom	IKER i scenarioanalyse med VAS nyttevekter (+/- endring fra Legemiddelverkets eksplorative analyse)	IKER i scenarioanalyse med nyttevekter fra Verdian et al. (2008) (+/- endring fra Legemiddelverkets eksplorative analyse)
Ekskludert (Legemiddelverkets eksplorative analyser)	666 095	1 041 585
Inkludert for 1 pårørende/omsorgsperson	450 744 (- 215 000)	596 181 (- 445 000)

Tabell 59 Scenarioanalyse nyttetap for pårørende på Legemiddelverkets eksplorative analyser – Lennox-Gastaut syndrom.

Lennox-Gastaut syndrom	IKER i scenarioanalyse med VAS nyttevekter (+/- endring fra Legemiddelverkets eksplorative analyse)	IKER i scenarioanalyse med nyttevekter fra Verdian et al. (2008) (+/- endring fra Legemiddelverkets eksplorative analyse)
Ekskludert (Legemiddelverkets eksplorative analyser)	943 523	1 648 068
Inkludert for 1 pårørende/omsorgsperson	538 893 (- 405 000)	712 978 (- 935 000)

Legemiddelverket vurderer at innsendt dokumentasjon angående nyttetap for pårørende er svak og svært usikker, og at nyttetapet for pårørende har blitt overestimert (se kap. 3.5.3). Vi ønsker likevel å belyse at en inkludering av nyttetap for pårørende fører til en lavere IKER, men vi er usikre på størrelsesordenen. Siden det kan være en betydelig gevinst i helserelatert livskvalitet for nærmeste omsorgspersoner til

pasienter som opplever vesentlig færre anfall, mener Legemiddelverket at dette bør tas hensyn til i en totalvurdering av tiltaket.

- **Stoppregel cannabidiol:**

Tabell 60 Scenarioanalyse stoppregel cannabidiol på Legemiddelverkets eksplorative analyser – Dravet syndrom.

Dravet syndrom	IKER i scenarioanalyse med VAS nyttevekter (+/- endring fra Legemiddelverkets eksplorative analyse)	IKER i scenarioanalyse med nyttevekter fra Verdian et al. (2008) (+/- endring fra Legemiddelverkets eksplorative analyse)
Stopp ved 3 måneder, 1 år og 2 år etter behandlingsstart (Legemiddelverkets eksplorative analyser)	<b>666 095</b>	<b>1 041 585</b>
Ingen stoppregel	882 736 (+ 217 000)	1 404 248 (+ 363 000)
Stopp ved 6 måneder, 1 år og 2 år etter behandlingsstart	628 264 (- 38 000)	982 121 (- 59 000)
Stopp etter 1 og 2 år etter behandlingsstart	632 738 (- 33 000)	988 607 (- 53 000)

Tabell 61 Scenarioanalyse stoppregel cannabidiol på Legemiddelverkets eksplorative analyser – Lennox-Gastaut syndrom.

Lennox-Gastaut syndrom	IKER i scenarioanalyse med VAS nyttevekter (+/- endring fra Legemiddelverkets eksplorative analyse)	IKER i scenarioanalyse med nyttevekter fra Verdian et al. (2008) (+/- endring fra Legemiddelverkets eksplorative analyse)
Stopp ved 3 måneder, 1 år og 2 år etter behandlingsstart (Legemiddelverkets eksplorative analyser)	<b>943 523</b>	<b>1 648 068</b>
Ingen stoppregel	1 000 185 (+ 57 000)	1 802 408 (+ 154 000)
Stopp ved 6 måneder, 1 år og 2 år etter behandlingsstart	912 475 (- 31 000)	1 594 037 (- 54 000)
Stopp etter 1 og 2 år etter behandlingsstart	896 611 (- 47 000)	1 565 636 (- 82 000)

Det er usikkert om det vil bli innført en stoppregel i norsk klinisk praksis som får pasienter til å seponere behandlingen med cannabidiol når de ikke opplever god nok behandlingseffekt basert på et fast stoppkriterium (se kap. 3.5.1). Legemiddelverket vil påpeke at den store innvirkningen av det å ha ingen stoppregel på IKER er delvis forårsaket av at nyttetapet for pårørende har blitt ekskludert i våre eksplorative analyser. I firmaets LGS basecase analyse hadde stoppregelen liten effekt på IKER, mens det i

firmaets DS basecase analyse ble observert enn større innvirkning på modellens resultat (+ 100 000 NOK) når stoppregelen ekskluderes.

- **Behandlingseffekt cannabidiol:**

Tabell 62 Scenarioanalyse behandlingseffekt cannabidiol på Legemiddelverkets eksplorative analyser – Dravet syndrom.

Dravet syndrom	IKER i scenarioanalyse med VAS nyttevekter (+/- endring fra Legemiddelverkets eksplorative analyse)	IKER i scenarioanalyse med nyttevekter fra Verdian et al. (2008) (+/- endring fra Legemiddelverkets eksplorative analyse)
Konstant, vedvarende behandlingseffekt av cannabidiol etter 27 måneder (Legemiddelverkets eksplorative analyser)	666 095	1 041 585
Ingen behandlingseffekt av cannabidiol etter 27 måneder (for å illustrere redusert behandlingseffekt over tid)	1 592 100 (+ 926 000)	2 623 254 (+ 1 582 000)

Tabell 63 Scenarioanalyse behandlingseffekt cannabidiol på Legemiddelverkets eksplorative analyser – Lennox-Gastaut syndrom.

Lennox-Gastaut syndrom	IKER i scenarioanalyse med VAS nyttevekter (+/- endring fra Legemiddelverkets eksplorative analyse)	IKER i scenarioanalyse med nyttevekter fra Verdian et al. (2008) (+/- endring fra Legemiddelverkets eksplorative analyse)
Konstant, vedvarende behandlingseffekt av cannabidiol etter 27 måneder (Legemiddelverkets eksplorative analyser)	943 523	1 648 068
Ingen behandlingseffekt av cannabidiol etter 27 måneder (for å illustrere redusert behandlingseffekt over tid)	2 208 048 (+ 1 265 000)	3 770 795 (+ 2 123 000)

Firmaets helseøkonomiske analyser antar at pasienter som får cannabidiolbehandling opplever en konstant, vedvarende behandlingseffekt fra syklus 9 og utover inntil de seponerer behandlingen med cannabidiol eller dør (se kap. 3.5.1 for mer informasjon). Legemiddelverket har med disse scenarioanalysene prøvd å vise effekten av redusert behandlingseffekt over tid, noe som er vanlig hos andre antiepileptika. Måten modellene er laget på gjør det ikke mulig å utforske effekten av at alle pasienter seponerer behandling med cannabidiol (på grunn av for dårlig effekt) på et visst tidspunkt etter

syklus 9 i modellene (f.eks. etter 10 år). Legemiddelverket har valgt å ikke be GW Pharma om oppdaterte modellene. Det ble dermed nødvendig å implementere 100 % behandlingseponering i syklus 10, selv om oppdaterte resultater fra GWPCARE5 t.o.m. uke 168, som ble sendt inn som støtteinformasjon, viser at en del av pasientene fortsatt får cannabidiolbehandling på dette tidspunktet. Dette scenarioet kan derfor anses som ekstremt eller et verstefallsscenario, men formålet med dette scenarioet er å vise at redusert behandlingseffekt av cannabidiol over tid har stor innvirkning på IKER. Vi har godtatt firmaets basecase forutsetning om konstant, vedvarende effekt etter 27 måneder, og det er viktig å påpeke at dette er et optimistisk scenario. I virkeligheten vil antakelig behandlingseffekten ligge et sted mellom scenarioene i tabellene over. Samtidig kan effekten av dagens standardbehandling være overestimert i de helseøkonomiske modellene (som beskrevet i kap. 3.5.1). Det er altså umulig å anslå hva langsiktig mereffekt av cannabidiolbehandling vil kunne bli.

#### **4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio**

Legemiddelverket vurderer at vi ikke kan beregne et hovedscenario (per sykdom) basert på innsendt dokumentasjon fordi fastsettelsen av nyttevekter er for usikker. Med utgangspunkt i innsendt dokumentasjon av GW Pharma har vi likevel beregnet eksplorative analyser for sammenligning av Epidyolex (cannabidiol) i kombinasjon med CCM og CCM. De eksplorative analysene er gjort med ulike nyttevektsett. Legemiddelverket understreker at disse analysene er svært usikre.

I Legemiddelverkets eksplorative analyser er merkostnad for behandling med Epidyolex (cannabidiol) i kombinasjon med CCM sammenlignet med CCM ved å bruke maksimalpriser (maksimal AUP uten mva.):

- Mellom 666 000 og 1 042 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pasienter med DS
- Mellom 944 000 og 1 648 000 NOK per vunnet QALY for pasienter med LGS.

Det er ulike valg av nyttevekter som gir de ulike eksplorative anslagene på IKER.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 4: Budsjettberegninger.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle DS og LGS pasienter med Epidyolex (cannabidiol) vil kunne ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 134 - 201 millioner NOK inkl. mva. i det året med størst budsjettkonsekvens, avhengig av hvilken cannabidiol vedlikeholdsdose som ligger til grunn. Den nederste grensen av intervallet representerer budsjettkonsekvensene ved en cannabidiol vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag, mens den øverste grensen av intervallet baseres på en vedlikeholdsdose på 15 mg/kg/dag.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 6 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

---

DS og LGS er sjeldne og alvorlige epilepsisyndromer som debuterer i svært tidlig alder. Tilstandene er preget av hyppige epileptiske anfall, forsinket psykomotorisk utvikling, motoriske problemer og ulike tilleggsvansker. På tross av at mange pasienter bruker flere ulike antiepileptika kan det være svært utfordrende å få anfallene under kontroll. Norske klinikere anslår at de fleste norske pasienter med DS og LGS vil forsøke behandling med cannabidiol fordi tilstandene er så behandlingsresistente at pasienter til slutt har forsøkt alle andre muligheter. Det medisinske behovet for effektive behandlingsalternativer er dermed stort. Cannabidiol har andre foreslåtte virkningsmekanismer enn andre tilgjengelige antiepileptika, noe som kan være gunstig for noen pasienter når det gjelder behandlingseffekt og bivirkninger.

DS og LGS er forbundet med økt sykkelighet og dødelighet, og plutselig epilepsirelatert død er en vanlig dødsårsak i ung alder. I tillegg til hyppige epileptiske anfall som kan starte når som helst på døgnet, medfører tilstandene ulik grad av kognitiv og atferdsmessig funksjonsnedsettelse. De fleste pasienter med DS og LGS vil ha en utviklingshemming i voksen alder, og pasientene har et stort og ofte livslangt behov for omsorg. For omsorgspersoner til barn med DS eller LGS kan omsorg for barnet medføre en stor arbeidsbyrde og belastning.

Legemiddelverket har på grunn av usikkerhetene knyttet til nyttevektene ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad-per-QALY som vi vurderer mest sannsynlig. Vi har derfor presentert resultater i eksplorative analyser der ulike kilder for nyttevekter legges til grunn.

*Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyser.*

*Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vi vurderer mest sannsynlig. Legemiddelverket har valgt å presentere resultater fra eksplorative analyser heller enn å ikke presentere resultater. Begrepet «eksplorativ analyse» brukes til å fremheve høyere usikkerhet i resultatene enn det som vanligvis aksepteres. Dette er analyser av mer undersøkende art, der en ser på hva resultatene blir med foreliggende forutsetninger. Legemiddelverket understreker at resultatene må tolkes med varsomhet. Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger samt estimerte budsjettkonsekvenser må også anses som eksplorative analyser og tolkes med tilsvarende varsomhet.*

*På grunn av særskilt høy usikkerhet i de eksplorative analysene mener Legemiddelverket at resultatene i denne metodevurderingen må tolkes i nær sammenheng med hvordan Meld. St. 34 (prioriteringsmeldingen) omtaler at skjønnsmessige vurderinger skal inngå i totalvurderingen av et tiltak. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet.*

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effekt og sikkerhet av cannabidiol ble undersøkt i fire randomiserte, kontrollerte studier (GWPCARE1-4). Primærutfallsmål var reduksjon i antall krampeanfoll ved DS og fallanfoll ved LGS. Dette anses som klinisk relevante utfallsmål for de to tilstandene. Resultatene viser at cannabidiol gitt sammen med CCM (som inkluderte klobazam) hadde en statistisk signifikant reduksjon av antall anfoll i studieperioden sammenliknet med placebo og CCM. Effekt på lang sikt er undersøkt i en åpen oppfølgingsstudie. Resultatene tyder på at effekten av cannabidiol opprettholdes gjennom studieperioden. En stor andel av pasientene seponerer imidlertid behandlingen over tid. Resultater ved en cut-off på 3 år viser at 43 % av DS pasientene og 33 % av LGS pasientene hadde seponert behandlingen med cannabidiol. Manglende effekt oppgis som en av de viktigste grunnene til seponering. Den langsiktige behandlingseffekten av cannabidiol er svært usikker.

DS og LGS anses å ha stor innvirkning på pasientens helse relaterte livskvalitet. Hyppige epileptiske anfoll som kan føre til forsinket psykomotorisk utvikling, motoriske problemer og ulike tilleggsvansker, har stor innvirkning på pasientens livskvalitet. Helse relatert livskvalitet ble målt i GWPCARE1-4 studiene, men kunne ikke brukes i de helseøkonomiske modellene.

Fordelene ved behandling med cannabidiol (reduisert anfollfrekvens) i de helseøkonomiske modellene påvirker først og fremst helse relatert livskvalitet og ikke overlevelse siden GW Pharma har antatt lik epilepsirelatert dødelighet mellom armene. Dette er konservativt fordi færre anfoll kan føre til lavere epilepsirelatert dødelighet hos DS og LGS pasienter ifølge kliniske eksperter. Vi forventer at antagelsen om lik epilepsirelatert dødelighet har overestimert IKER.

Legemiddelverket mener at livskvalitetsvektene er forbundet med særlig høy usikkerhet siden de er basert på en vignettstudie, er svært lave, mangler «face validity», og er svært forskjellig fra livskvalitetsmålinger på tilsvarende pasientpopulasjoner fra andre studier. Legemiddelverket vil imidlertid påpeke at de identifiserte studiene i litteraturen også har vesentlige mangler. Vi vurderer at det ikke er mulig å konkludere med hvilke nyttevekter som er mest plausible for pasientgruppene, men mener at TTO-nyttevektene i de mest alvorlige helsetilstandene er for lave og dermed usannsynlige. Legemiddelverket har derfor presentert resultater i eksplorative analyser der ulike kilder for nyttevekter legges til grunn. Det viser seg at de ulike kildene har stor innvirkning på IKER, spesielt for LGS. Vi mener det også er viktig å påpeke at selv om dokumentasjonen anses som svak og svært usikker, er det usannsynlig at bedre (dvs. pasientrapportert) helse relatert livskvalitetsdata kunne ha vært samlet inn eller vil være tilgjengelig i framtiden. Pasientene var i hovedsak barn og unge voksne som var ute av stand til å kommunisere effektivt og fylle ut spørreskjemaer, så å skaffe pasientrapportert helse relatert livskvalitet er vanskelig for denne pasientpopulasjonen.

Tap av helse relatert livskvalitet (nyttetap) for omsorgspersoner var basert på dokumentasjon som Legemiddelverket anser som svak og svært usikker. Nyttetap for pårørende ble derfor ekskludert i de helseøkonomiske analysene. Vi vil likevel understreke at DS og LGS er alvorlige diagnoser som kan



medføre en stor belastning på pasientenes omsorgspersoner, både med tanke på ansvar og daglig omsorg når barnet bor hjemme, men også usikkerhet og bekymring knyttet til pasientens anfall og utvikling. Siden det kan være en betydelig gevinst i helserelatert livskvalitet for nærmeste omsorgspersoner til pasienter som opplever vesentlig færre anfall, mener Legemiddelverket at dette bør tas hensyn til i en totalvurdering av tiltaket. En inkludering av nyttetap for pårørende vil føre til en lavere IKER.

#### Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Det er betydelige legemiddelkostnader forbundet med cannabidiol i kombinasjon med CCM sammenlignet med dagens standardbehandling (CCM).

Med listepriis for cannabidiol (maksimal AUP uten mva.) er merkostnad for legemiddel per pasient om lag 610 000 NOK og 640 000 NOK (diskontert) for henholdsvis DS og LGS hvis cannabidiol legges til CCM, og en vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag brukes. Kostnadene kan bli høyere ved høyere vedlikeholdsdoser. Det er likevel potensiale til å spare inn noen av disse kostnadene som følge av en viss reduksjon i antall anfall på grunn av cannabidiol. Lavere anfallsfrekvens medfører lavere kostnader knyttet til oppfølging, sykehusinnleggelser og akuttbehandling. I de helseøkonomiske modellene er det noen få pasienter som opplever effekten av lavere kostnader, som et resultat av lavere anfallsfrekvens, over lengre tid. Det er usikkert hvor lenge effekten av cannabidiol opprettholdes i klinisk praksis, og dette betyr at de sparte kostnadene i cannabidiol-armen kan være overestimert i de helseøkonomiske analysene. Hvis cannabidiol + CCM fører til lavere epilepsirelatert-dødelighet enn CCM gjennom redusert anfallsfrekvens, er det også potensiale til å spare inn kostnader som tilkommer ved livets slutfase.

#### Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Pasientene er født friske, men utvikler etter hvert hyppige epileptiske anfall med forsinket psykomotorisk utvikling, kognitiv svikt, motoriske problemer og ulike tilleggsversker. Anfallene har høy grad av behandlingsresistens, og en del av pasientene er også preget av hyppige status epilepticus som medfører sykehusinnleggelser. De fleste pasienter med DS og LGS vil ha en utviklingshemming i voksen alder, og pasientene har et stort og ofte livslangt behov for omsorg. Pasientene har i tillegg redusert forventet levetid sammenlignet med den øvrige befolkningen.

Legemiddelverket har beregnet absolutt prognosetap (APT) for DS pasienter som i dag behandles med CCM i eksplorative beregninger til:

- 36 - 49 QALY når VAS nyttevekter ligger til grunn
- 34 - 47 QALY når Verdian et al. (2008) nyttevekter ligger til grunn

APT for LGS pasienter som i dag behandles med CCM er:

- 37 - 52 QALY når VAS nyttevekter ligger til grunn
- 32 - 47 QALY når Verdian et al. (2008) nyttevekter ligger til grunn

APT-intervallene er et resultat av at APT har blitt beregnet for to scenarier: «i dag» og «nydiagnostiserte». Grunnen til å beregne to scenarier er at gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart

i de aktuelle norske pasientgruppene i dag er høyere enn det gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart vil være om noen år.

#### Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Den viktigste kilden til usikkerhet i de helseøkonomiske analysene er mangelen på pålitelige kilder for helserelatert livskvalitet; denne er diskutert i avsnittet *Legemiddelverket har vurdert nytte*. Videre mangler det direkte sammenlignende studiedata mellom cannabidiol i kombinasjon med CCM og CCM over lang tid, og ekstrapolering må baseres på støtteinformasjon fra en åpen oppfølgingsstudie og antagelser. Oppfølgingstiden på inntil 3 år gir dessuten få holdepunkter for å ekstrapolere i et livstidsperspektiv. Scenarioanalyser viser at redusert behandlingseffekt av cannabidiol over tid har stor innvirkning på IKER, men samtidig kan effekten av dagens standardbehandling være overestimert i de helseøkonomiske modellene. Det er altså vanskelig å si noe om den relative effekten over lang tid. Redusert behandlingseffekt av antiepileptika over tid er ikke uvanlig, noe som gjenspeiles i høyt frafall i GWPCARE5 fordi ønsket behandlingseffekt ikke ble opprettholdt.

Andre viktige usikkerhetsmomenter inkluderer cannabidioldoseringen og forventet behandlingstid i norsk klinisk praksis, som begge har stor innvirkning på ressursbruk og budsjettkonsekvensene. Det antas at dosering i norsk klinisk praksis i hovedsak vil følge preparatomtalen for cannabidiol. Her er vedlikeholdsdosen 10 mg/kg/dag, med mulighet for å øke denne til opptil 20 mg/kg/dag. I OLE-studien for cannabidiol brukte pasientene en gjennomsnittsdose på over 20 mg/kg/dag. Overførbarheten av resultatene ved bruk av en lavere dose blir dermed en kilde til usikkerhet. EMA har derimot godkjent en vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag basert på at den lavere dosen viste effekt, og i tillegg hadde en bedre sikkerhetsprofil med lavere forekomst av bivirkninger generelt, og særlig lavere forekomst av stigning i transaminaser. Legemiddelverket forventer at doseringen ligger nærmere 10 mg/kg/dag enn 20 mg/kg/dag på grunn av EMAs konklusjoner rundt inkonsistent doserespons og økt antall bivirkninger ved en høyere dose. Cannabidiolkostnadene i Legemiddelverkets eksplorative analyser er derfor mest sannsynlig underestimert. Cannabidioldosering har svært stor innvirkning på IKER: for hver ekstra mg cannabidiol, øker IKER med mellom 136 000 – 213 000 NOK for pasienter med DS og mellom 130 000 – 227 000 NOK for pasienter med LGS (se kap. 4.2.3). TLV (det svenske legemiddelverket) anser det som rimelig å forvente en gjennomsnittlig vedlikeholdsdose på 12 mg/kg/dag, basert på tilgjengelige studier og ekspertuttalelser.

Det er usikkert i hvor lang tid pasientene vil stå på behandling med cannabidiol, noe som gjør pasientestimatet usikkert, og som har stor innvirkning på budsjettkonsekvensene.

Vi har testet usikkerheten i sensitivitets- og scenarioanalyser. Usikkerhetsmomentene som beskrevet ovenfor drar IKER i hver sin retning, noe som gjør det vanskelig å anslå kostnadseffektiviteten av cannabidiol + CCM sammenlignet med dagens standard behandling.

Totalt sett er det flere usikre faktorer som kan føre til at IKER er overestimert (og i realiteten vil ligge lavere enn estimert i Legemiddelverkets eksplorative analyser), og det er flere faktorer som kan føre til at IKER er underestimert (vil ligge høyere enn estimert i Legemiddelverkets eksplorative analyser).

Faktorer som kan bidra til at IKER er overestimert:

- Nyttetap for pårørende inkluderes ikke
- Effekten av cannabidiol på dødelighet inkluderes ikke
- Vedvarende placeboeffekt gjør at effekt i komparatorarmen kan være bedre enn den ville vært i praksis. Den relative effektforskjellen mellom cannabidiol og CCM kunne i realiteten vært større.

Faktorer som kan bidra til at IKER er underestimert:

- Cannabidioldosering er satt til 10 mg/kg/dag i henhold til anbefalt vedlikeholdsdose i preparatomtalen, men på bakgrunn av individuell respons kan denne økes til 20 mg/kg/dag. Reelt kan dosering ligge mellom 10 mg/kg/dag og 20 mg/kg/dag, men det forventes at den gjennomsnittlige doseringen i norsk klinisk praksis vil være nærmere 10 enn 20 mg/kg/dag.
- Vedvarende behandlingseffekt for cannabidiol + CCM gjør at effekt i intervensjonsarmen kan være bedre enn den ville vært i praksis. Den relative effektforskjellen mellom cannabidiol og CCM kunne i realiteten vært mindre.

#### Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle DS og LGS pasienter med Epidyolex (cannabidiol) vil kunne ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 134 - 201 millioner NOK inkl. mva. i det året med størst budsjettkonsekvens, avhengig av hvilken cannabidiol vedlikeholdsdose som ligger til grunn. Den nederste grensen av intervallet representerer budsjettkonsekvensene ved en vedlikeholdsdose av cannabidiol på 10 mg/kg/dag, mens den øverste grensen av intervallet baseres på en vedlikeholdsdose på 15 mg/kg/dag.

Legemiddelverket har prøvd å ta hensyn til behandlingsseponering på grunn av redusert behandlingseffekt over tid, men det er umulig å si om Legemiddelverkets budsjettkonsekvenser i år 5 er over- eller underestimert.

Legemiddelverket vurderer at en eventuell stoppregel i klinisk praksis, som ble innført i England, Skottland og Wales, vil kunne være et tiltak for dels å kunne kontrollere legemiddelkostnadene av cannabidiol.

Statens legemiddelverk, 18-05-2021

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Marthe Sunde  
Kristie van Lieshout

## REFERANSER

---

1. Oslo Universitetssykehus; Helsedirektoratet; Norsk Epilepsiforbund. Kunnskapsbasert retningslinje om epilepsi 2019 [updated 18.02.2019. Available from: <https://www.epilepsibehandling.no/index.php>.
2. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report - Epidyolex (cannabidiol) 2019 [updated 19.09.2019. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/epidyolex-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/epidyolex-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf).
3. European Medicines Agency. Epidyolex: EPAR - Public Assessment Report 2019 [updated 04.10.2019. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf).
4. Nye metoder. Cannabidiol (Epidyolex) 2018 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/cannabidiol-epidyolex>.
5. Lund C, Brodtkorb E, Nakken KO. [Lennox-Gastaut syndrome--course and treatment]. Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke. 2011;131(1):24-7.
6. Helsenorge. Dravets syndrom 2019 [updated 19.02.2019. Available from: <https://helsenorge.no/sykdom/sjeldne-diagnoser/dravets-syndrom>.
7. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Lennox-Gastauts syndrom (LGS) 2018 [updated 10.06.2020. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/pediatri/tilstander-og-sykdommer/nevrologi/lennox-gastauts-syndrom/>.
8. UpToDate. Epilepsy syndromes in children 2020 [updated 10.02.2020. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/epilepsy-syndromes-in-children?search=dravet%20syndrome&source=search\\_result&selectedTitle=3~34&usage\\_type=default&display\\_rank=3#H864548](https://www.uptodate.com/contents/epilepsy-syndromes-in-children?search=dravet%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=3~34&usage_type=default&display_rank=3#H864548).
9. Heger K, Lund C, Larsen Burns M, Bjørnvold M, Sætre E, Johannessen SI, et al. A retrospective review of changes and challenges in the use of antiseizure medicines in Dravet syndrome in Norway. *Epilepsia open*. 2020;5(3):432-41.
10. Epilepsiforbundet. Hva er epileptiske anfall? [Available from: <https://www.epilepsi.no/om-epilepsi/anfallstyper/>.
11. Shmuelly S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav*. 2016;64(Pt A):69-74.
12. Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K, et al. Mortality in Dravet syndrome. 2016;128:43-7.
13. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Epidyolex. 2019 [updated 12.02.2020. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_no.pdf).
14. Oslo Universitetssykehus; Helsedirektoratet; Norsk Epilepsiforbund. Kunnskapsbasert retningslinje om epilepsi, Medikamentell behandling hos barn - Dravet syndrom 2016 [updated 10.11.2016. Available from: <https://www.epilepsibehandling.no/index.php?action=showtopic&topic=NQtQcP6e>.

15. Oslo Universitetssykehus; Helsedirektoratet; Norsk Epilepsiforbund. Kunnskapsbasert retningslinje om epilepsi: Medikamentell behandling hos barn - Lennox-Gastaut syndrom 2016 [updated 10.11.2016. Available from: <https://www.epilepsibehandling.no/index.php?action=showtopic&topic=C7MZr4eN&highlight=tr ue>.
16. 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. 2017;376(21):2011-20.
17. 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. 2020;77(5):613-21.
18. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox–Gastaut syndrome. 2018;378(20):1888-97.
19. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. 2018;391(10125):1085-96.
20. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long - term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open - label extension trial. 2019;60(2):294-302.
21. Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz - Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, et al. Cannabidiol in patients with Lennox - Gastaut syndrome: Interim analysis of an open - label extension study. 2019;60(3):419-28.
22. ClinicalTrials. GWPCARE5 - An Open Label Extension Study of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet or Lennox-Gastaut Syndromes 2014 [updated 14.10.2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224573?term=GWPCARE5&draw=2&rank=1>.
23. Norsk Helseinformatikk. Lennox-Gastaut syndrom 2020 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/barn/nervesystemet/lennox-gastautes-syndrom/>].
24. Landmark CJ, Brandl U. Pharmacology and drug interactions of cannabinoids. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2020;22(S1):16-22.
25. Halford JJ, Scheffer I, Nabbout R, Sanchez-Carpintero R, Malawky YS, Wong M, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Cannabidiol (CBD) Treatment in Patients with Dravet Syndrome (DS): 3-Year Interim Results of an Open-Label Extension (OLE) Trial (GWPCARE5)(439). *AAN Enterprises*; 2020.
26. Patel A, Chin R, Mitchell W, Perry S, Weinstock A, Checketts D, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Cannabidiol (CBD) Treatment in Patients with Lennox Gastaut Syndrome (LGS): 3-Year Results of an Open-Label Extension (OLE) Trial (GWPCARE5)(668). *AAN Enterprises*; 2020.
27. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome. Technology appraisal guidance [TA614]. 2019 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614>].
28. Campbell JD, Whittington MD, Kim CH, VanderVeen GR, Knupp KG, Gammaitoni AJE, et al. 2018;80:152-6.

29. Gallop K, Wild D, Verdian L, Kerr M, Jacoby A, Baker G, et al. Lennox-Gastaut syndrome (LGS): development of conceptual models of health-related quality of life (HRQL) for caregivers and children. 2010;19(1):23-30.
30. Elliott J, McCoy B, Clifford T, Wells GA, Coyle DJP. Economic evaluation of stiripentol for Dravet syndrome: a cost-utility analysis. 2018;36(10):1253-61.
31. All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report Rufinamide (Inovelon) for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (LGS) 2008.
32. Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby AJDM, Neurology C. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. 2018;60(1):63-72.
33. Irwin J, Lagae L, Gibson E, Battersby AJViH. Social And Financial Impact Of Dravet Syndrome. 2017;20(9):A512.
34. Clements KM, Skornicki M, O'Sullivan AKJE, Behavior. Cost-effectiveness analysis of antiepileptic drugs in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. 2013;29(1):184-9.
35. Strzelczyk A. Socioeconomic impact of Dravet syndrome in Germany: a real-world study. 2018.
36. Scottish Medicines Consortium. stiripentol 250mg and 500mg hard capsule, 250mg and 500mg powder for oral suspension in sachet (Diacomit) 2017 [Available from: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2330/stiripentol\\_diacomit\\_resubmission\\_final\\_august\\_2017\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2330/stiripentol_diacomit_resubmission_final_august_2017_for_website.pdf)].
37. Verdian L, Oyee J, Heyes A, Tolley K, Yi Y, editors. Eliciting preferences for health states associated with Lennox-Gastaut syndrome (LGS)[abstract no. 1.352]. 62nd meeting of the American Epilepsy Society; 2008.
38. de Kinderen RJ, Wijnen BF, van Breukelen G, Postular D, Majoie MH, Aldenkamp AP, et al. From clinically relevant outcome measures to quality of life in epilepsy: A time trade-off study. 2016;125:24-31.
39. Janse A, Gemke R, Uiterwaal C, Van Der Tweel I, Kimpfen J, Sinnema GJJoc. Quality of life: patients and doctors don't always agree: a meta-analysis. 2004;57(7):653-61.
40. Ternent L, Tsuchiya A. A note on the expected biases in conventional iterative health state valuation protocols. Medical Decision Making. 2013;33(4):544-6.
41. NICE Decision Support Unit. Measuring and valuing health-related quality of life when sufficient data is not directly observed 2020 [Available from: <http://nicedsu.org.uk/measuring-and-valuing-health-related-quality-of-life-when-sufficient-data-is-not-directly-observed/>].
42. Regjeringen.no. Meld. St. 34 (2015–2016) Melding til Stortinget. Verdier i pasientens helsetjeneste. Melding om prioritering 2016 [Available from: <https://www.regjeringen.no/contentassets/439a420e01914a18b21f351143ccc6af/no/pdfs/stm201520160034000dddpdfs.pdf>].
43. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2020 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2020.05.2020.pdf>].

44. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Epidyolex (cannabidiol) 2020 [Available from: [https://www.tlv.se/download/18.318d35b81750757eb3b110c6/1602665995889/Bes200928\\_under\\_lag\\_epidyolex.pdf](https://www.tlv.se/download/18.318d35b81750757eb3b110c6/1602665995889/Bes200928_under_lag_epidyolex.pdf)].
45. Statens legemiddelverk. Legemiddelsøk 2020 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/>].
46. Strzelczyk A, Kalski M, Bast T, Wiemer-Kruel A, Bettendorf U, Kay L, et al. Burden-of-illness and cost-driving factors in Dravet syndrome patients and carers: a prospective, multicenter study from Germany. 2019;23(3):392-403.
47. Strzelczyk A, Schubert - Bast S, Bast T, Bettendorf U, Fiedler B, Hamer HM, et al. A multicenter, matched case - control analysis comparing burden - of - illness in Dravet syndrome to refractory epilepsy and seizure remission in patients and caregivers in Germany. 2019;60(8):1697-710.
48. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

## APPENDIKS 1: NYTTEVEKTER/NYTTETAP BASERT PÅ VIGNETTSTUDIER UTFØRT AV GW PHARMA (VAS STUDIENE)

Tabell 1 Livskvalitetsvekter for helsetilstandene i DS-modellen. Nyttevekter er basert på vignettstudien utført av GW Pharma. Tidshorisont i vignettstudien var 1 måned.

Number of Seizures	Number of Days Without Seizures		
	≤ 18 days	> 18 - ≤ 24 days	> 24 days
Seizure-Free			
≤ 8 seizures			
>8 - ≤ 25 seizures			
> 25 seizures			

Tabell 2 Livskvalitetsvekter for helsetilstandene i LGS-modellen. Nyttevekter er basert på vignettstudien utført av GW Pharma). Tidshorisont i vignettstudien var 1 måned.

Number of Seizures	Number of Days Without Seizures		
	≤ 3 days	> 3 - ≤ 15 days	> 15 days
Seizure-Free			
≤ 45 seizures			
>45 - ≤ 110 seizures			
> 110 seizures			

Tabell 3 Nyttetap per omsorgsperson for helsetilstandene i DS-modellen. Nyttetap er basert på vignettstudien utført av GW Pharma. Tidshorisont i vignettstudien var 1 måned.

Number of Seizures	Number of Days Without Seizures		
	≤ 18 days	> 18 - ≤ 24 days	> 24 days
Seizure-Free			
≤ 8 seizures			
>8 - ≤ 25 seizures			
> 25 seizures			

Tabell 4 Nyttetap per omsorgsperson for helsetilstandene i LGS-modellen. Nyttetap er basert på vignettstudien utført av GW Pharma). Tidshorisont i vignettstudien var 1 måned.

Number of Seizures	Number of Days Without Seizures		
	≤ 3 days	> 3 - ≤ 15 days	> 15 days
Seizure-Free			
≤ 45 seizures			
>45 - ≤ 110 seizures			
> 110 seizures			



## APPENDIKS 2: MODELLENS RESULTATER VED GW PHARMAS FØRSTE INNSENDELSE TIL LEGEMIDDELVERKET

Tabell 1 Kostnad (NOK) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY). DS-analysen. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Resultater for Dravet syndrom - GW Pharmas første innsendelse til Legemiddelverket (VAS nyttevekter)			
	Cannabidiol + CCM	CCM	Differanse
Totale kostnader	5 641 510	5 301 666	339 844
QALYs (pasient)	9,14	8,71	0,44
Nyttetap for omsorgspersoner (i QALYs)	-6,62	-7,04	0,42
Totale QALYs	2,52	1,67	0,85
Merkostnad per vunnet QALY	397 783		

Tabell 2 Kostnad (NOK) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY). LGS-analysen. Basert på maksimal AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Resultater for Lennox Gastaut syndrom - GW Pharmas første innsendelse til Legemiddelverket (VAS nyttevekter)			
	Cannabidiol + CCM	CCM	Differanse
Totale kostnader	5 774 447	5 342 679	431 768
QALYs (pasient)	7,26	6,75	0,51
Nyttetap for omsorgspersoner (i QALYs)	-8,49	-9,24	0,75
Totale QALYs	-1,23	-2,49	1,26
Merkostnad per vunnet QALY	343 129		

## APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen. Legemiddelverket vurderer at APT for hovedtilstanden (DS og LGS) skal legges til grunn.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Gjennomsnittsalderen i studiepopulasjonen (GWPCARE1-2 for DS og GWPCARE3-4 for LGS) var 9 år og 15 år for henholdsvis DS og LGS. Aldersfordelingen i de helseøkonomiske modellene er i tråd med de kliniske studiene. Tilbakemeldinger fra kliniske eksperter tilsier imidlertid at gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart i de aktuelle norske pasientgruppene i dag er litt høyere. De har anslått en gjennomsnittsalder til norske pasienter som har DS og LGS i dag på henholdsvis 16 år og 20 år, og mener at de fleste pasientene vil forsøke cannabidiol fordi syndromene er så behandlingsresistente. Legemiddelverket vil påpeke at disse syndromene inntreffer hos småbarn, og at gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart mest sannsynlig vil gå ned etter hvert på grunn av den unge alderen ved diagnostidspunkt. DS debuterer vanligvis når barnet er rundt seks måneder gammelt, mens LGS debuterer som regel i 3-5 årsalderen. Legemiddelverket velger derfor å beregne absolutt prognosetap (APT) for to scenarioer (dvs. for «i dag» og «nydiagnostiserte»), noe som resulterer i et APT-intervall. Følgende aldre ligger til grunn:

*Tabell 1 Gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet.*

	Dravet syndrom	Lennox-Gastaut syndrom
Gjennomsnittsalder ved behandlingsstart «i dag» scenarioet	16 år	20 år
Gjennomsnittsalder ved behandlingsstart «nydiagnostiserte» scenarioet	2 år	4 år

På sikt vil beregnet APT i de to forskjellige scenarioene nærme hverandre.

- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY<sub>A</sub>. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019)

i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>2</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)<sup>3</sup>. Tabell 4 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.

- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette  $P_A$ . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i de helseøkonomiske modellene i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5)  $APT = QALY_{SA} - P_A$

Legemiddelverket vil påpeke at prognosen (forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen) selvfølgelig vil være litt annerledes for en 2- og 16-åring, men har valgt å ikke endre startalder i de helseøkonomiske modellene fordi det ikke ligger én, men flere startaldre til grunn i modellene. Uansett fremgangsmåten, vil beregnet APT være svært høy.

Tabell 2 Beregnet alvorlighetsgrad for DS.

Dravet syndrom		VAS nyttevekter		Nyttevekter fra Verdian et al. (2008)	
Alder	A	2	16	2	16
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	69,2	56,4	69,2	56,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	$P_A$	20,7	20,7	22,6	22,6
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	48,5	35,7	46,6	33,8

<sup>2</sup> SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

<sup>3</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 3 Beregnet alvorlighetsgrad for LGS.

Lennox-Gastaut syndrom		VAS nyttevekter		Nyttevekter fra Verdian et al. (2008)	
Alder	A	4	20	4	20
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY <sub>SA</sub>	67,4	52,7	67,4	52,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P <sub>A</sub>	15,6	15,6	20,3	20,3
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	51,8	37,1	47,1	32,4

Eksplorative beregninger av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap for DS på:

- 36 - 49 QALY når VAS nyttevekter ligger til grunn
- 34 - 47 QALY når Verdian et al. (2008) nyttevekter ligger til grunn.

Eksplorative beregninger av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap for LGS på:

- 37 - 52 QALY når VAS nyttevekter ligger til grunn
- 32 - 47 QALY når Verdian et al. (2008) nyttevekter ligger til grunn.

APT-intervallene er et resultat av at APT har blitt beregnet for to scenarier: «i dag» og «nydiagnostiserte». Grunnen til å beregne to scenarier er at gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart i de aktuelle norske pasientgruppene i dag er høyere enn det gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart vil være om noen år.

### Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå<sup>4</sup> og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

<sup>4</sup> SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene<sup>5</sup> for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al<sup>6</sup>. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige<sup>7</sup>, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)<sup>8</sup>.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (48), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70<sup>9</sup> (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt<sup>10</sup> av rådata fra Stavem et al<sup>11</sup>. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa<sup>12</sup>. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

---

<sup>5</sup> Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

<sup>6</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

<sup>7</sup> Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

<sup>8</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

<sup>9</sup> I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

<sup>10</sup> I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

<sup>11</sup> Stavem- personlig kommunikasjon

<sup>12</sup> Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell 4 Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning.

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

## APPENDIKS 4: BUDSJETTBEREGNINGER

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Det er i denne metodevurderingen vurdert tilstrekkelig å belyse budsjettkonsekvensene av legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten. Legemiddelverket forventer at de samlede budsjettkonsekvensene når andre kostnader enn legemiddelkostnadene også tas inn, er lavere enn budsjettkonsekvensene når bare legemiddelkostnadene regnes med.

### ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

GW Pharma har estimert at om lag ■■■ pasienter er aktuelle for behandling med cannabidiol i år 5. Det forventes at omtrent 370 pasienter  $\geq 2$  år har diagnosen LGS i Norge i dag, basert på norske og internasjonale prevalensdata og norske befolkningsdata, og at pasientantallet økes med cirka 1 % årlig. Basert på publiserte kilder antas det at 60 pasienter  $\geq 2$  år har diagnosen DS i Norge i dag. For DS forventes det også at pasientantallet økes med 1 % årlig. Cannabidiols markedsandel økes fra ■■ % i år 1 til ■■ % i år 5. Dette resulterer i følgende pasientestimater:

Tabell 1 Antall pasienter aktuelle for Epidyolex (cannabidiol). Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Patient forecast if a national recommendation is given - LGS					
	2020	2021	2022	2023	2024
Assumed number of eligible aged $\geq 2$ years	370	374	377	381	385
Assumed market share for Epidyolex	■■■■■				
Total estimated maximum of patients treated per year	■■■■■				
Patient forecast if a national recommendation is given - DS					
	2020	2021	2022	2023	2024
Assumed number of eligible patients aged $\geq 2$ years	60	61	61	62	62
Assumed market share for Epidyolex	■■■■■				
Total estimated maximum of patients treated per year	■■■■■				

Legemiddelverket legger de samme prevalensestimater til grunn, basert på uttalelser fra norske kliniske eksperter. Antall pasienter som får diagnosen DS hvert år (insidens) er anslått å være 4-5, og antall norske pasienter med DS i Norge i dag er om lag 60. Antall pasienter som får diagnosen LGS hvert år (insidens) er

anslått å være 8-10, og antall norske pasienter med LGS i Norge i dag er mellom 200 og 300. Klinikkerne har imidlertid påpekt at pasientantallene er usikre.

Legemiddelverket vurderer at det er usikkert hvor stor andel av pasienter med DS og LGS som kommer til å være på behandling med cannabidiol over lengre tid. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at de fleste pasienter i dag vil forsøke behandling med cannabidiol fordi tilstandene er så behandlingsresistente at pasienter til slutt har forsøkt alle andre muligheter. Samtidig forventes det høye behandlingsseponeringsrater for cannabidiol, som observert i GWPCARE5 og for andre antiepileptika. Legemiddelverket har antatt en markedsandel for cannabidiol på 90 %, 45 %, 34 %, 25 % og 19 % for henholdsvis år 1, 2, 3, 4 og 5 for DS. For LGS er markedsandelene 90 %, 46 %, 37 %, 26 % og 19 % for henholdsvis år 1, 2, 3, 4 og 5. Markedsandelene i år 2-5 er basert på andelen av pasienter på cannabidiol behandling ved år 2-5 i Legemiddelverkets eksplorative kostnad-per-QALY-analyser. Størrelsen på populasjonen i midten av hvert år brukes. Dette er en forenkling, og Legemiddelverket vil påpeke at pasientestimatet er usikkert og har stor innvirkning på budsjettkonsekvensene.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Epidyolex (cannabidiol) i kombinasjon med CCM og konkurrerende legemidler i de første fem årene presenteres i tabell 2. Dette gjelder for situasjonen der Epidyolex (cannabidiol) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i tabell 3. År 1 er første fulle kalenderår etter innføring.

*Tabell 2 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Epidyolex i kombinasjon med CCM og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Epidyolex tas i bruk.*

<b>DS</b>	<b>År 1</b>	<b>År 2</b>	<b>År 3</b>	<b>År 4</b>	<b>År 5</b>
Epidyolex (cannabidiol) + CCM	55*	28**	21	16	12
CCM	6	34	41	47	51
<b>LGS</b>	<b>År 1</b>	<b>År 2</b>	<b>År 3</b>	<b>År 4</b>	<b>År 5</b>
Epidyolex (cannabidiol) + CCM	339	175	142	101	75
CCM	38	206	242	287	318
<b>Totalt</b>	<b>År 1</b>	<b>År 2</b>	<b>År 3</b>	<b>År 4</b>	<b>År 5</b>
Epidyolex (cannabidiol) + CCM	394***	203	163	117	87
CCM	44	240	283	335	369

\* Beregning:  $0,90 \cdot 61 = 55$ . \*\* Beregning:  $0,45 \cdot (61 \cdot 1,01) = 28$ . \*\*\* Beregning:  $55 + 339 = 394$ . Legemiddelverket ville ta hensyn til behandlingsvarighet av cannabidiol (som observert i studiene) i beregningen av budsjettkonsekvensene og har derfor beregnet budsjettkonsekvenser i egne regneark (og ikke brukt firmaets regneark som ble sendt inn siden firmaets regneark ikke var knyttet til Markov tracene).



Tabell 3 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Epidyolex i kombinasjon med CCM og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Epidyolex IKKE tas i bruk.

DS	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Epidyolex (cannabidiol) + CCM	0	0	0	0	0
CCM	61	62	62	63	63
LGS	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Epidyolex (cannabidiol) + CCM	0	0	0	0	0
CCM	377	381	385	388	392
Totalt	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Epidyolex (cannabidiol) + CCM	0	0	0	0	0
CCM	438	442	447	451	456

### ESTIMAT AV LEGEMIDDELKOSTNAD PER PASIENT

Legemiddelkostnadene tar utgangspunkt i en kroppsvekt på 60,14 kg, som baseres på en vektet gjennomsnitt hvor følgende ligger til grunn:

- 86 % av aktuelle pasienter i Norge forventes å ha LGS (se tabell 2).
- Gjennomsnittsalderen til en DS-pasient i Norge er cirka 16 år, basert på uttalelser fra kliniske eksperter. I GWPCARE1-2 studiene var gjennomsnittlig kroppsvekt i aldersgruppen 12-17 år 54,36 kg.
- Gjennomsnittsalderen til en LGS pasient i Norge er cirka 20 år, basert på uttalelser fra kliniske eksperter. I GWPCARE3-4 studiene var gjennomsnittlig kroppsvekt i aldersgruppen 18-55 år 61,08 kg.

Siden det er usikkerhet rundt forventet cannabidiol dosering i norsk praksis, velger Legemiddelverket å beregne budsjettkonsekvenser for to scenarier: for en vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag og for en vedlikeholdsdose på 15 mg/kg/dag. Dette resulterer i et intervall. For CCM er syklus kostnaden per kg kroppsvekt hentet fra de helseøkonomiske modellene. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP, med merverdiavgift, og kostnader har ikke blitt diskontert. Synkende markedsandeler for cannabidiol gjennom årene brukes til å redegjøre for behandlingsseponering av cannabidiol. De totale årlige legemiddelkostnadene per pasient for Epidyolex (cannabidiol) i kombinasjon med CCM er cirka 389 000 NOK og 559 000 NOK for henholdsvis 10 mg/kg/dag og 15 mg/kg/dag scenarioene. For CCM er de totale årlige legemiddelkostnadene omtrent 49 000 NOK per pasient. De følgende beregningene ligger til grunn:

Tabell 4 Årlige kostnader CCM og cannabidiol + CCM i Legemiddelverkets budsjettanalyser.

Årlige kostnader CCM	Årlige kostnader cannabidiol + CCM
<p>Forutsetninger og beregninger:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vekt på 60,14 kg*</li> <li>• Sykluskostnad CCM per kg <math>\approx</math> 203 NOK (basert på innsendt dokumentasjon)</li> <li>• Total sykluskostnad CCM <math>\approx</math> 12 202 NOK (sykluskostnad CCM per kg * 60,14 kg)</li> <li>• Årlig CCM kostnad <math>\approx</math> 48 809 NOK (total sykluskostnad CCM * 4)</li> </ul>	<p>Forutsetninger og beregninger:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vekt på 60,14 kg*</li> <li>• Sykluskostnad CBD per kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 mg/kg/dag scenario <math>\approx</math> 1 415 NOK (basert på innsendt dokumentasjon)</li> <li>- 15 mg/kg/dag scenario <math>\approx</math> 2 122 NOK (basert på innsendt dokumentasjon)</li> </ul> </li> <li>• Total sykluskostnad CBD: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 mg/kg/dag scenario <math>\approx</math> 85 073 NOK (sykluskostnad CBD per kg * 60,14 kg)</li> <li>- 15 mg/kg/dag scenario <math>\approx</math> 127 610 NOK (sykluskostnad CBD per kg * 60,14 kg)</li> </ul> </li> <li>• Årlig CBD kostnad: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 mg/kg/dag scenario <math>\approx</math> 340 293 (total sykluskostnad CBD * 4)</li> <li>- 15 mg/kg/dag scenario <math>\approx</math> 510 439 (total sykluskostnad CBD * 4)</li> </ul> </li> <li>• Årlig CCM kostnad <math>\approx</math> 48 809 NOK</li> <li>• Årlig CBD + CCM kostnad: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 mg/kg/dag scenario <math>\approx</math> 389 102 (årlig CBD kostnad + årlig CCM kostnad)</li> <li>- 15 mg/kg/dag scenario <math>\approx</math> 559 248 (årlig CBD kostnad + årlig CCM kostnad)</li> </ul> </li> </ul>

\* Beregning:  $(0,86*61,08) + (0,14*54,36) = 60,14$  kg.

## BUDSJETTVERKNING

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader for Epidyolex og CCM vises i tabellene under.

Tabell 4 Legemiddelkostnader (NOK) for Epidyolex (cannabidiol) og CCM. Maksimal AUP inkl. mva. på legemiddelpriser og uten diskontering.

Hele indikasjonen (DS + LGS) – 10 mg/kg/dag scenario					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Epidyolex (cannabidiol) + CCM får refusjon	155 521 809	90 630 335	77 429 167	61 739 095	51 715 480
Epidyolex (cannabidiol) + CCM ikke refundert	21 378 394	21 592 178	21 808 100	22 026 181	22 246 442
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>134 143 415</b>	<b>69 038 158</b>	<b>55 621 068</b>	<b>39 712 915</b>	<b>29 469 037</b>
Hele indikasjonen (DS + LGS) – 15 mg/kg/dag scenario					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Epidyolex (cannabidiol) + CCM får refusjon	222 593 517	125 149 414	105 239 701	81 595 552	66 449 998
Epidyolex (cannabidiol) + CCM ikke refundert	21 378 394	21 592 178	21 808 100	22 026 181	22 246 442
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>201 215 123</b>	<b>103 557 236</b>	<b>83 431 601</b>	<b>59 569 372</b>	<b>44 203 556</b>

Basert på antagelser som beskrevet over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Epidyolex (cannabidiol) i kombinasjon med CCM vil kunne ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 134 - 201 millioner NOK inkl. mva. i det året med størst budsjettkonsekvens, avhengig av hvilken cannabidiol vedlikeholdsdose som ligger til grunn.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**

---

### **Comments to the report from Norwegian Medicines Agency**

GW Pharmaceuticals appreciates the opportunity to comment on the report from the Norwegian Medicines Agency (NoMA).

We welcome that NoMA acknowledges that Lennox-Gastaut syndrome (LGS) and Dravet syndrome (DS) are very severe orphan diseases. Patients with LGS and DS are difficult to treat and experience severe and frequent seizures despite access to current treatment options. Both LGS and DS are catastrophic and life-threatening epilepsy syndromes that not only have a major impact on the patient, but also on caregivers and the wider family. Clinical experts consulted by NoMA emphasised that the majority of patients with LGS and DS cannot live independently and will have a lifelong need for intensive full-time care from family members. The experts also highlighted that seizures have a significant effect on the patient's quality of life.

The Norwegian clinical experts found that the two conditions are severe. This is confirmed by NoMA's calculated measure of disease severity, which estimates an absolute shortfall of more than 30 quality-adjusted life years.

There are very limited treatment options available for these highly refractory patient populations, and there is a clear need for a new treatment that can reduce seizures and improve the quality of life of patients with LGS and DS in Norway.

### ***Epidyolex clinical trial programme and long-term data***

Even though LGS and DS are rare diseases, Epidyolex has been rigorously evaluated in the largest global clinical trial programme in these conditions (published in the NEJM, The Lancet and JAMA). Four phase III randomised, double blind clinical trials (GWPCARE 1-4, n=714) have documented the efficacy and safety of Epidyolex in LGS and DS.

Significant and clinically relevant reductions in drop (LGS), convulsive (DS) and total seizures were seen in the overall patient population, as well as in the group of patients concomitantly treated with clobazam (the labelled indication). The safety and tolerability profile of cannabidiol was shown to be consistent, well-defined and manageable. Data from a large open-label extension study (GWPCARE5, n=681) has demonstrated that the treatment effect is maintained for  $\geq 3$  years in patients who remain on treatment. Of particular note, over time at least 10% of patients on treatment achieve freedom from drop or convulsive seizures; a clinically very important outcome that is almost never achieved in clinical practice.

### ***Quality of life / utilities***

In rare diseases such as LGS and DS, there are very limited published utility values; no relevant estimates were identified from a systematic literature review. In particular, the estimates from Verdian *et al* fail to account for the effect of having more days without seizures, which is an important independent factor in determining HRQoL. Since data from the cannabidiol trials were unsuitable to generate utilities for the cost-utility model, GW made its best efforts to conduct HRQoL studies to populate the specific model health states.

The 'TTO vignette study' was performed based on feedback from various national HTA bodies that preference-based measures are preferred. It used a widely accepted methodology to assess patient and caregiver quality-of-life using preference-based methods, valued in the general population. Comprehensive and validated patient and caregiver vignettes were tested, describing all important aspects of HRQoL.

The external validity of the results was confirmed via comparison with reported utility values in the same or analogous disease states; the utility values from the TTO study appear reasonable in the context of published utilities in LGS, DS and other severe epilepsies. In particular, they are consistent with *Verdian et al* when comparable health states are compared.

For LGS, the finding of negative utilities for the most severe health states, as well as the slightly lower utility values than those seen in DS, is not unexpected, given the extremely high number of seizures suffered by patients with LGS and the consequent impacts on the patient, as described by the vignettes.

It is not clear to GW why the utilities from the preference-based study were not included in NoMA's analyses. GW considers that the results from the TTO study reflect recognised best practice for eliciting HRQoL weights in these situations. GW strongly believes that scenarios utilising these data should be included in the full range of ICERs presented to the *Beslutningsforum*, and also believes they should be given a greater methodological weighting than those derived from the VAS study or literature estimates.

#### **High impact of LGS and DS on caregivers**

GW notes that NoMA and the Norwegian clinical experts consulted considered LGS and DS to be severe diseases that place a great strain on caregivers, in terms of responsibility for the patient's daily care, but also because of concerns and anxiety related to patients' seizures and development.

NoMA also acknowledged that being a carer for a patient with LGS/DS is very burdensome, and that a reduction in seizures will mean that the quality of life of caregivers will be improved significantly. As indicated in the NoMA assessment report, this impact on caregivers should be considered when a national decision is made.

As shown in the sensitivity analyses presented in the NoMA report (Tables 58 and 59), including the value of treatment with cannabidiol on just a single caregiver's quality of life has a significant effect. GW emphasises that both the TTO and VAS Vignettes studies were designed to assess the HRQoL for an individual caregiver who is caring in a pair. An assumption of a single caregiver is a very significant underestimate of the carer impact, given that there are usually at least two primary caregivers, and the wider family (particularly siblings) are often affected. These scenarios are thus very conservative.

The table below shows the full range of ICERs based on quality-of-life studies and exclusion/inclusion of caregiver quality of life.

ICERs (NOK/QALY)					
Lennox-Gastaut syndrome					
General population TTO study		Vignette VAS study		Proxy using Verdian publication	
Impact on caregiver excluded	Impact on one caregiver included	Impact on caregiver excluded	Impact on one caregiver included	Impact on caregiver excluded	Impact on one caregiver included
525,937	370,760	943,523	538,893	1,648,068	712,978
Dravet syndrome					
General population TTO study		Vignette VAS study		Proxy using Verdian publication	

Impact on caregiver excluded	Impact on one caregiver included	Impact on caregiver excluded	Impact on one caregiver included	Impact on caregiver excluded	Impact on one caregiver included
643,807	440,426	666,095	450,744	1,041,585	596,181

**Conclusions**

LGS and DS are severely debilitating, lifelong and treatment-resistant forms of epilepsy, with a high risk of mortality. Even with current clinical management, there remains a significant unmet need in these life-threatening diseases for treatments that reduce seizure frequency, improve the overall condition of patients, and reduce carer burden, without further increasing adverse events.

Patients with LGS and DS currently have extremely limited treatment options. Epidyolex offers them the opportunity of a long-term treatment with durable efficacy that significantly reduces seizure severity (seizure frequency and duration) and, for some patients who had previously been inadequately controlled, the potential for seizure-freedom over the long-term.