

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2020\_074 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant  
behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-  
kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

28.11.2022

Statens legemiddelverk

## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "gode leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## Vurdering av Epidyolex

### Hva er Epidyolex?

Epidyolex inneholder cannabidiol, og er et legemiddel som kan brukes til behandling av epilepsi, en tilstand som innebærer anfall eller kramper. Epidyolex brukes i kombinasjon med andre legemidler mot epilepsi for å behandle anfall som forekommer ved en sjelden, genetisk lidelse kalt tuberøs sklerose-kompleks (TSC). Per i dag er det ingen behandling som kurerer TSC, og sykdommen er livslang. Epidyolex kan gi færre anfall hos noen pasienter.

### Hvor alvorlig er TSC med epileptiske anfall?

Hos pasienter med TSC dannes det svulster i flere organer. Svulstene er for det meste godartede (ufarlige), men kan påvirke organenes funksjon og gi ulike symptomer og komplikasjoner. Vanligst er svulster i hjerne, nyrer, hjerte, lunger og hud. Dersom pasienten har svulster i hjernen, kan dette gi ulike typer epileptiske anfall. TSC kan også føre til forsinket motorisk utvikling, motoriske problemer og ulike tilleggsvansker (autisme, ADHD og psykiske vansker). De fleste pasienter har et stort og ofte livslangt behov for omsorg.

Mange med TSC er plaget av epileptiske anfall flere ganger om dagen, noe som er en stor belastning for pasienten og pårørende. Anfallene kan dessuten medføre risiko i seg selv ved at man faller og skader seg, og dersom anfaller ikke går over av seg selv kalles dette status epileptikus. Dette er en alvorlig tilstand som kan føre til alvorlig skade eller død dersom pasienten ikke får behandling.

### Hvem kan få behandling med Epidyolex hvis denne metoden blir innført?

Pasienter fra 2 år og oppover med anfall forbundet med TSC kan få behandling med Epidyolex. Epidyolex er en tilleggsbehandling, noe som betyr at Epidyolex skal brukes sammen med andre legemidler mot epilepsi. Det fødes i gjennomsnitt fire barn med TSC i Norge hvert år. Man kjenner til cirka 230 pasienter med TSC i Norge i dag, og omtrent 90 % av disse har epileptiske anfall. Man antar at om lag halvparten av TSC-pasientene med epilepsi ikke oppnår god anfallskontroll med dagens epilepsimedisiner, og da kan Epidyolex forsøkes. Vi forventer derfor at omtrent 100 norske pasienter med TSC kommer til å forsøke Epidyolex dersom legemiddelet blir innført.

### Hvilken nytte har Epidyolex?

Pasienter med TSC som har epileptiske anfall kan få færre anfall når de behandles med Epidyolex. Man vet ikke sikkert hva som fører til at Epidyolex reduserer anfall, men legemiddelet demper ulike signalveier i nerveceller, og man tror at dette har betydning for effekten. Epidyolex er en flytende mikstur og legen vil beregne dosen på bakgrunn av pasientens kroppsvekt.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva mener vi med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva vi mener med et godt leveår [her](#).

Hva er tuberøs sklerose-kompleks? Du kan lese om tuberøs sklerose-kompleks på [helsenorge.no](https://helsenorge.no).

### Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Epidyolex ved TSC er undersøkt i en klinisk studie med 224 pasienter. I studien ble pasientene tilfeldig trukket ut til å enten få behandling med Epidyolex eller placebo (juksemedisin som ser og smaker helt likt som Epidyolex, men ikke inneholder legemiddelet). Epidyolex og placebo ble gitt i kombinasjon med dagens standardbehandling. Dagens standardbehandling består av ulike typer legemidler mot epilepsi og/eller andre typer behandling som vagusnervestimulator (stimulator som sender svake elektriske signaler til hjernen) eller ketogen diett (diett med høyt innhold av fett og lavt innhold av karbohydrater). Før studiestart hadde pasientene fra ett til fire anfall daglig. Etter 16 uker behandling så man på hvor mange anfall pasientene i hver gruppe hadde hatt sammenlignet med før studiestart. Både pasienter behandlet med Epidyolex og pasienter behandlet med placebo fikk færre anfall, men Epidyolex reduserte antall anfall mer enn placebo. Antall anfall ble halvert for 36 % av pasientene som fikk Epidyolex og for 22 % av pasientene som fikk placebo. Pasientene fikk videre behandling med Epidyolex i en oppfølgingsstudie. Resultatene tyder på at effekten av Epidyolex holder seg for de pasientene som fortsetter med behandlingen, men en stor del av pasientene avsluttet behandlingen med Epidyolex.

Legemiddelfirmaet GW Pharma har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Epidyolex påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med anfall forbundet med TSC. Modellen prøver å forutsi hva slags effekt behandlingen har så lenge pasientene lever.

### Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studiene og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet GW Pharma har sendt inn. Studiene viser at Epidyolex reduserer antall anfall forbundet med TSC i det tidsrommet som er studert. En stor andel av pasientene i studiene avsluttet imidlertid behandlingen over tid. Vi har vurdert en rekke forutsetninger som GW Pharma har gjort for å forutsi hvor god effekt pasientene har av Epidyolex. Legemiddelverket mener det er noen utfordringer ved å vurdere hvilken nytte behandlingen med Epidyolex vil ha for norske pasienter over tid. Det skyldes blant annet noen svakheter ved dokumentasjonen (beregningsmodellen) og studiene:

- De kliniske studiene har undersøkt nytten av og risikoen ved behandling med Epidyolex med høyere doser (25 og 50 mg/kg/dag) enn den som er godkjent (fra 10 til maksimalt 25 mg/kg/dag) og som forventes å bli brukt i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket forventer at gjennomsnittlig vedlikeholdsdose i norsk klinisk praksis mest sannsynlig vil være i tråd med godkjent preparatomtale, det vil si at den vil ligge et sted mellom 10 og 25 mg/kg/dag. Det er mangel på effektdata for pasienter med TSC som får en dose på 10 mg/kg/dag, og det er usikkert om effekten av Epidyolex vil være like god når pasienter bruker lavere dose. Det er per i dag vanskelig å anslå hvilken dose med Epidyolex pasientene kommer til å bruke i norsk klinisk praksis, eller hvor lenge de vil stå på behandling. Epidyolex koster mer jo høyere dosen er, og dose og behandlingens lengde har stor innvirkning på forholdet mellom nytte og kostnad (se under for mer informasjon om dette forholdet).
- Det er usikkert hvor stor betydning behandling med Epidyolex har for den helse relaterte livskvaliteten til pasientene som får denne behandlingen og deres pårørende. Det skyldes blant annet måten informasjonen om dette er samlet inn på.
- Det er usikkert hvor godt effekten av Epidyolex holder seg over tid. Legemiddelverket har fått data for opptil cirka 2 år som viste at effekten ble opprettholdt for pasientene som fortsatt stod

på behandling, men at en stor andel av pasientene hadde avsluttet behandlingen underveis. De fleste legemidler som brukes mot epilepsianfall i forbindelse med TSC mister (noe av) effekten over tid, og det finnes ikke dokumentasjon som tilsier at dette kan ventes å være annerledes for behandling med Epidyolex.

Legemiddelverket har fått hjelp fra leger som er spesialister innen epilepsi i Norge til å vurdere hva disse svakheterne betyr for analysene våre. Legemiddelverket mener at det er stor usikkerhet knyttet til viktige forutsetninger for beregningsmodellen som legemiddelfirmaet GW Pharma har sendt inn.

### Hva koster Epidyolex?

GW Pharma har satt prisen på Epidyolex slik at det koster om lag 30 000 kroner (inkludert merverdiavgift) per måned for en pasient som er 14 år gammel og bruker en dose på 12 mg/kg/dag. Epidyolex koster mer jo høyere dosen er. I tillegg kommer det andre kostnader til oppfølging, f.eks. hos spesialist. Hvis behandling med Epidyolex gir færre anfall, kan dette gi lavere kostnader til oppfølging, sykehusinnleggelse og akuttbehandling, men det er usikkert hvor mye dette vil være i klinisk praksis. GW Pharma har levert et hemmelig pristilbud på Epidyolex til Sykehusinnkjøp HF.

### Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Epidyolex får færre epileptiske anfall, men vi vet blant annet lite om:

- Langtidseffekten av Epidyolex
- Endringer i helse relatert livskvalitet som følge av behandlingen med Epidyolex
- Hva Epidyolex vil koste i norsk klinisk praksis siden vi ikke vet hvilken dosering og behandlingsslengde som vil bli brukt

Dette må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

For å kunne vurdere nytte og kostnad må vi beregne kostnad og effekt ved behandling med Epidyolex og sammenlikne dette med kostnad og effekt av dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»<sup>1</sup> ved behandling med Epidyolex sammenlignet med den behandlingen som gis til pasientene med dagens praksis. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom (eller ett år med perfekt livskvalitet). Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike legemidler som blir brukt mot ulike sykdommer. Legemiddelverket mener det er for mange usikkerhetsmomenter i den dokumentasjonen GW Pharma har sendt inn til å kunne beregne hvor mange ekstra «gode leveår» pasienter kan få hvis de bruker Epidyolex, og hva kostnaden for å vinne et slikt «godt leveår» blir.

Epidyolex brukes også mot anfall forbundet med Dravet syndrom (DS) og Lennox-Gastaut syndrom (LGS), og Legemiddelverket har vurdert Epidyolex ved disse tilstandene tidligere. Gitt at Epidyolex gis i kombinasjon med klobazam, og hvis doseringen av Epidyolex er omtrent lik for pasienter med TSC sammenlignet med pasienter med DS og LGS, vurderer Legemiddelverket at dette bør tilsi at kostnad for å vinne et «godt leveår» for Epidyolex ved TSC er i samme område som kostnad for å vinne et «godt leveår» ved DS og LGS.

---

<sup>1</sup> På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

### **Hvem avgjør om Epidyolex skal tas i bruk?**

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehuslegemidler er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnader for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et godt leveår er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar det endelige beslutningen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

## 3-siders sammendrag

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Epidyolex (cannabidiol). I denne metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Epidyolex i henhold til bestilling «ID2020\_074: Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall assosiert med kompleks tuberkuløs sklerose (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GW Pharma.

### Pasientgrunnlag i Norge

Den totale populasjonen med tuberøs sklerose kompleks (TSC) i Norge er antatt å være 230 personer. Av disse har opptil 90 % epilepsi, og klinikere har anslått at rundt halvparten av disse pasientene kan ha en så behandlingsresistent epilepsi at cannabidiol kan forsøkes. Dette gir et pasientantall på rundt 100. Det forventes at de fleste pasienter med TSC og behandlingsresistent epilepsi i dag vil forsøke behandling med cannabidiol, samtidig som det forventes en høy seponeringsrate.

### Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Pasienter som opplever anfall forbundet med TSC er preget av hyppige epileptiske anfall, forsinket psykomotorisk utvikling, motoriske problemer og ulike tilleggsversker. Legemiddelverket vurderer at TSC med TSC-assosierte anfall er en svært alvorlig tilstand, og at prognosetapet er svært høyt for pasienter som er aktuelle for behandling med cannabidiol.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Dagens standardbehandling består av flere ulike typer antiepileptika, samt ikke-farmakologisk behandling som ketogen diett og vagusnervestimulering. En typisk pasient med anfall forbundet med TSC bruker ofte en kombinasjon av flere antiepileptika med mål om å redusere anfallshyppigheten.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Relativ effekt er dokumentert gjennom den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studien GWPCARE6 med totalt 224 pasienter. I studien ble cannabidiol som tillegg til dagens standardbehandling (CCM) sammenliknet med CCM og placebo. Studiens primærendepunkt var reduksjon i TSC-assosierte anfall etter 16 uker sammenliknet med baseline. Pasienter som fikk cannabidiol i en dose på 25 mg/kg/dag reduserte anfallshyppigheten med 48,6 % (95% KI: 40,4%-55,8%). Det var også en relativt stor placeboeffekt, og anfallshyppigheten ble redusert med 26,5% (95% KI: 14,9%-36,5%) i placebogruppen. Dette ga en reduksjon i anfall på 30 % i cannabidiol-gruppen sammenliknet med placebo. Denne forskjellen var statistisk signifikant og klinisk relevant. Det var ikke signifikant forskjell i andel pasienter i de to armene som oppnådde  $\geq 50$  % reduksjon i anfall, men flere i cannabidiol-armen (36 %) enn i placebo-armen (22 %) oppnådde dette. For TSC-indikasjonen er det ikke spesifisert i indikasjonsordlyden at klobazam skal tas samtidig, selv om subgruppeanalyser tyder på økt effekt på TSC-assosierte anfall med samtidig klobazambehandling.

Langtidseffekter er undersøkt i en åpen oppfølgingsstudie (GWPCARE6-OLE) med 199 pasienter. Legemiddelverket har fått tilgang til data utover publiserte resultater. Resultatene tyder på at effekten av

cannabidiol opprettholdes i studieperioden på opptil cirka 2 år, men det er knyttet usikkerhet til dette. Mange av pasientene seponerte behandling i løpet av studieperioden. I GWPCARE6 var median prosentvis reduksjon fra baseline i frekvensen av TSC-assosierte anfall 61 % i uke 1–12 (N = 199), noe som ble opprettholdt helt til uke 37–48 av OLE-studien hos de pasientene som fortsatt fikk behandling med cannabidiol, med en median prosentvis reduksjon fra baseline i frekvensen av TSC-assosierte anfall på 68 % (n = 103). Den langsiktige behandlingseffekten av cannabidiol er svært usikker.

### Sikkerhet

De viktigste bivirkningene ved behandling med cannabidiol er diaré, søvnighet, nedsatt appetitt og økning av leverprøver (transaminaser).

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt dokumentasjon og modell, og forutsetninger for denne modellen. Vi mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyse (se kapittel 3.5 og 4.3 for mer informasjon). Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag i innsendt dokumentasjon og modell for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vi vurderer mest sannsynlig.

### Budsjettkonsekvenser

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle pasienter med Epidyolex (cannabidiol) i kombinasjon med CCM vil kunne ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 25 – 63 millioner NOK med mva. (maksimal AUP) i det året med størst budsjettkonsekvens, avhengig av hvilken cannabidiol vedlikeholdsdose som ligger til grunn.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP med mva.) 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. ■ – ■ millioner NOK i det året med størst budsjettkonsekvens, avhengig av hvilken cannabidiol vedlikeholdsdose som ligger til grunn.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Viktige usikkerhetsmomenter inkluderer cannabidioldoseringen og forventet behandlingsslengde i norsk klinisk praksis som begge har stor innvirkning på ressursbruk og budsjettkonsekvensene.

### Legemiddelverkets vurdering

Effekt og sikkerhet av cannabidiol er dokumentert gjennom den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studien GWPCARE6 og oppfølgingsstudien GWPCARE6-OLE. GWPCARE6 viser at cannabidiol gitt sammen med CCM førte til en statistisk signifikant og klinisk relevant reduksjon av antall TSC-assosierte anfall sammenlignet med placebo i kombinasjon med CCM i det svært begrensede tidsrommet som er studert.

Noen av de viktigste kildene til usikkerhet i innsendt effektdokumentasjon og den helseøkonomiske analysen er som følger:

- I modellen er cannabidiol-dosering (kostnader) basert på en vedlikeholdsdose á 12 mg/kg/dag. GWPCARE6, derimot, undersøkte effekt og sikkerhet av cannabidiol 25 og 50 mg/kg/dag, og det



er studiedata for kohorten som ble randomisert til 25 mg (CBD25-armen) som ligger til grunn for effektdataene i modellen. Det finnes ingen studier som har undersøkt doseringen 10 (eller 12) mg/kg/dag hos pasienter med TSC, og selv om det er støtte for 10 mg doseringen hos pasienter med DS og LGS, er det viktig å påpeke at disse pasientene også ble behandlet med klobazam, noe som øker cannabidiol-nivået. Overførbarheten av resultatene ved bruk av en lavere dose enn i studien er dermed en viktig kilde til usikkerhet.

- Det er per i dag ikke mulig å si på hvilket nivå den gjennomsnittlige vedlikeholdsdosen av cannabidiol i norsk klinisk praksis vil være. Legemiddelverket forventer at den mest sannsynlig vil være i tråd med godkjent preparatomtale, det vil si at den vil ligge et sted mellom 10 og 25 mg/kg/dag. Doseringen av cannabidiol er av stor betydning for IKER. Vi vet heller ikke i hvor lang tid pasientene vil stå på behandling med cannabidiol i norsk klinisk praksis. I GWPCARE6 ble det observert høye seponeringsrater, noe som også er vanlig for andre antiepileptika. Cannabidioldoseringen og forventet behandlingstid i norsk klinisk praksis har begge stor innvirkning på ressursbruk og budsjettkonsekvensene.
- Legemiddelverket mener at livskvalitetsvektene i GW Pharms base case 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.
- Den langsiktige behandlingseffekten av cannabidiol er svært usikker, og det er betydelig usikkerhet knyttet til antagelsen om livslang, konstant vedvarende behandlingseffekt av cannabidiol etter 16 uker i modellen<sup>2</sup>. Redusert behandlingseffekt over tid er vanlig med behandling med andre antiepileptika, og det er ikke langsiktig evidens som tilsier at dette kan ventes å være annerledes for behandling med cannabidiol.
- Innsendt dokumentasjon angående nyttetap for pårørende anses av Legemiddelverket som svak og svært usikker.
- Mens det primære endepunktet i GWPCARE6 var reduksjon i TSC-assosierte anfall i forhold til baseline, ble data for den økonomiske analysen basert på data fra post-hoc-analyser på 1) anfallsfrekvens og 2) anfallsfrie dager, som begge viste ikke-signifikante trender.

Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vi vurderer mest sannsynlig.

Effekt av cannabidiol, sammenlignet med dagens standardbehandling, forventes å være omtrent av samme størrelse ved TSC som ved DS og LGS hvis cannabidiol gis i kombinasjon med klobazam. Gitt at cannabidiol gis i kombinasjon med klobazam, og doseringen av cannabidiol er omtrent lik ved TSC som ved DS og LGS, bør dette tilsi at kostnad per QALY for cannabidiol ved TSC er i samme område som kostnad per QALY ved DS og LGS. Behandlingskostnaden for cannabidiol kan imidlertid være noe høyere ved TSC enn ved DS og LGS på grunn av forskjeller i indikasjon og doseringsanbefaling. Ved DS og LGS er det spesifisert i indikasjonen at cannabidiol skal brukes sammen med klobazam, mens dette ikke er spesifisert ved TSC. Klobazam forsterker effekten av cannabidiol. Uten klobazam kan det være behov for høyere dosering av cannabidiol, noe som medfører høyere kostnad. Videre er godkjent maksimaldose høyere ved TSC (25 mg/kg/dag) enn ved DS og LGS (20 mg/kg/dag). Det er likevel usikkert på dette tidspunktet om disse forskjellene vil medføre høyere behandlingskostnad for cannabidiol ved TSC enn ved DS og LGS i klinisk praksis.

<sup>2</sup> Til info: i modellen justeres det også for placeboeffekten etter 6 måneder etter studieperioden på 16 uker.

## Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>VURDERING AV EPIDYOLEX</b> .....	<b>3</b>
<b>3-SIDERS SAMMENDRAG</b> .....	<b>7</b>
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>10</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>12</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>14</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>16</b>
1.1 Problemstilling .....	16
1.2 Epileptiske anfall i forbindelse med tuberøs sklerose.....	16
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap .....	18
1.4 Behandling av tuberøs sklerose kompleks.....	19
1.4.1 Behandling med cannabidiol .....	19
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	19
1.4.3 Komparator .....	21
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT</b> .....	<b>22</b>
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier .....	22
<b>3 PICO</b> .....	<b>28</b>
3.1 Pasientpopulasjon.....	28
3.2 Intervensjon.....	32
3.3 Komparator.....	36
3.4 Utfallsmål.....	37
3.4.1 Effekt .....	37
3.4.2 Sikkerhet.....	44

3.5	Legemiddelverkets vurdering av innsendt effektdokumentasjon .....	48
4	<b>SAMMENDRAG AV HELSEØKONOMISK DOKUMENTASJON .....</b>	<b>49</b>
4.1	Innsendt dokumentasjon .....	49
4.2	Legemiddelverkets vurdering av innsendt helseøkonomisk dokumentasjon .....	57
4.3	Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio .....	61
5	<b>BUDSJETTKONSEKVENSER .....</b>	<b>62</b>
6	<b>OPPSUMMERING OG DISKUSJON .....</b>	<b>63</b>
	<b>REFERANSER .....</b>	<b>67</b>
	<b>APPENDIKS 1: BUDSJETTBEREGNINGER.....</b>	<b>69</b>
	Estimat av antall aktuelle pasienter .....	69
	Estimat av legemiddelkostnad per pasient .....	70
	Budsjettvirkning .....	70

## Logg

<b>Bestilling:</b>	ID2020_074 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter 2 år og eldre*
<b>Forslagstiller:</b>	Statens Legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	GW Pharma (International) B.V.
<b>Preparat:</b>	Epidyolex
<b>Virkestoff:</b>	Cannabidiol
<b>Indikasjon:</b>	Adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter 2 år og eldre.
<b>ATC-nr:</b>	N03AX24

### Prosess

Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	25-02-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-10-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	30-09-2021
Klinikere kontaktet for første gang	25-05-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	27-04-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	27-04-2022 24-06-2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	07-06-2022 30-06-2022
Rapport ferdigstilt:	28-11-2022

Saksbehandlingstid:	459 dager hvorav 35 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 424 dager, hvorav 186 dager i kø i påvente av tildeling av saksbehandler.
Saksutredere:	Monica Hallem Akerholdt Marthe Sunde Kirkemo Kristie van Lieshout
Kliniske eksperter:	Marit Bjørnvold Omar Hikmat Erik Sætre
<p>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.</p>	

\*Oppdatert i samsvar med endelig indikasjonsordlyd

## Ordliste

AED	Antiepileptiske legemidler/antiepileptic drug
ALAT	Alanin aminotransferase
ASAT	Aspartat aminotransferase
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CGIC	Caregiver Global Impression of Change
CCM	Current clinical management/ dagens standardbehandling
CBD	Cannabidiol
EMA	European Medicines Agency (Det europeiske legemiddelbyrået)
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KI	Konfidensintervall
MVA	Merverdiavgift
MT	Markedsføringstillatelse
PGIC	Physician Global Impression of Change
RWE	Real World Evidence
SGIC	Subject Global Impression of Change
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy /plutselig død i forbindelse med epilepsi
TANDs	TSC-associated neuropsychiatric disorders
TSC/TS	Tuberøs sklerose kompleks
VNS	Vagusnervestimulering

QALY	Kvalitetsjustert leveår
QOLCE	Quality of Life in Childhood Epilepsy
QOLIE	Quality of Life in Epilepsy

# 1 Bakgrunn

## 1.1 Problemstilling

I denne metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet når cannabidiol brukes som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre. GW Pharma (International) B.V. (heretter GW Pharma) har levert inn en helseøkonomisk analyse der behandling med cannabidiol som tillegg til dagens standardbehandling («current clinical management»/CCM) sammenliknes med CCM alene.

Cannabidiol fikk opprinnelig markedsføringstillatelse (MT) som adjuvant behandling i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS) 19. september 2019. Cannabidiol ved LGS og DS har blitt metodevurdert og ble innført av Beslutningsforum for nye metoder (1) i januar 2022. TSC er i likhet med DS og LGS preget av hyppige epileptiske anfall, forsinket psykomotorisk utvikling, motoriske problemer og ulike tilleggsvisker. De fleste pasienter har et stort og ofte livslangt behov for omsorg. Legemidlet er tilkjent «orphan drug designation» (legemiddel til sjelden sykdom) for indikasjonen denne metodevurderingen handler om (TSC), og for LGS og DS (2).

## 1.2 Epileptiske anfall i forbindelse med tuberøs sklerose

Tuberøs sklerose kompleks (TSC) er en sjelden genetisk sykdom, som kjennetegnes ved at det dannes svulster (kalt tubere) i ulike organer. Svulstene i seg selv er godartede, men fortrenger normalt vev slik at organer kan bli skadelidende. De vanligste organene er hjerne, nyrer, lunger, hjerte og hud, hvor skader i hjerne og nyrer oftest gir de alvorligste symptomene (3). Hos 85-90 % av alle som har sykdommen kan man påvise en genfeil i ett av de to genene TSC1 (Tuberous Sclerosis Complex 1) på kromosom 9 eller TSC2 (Tuberous Sclerosis Complex 2) på kromosom 16. TSC1 og TSC2 er gener som koder for proteinene hamartin og tuberin, som er viktige for alle kroppens celler ettersom proteinene danner et proteinkompleks som bremser cellens vekst. Feil i ett av proteinene vil forstyrre vekstreguleringen og kan gi opphav til svulster. 1/3 av genfeilene aktuelle for TSC arves fra mor eller far som har TSC, da ofte i en lite alvorlig grad. 2/3 av genfeilene er nyoppståtte genfeil, såkalte spontanmutasjoner (4).

Diagnosen stilles på bakgrunn av diagnostiske kriterier som inkluderer identifisering av genvariant TSC1/2, karakteristiske forandringer i hjerne, nyre, hjerte, hud og andre organer.

Det er store variasjoner i hvordan sykdommen arter seg. TSC-diagnosen kan stilles allerede i svangerskapet basert på karakteristiske forandringer på ultralydundersøkelse (4). Andre får ikke diagnosen før i voksen alder og noen lever hele livet uten å få diagnosen (bærere av sykdommen). Hos noen stilles ikke diagnosen før andre familiemedlemmer får påvist TSC (3).

Det er vanskelig å anslå nøyaktig forekomst av sykdommen, men det antas at 4-9 av 100 000 fødes med sykdommen. I Norge finnes det ca. 230 pasienter med TSC, hvor opptil 90 % av disse har epilepsi (3, 4). Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med har minst 50 % av TSC-pasientene med epilepsi



behandlingsresistent epilepsi. De anslår at omtrent 100 pasienter kan være aktuelle for behandling med cannabidiol, men at antallet kan øke dersom cannabidiol vil forsøkes i tidligere behandlingslinjer.

Klinikere har flere innspill til hvordan TSC påvirker levetid. Det anslås at TSC-pasienter har tilnærmet tilsvarende forventet levealder som befolkningen ellers. Forekomst av SUDEP (plutselig død i forbindelse med epilepsi) hos pasientgruppen kan gi økt risiko for død, men er så sjeldent at det trolig ikke vil trekke ned levetiden vesentlig. Komplikasjoner fra andre organer, som lunge og nyrer, kan derimot bidra til at flere TSC-pasienter har kortere forventet levealder. Pasienter uten disse tilleggskomplikasjonene forventes å ha tilsvarende levetid som pasienter med epilepsirelaterte syndromer for øvrig.

### Epileptiske anfall

Dersom det oppstår svulster i hjernen kan dette føre til epilepsi, lærevansker og utviklingshemming. 95 % av pasientene med TSC har symptomer fra nervesystemet, hvor epileptiske anfall er det vanligste symptomet. Det finnes to hovedgrupper av epileptiske anfall; generaliserte og fokale anfall. Ved generaliserte anfall er det epileptisk aktivitet i begge hjernehalvdeler, mens ved fokale anfall starter den epileptiske aktiviteten i ett område av hjernen. Det finnes flere ulike typer anfall innunder de to hovedgruppene; toniske, kloniske, tonisk-kloniske, myoklone, atoniske, typiske og atypiske absenser, og fokale anfall med og uten bevissthetstap (se Tabell 1). Så godt som alle typer epileptiske anfall kan forekomme ved TSC, utenom typiske absensanfall (en periode med plutselig og kort bevissthetstap, vanligvis mindre enn ti sekunder). 30-40 % har såkalte infantile spasmer, som er en type kramper som oppstår i løpet av de 18 første levemånedene. Tidlig og effektiv behandling av disse krampene kan gi en bedre prognose for den kognitive utviklingen (4).

Tabell 1: Anfall ved TSC. Kilde: (5).

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.
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.
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.
Atoniske anfall	En type anfall som gir kortvarig tap av muskelkraft i hele eller deler av kroppen. Anfall kommer gjerne svært brått og fører ofte til fall, som igjen kan føre til skader.
Kloniske anfall	Krampefasen av anfall, med rykninger i hele kroppen.
Status epilepticus	Når anfall ikke går over av seg selv eller starter opp igjen rett etter at de foregående sluttet.

### TANDs

Mange pasienter med TSC har ulike nevropsykiatriske vansker, og et samlebegrep på dette er «TANDs» (TSC-associated neuropsychiatric disorders). TANDs kan arte seg ulikt fra pasient til pasient, og kan blant annet omfatte ADHD, psykiske vansker, lærings- eller adferdsproblemer eller autismspekterforstyrrelser (6). TANDs kan påvirke livskvaliteten til pasientene og deres pårørende i stor grad, og ca. 90 % av pasienter med TSC opplever en eller flere former for TANDs i løpet av livet (7).

En kliniker forteller at mange pasienter med TSC har forsinket utvikling som mulig skyldes andre faktorer enn bare epilepsien, og for pasienter med mulig annen bakenforliggende patofysiologi for TANDs vil anfallsreduksjon spille mindre rolle for TANDs. For mange spiller derimot det å redusere anfallsbyrden fra epilepsien en stor rolle i dette.

Klinikere mener at reduksjon i TSC-assosierte anfall kan ha innvirkning på visse TANDs, selv om dette er vanskelig å tallfeste. For eksempel kan angsttilstander bedres ved lavere anfallshyppighet. Adferdsproblemer og læringsvansker kan bedres noe ved anfallsreduksjon tidlig i sykdomsforløpet. Ved å redusere anfallsbelastningen vil man redusere antall pasienter som utvikler en epileptisk encefalopati, som er tilstander assosiert med utviklingshemming og/eller andre nevroutviklingsforstyrrelser (8). Å redusere anfallshyppigheten vil derimot ikke ha noen effekt på etablert utviklingshemming og autisme.

## **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 har ikke beregnet absolutt prognosetap (APT)<sup>3</sup> i denne metodevurderingen fordi vi mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyse.

Pasienter som opplever anfall forbundet med TSC er preget av hyppige epileptiske anfall, forsinket psykomotorisk utvikling, motoriske problemer og ulike tilleggsvansker. Legemiddelverket vurderer at TSC med TSC-assosierte anfall er en svært alvorlig tilstand, og at prognosetapet er svært høyt for pasienter som er aktuelle for behandling med cannabidiol.

Eksplorative beregninger av APT for DS og LGS, som i likhet med TSC er preget av hyppige epileptiske anfall, forsinket psykomotorisk utvikling, motoriske problemer og ulike tilleggsvansker, tilsier et APT på >30 QALYs for DS og LGS (9).

---

<sup>3</sup> APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

## 1.4 Behandling av tuberøs sklerose kompleks

### 1.4.1 Behandling med cannabidiol

#### *Indikasjon*

Epidyolex (cannabidiol) er indisert til bruk som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og 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 peroral mikstur i sprøyter a 1 ml eller 5 ml. Anbefalt startdose er 2,5 mg/kg to ganger daglig (5 mg/kg/dag) i 1 uke. Etter 1 uke bør dosen økes til 5 mg/kg to ganger daglig (10 mg/kg/dag) og klinisk respons og tolerabilitet bør evalueres. På bakgrunn av individuell klinisk respons og tolerabilitet kan dosen økes ytterligere i ukentlige trinn på 2,5 mg/kg administrert to ganger daglig (5 mg/kg/dag), opptil en anbefalt maksimaldose på 12,5 mg/kg to ganger daglig (25 mg/kg/dag). Dersom dosen økes til mer enn 10 mg/kg/dag, opptil den anbefalte maksimaldosen på 25 mg/kg/dag, må det gjøres på bakgrunn av en vurdering av individuell nytte og risiko og i samsvar med plan for overvåking av leverfunksjon i preparatomtalen.

#### *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene er somnolens, redusert appetitt, diaré, feber, fatigue og oppkast. Den vanligste årsaken til seponering var forhøyede transaminaser.

Se fullstendig preparatomtale for Epidyolex for utfyllende detaljer (10).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Legemiddelverket kjenner ikke til at det foreligger nasjonale retningslinjer eller nasjonalt handlingsprogram for anfallsbehandling hos pasienter med TSC. Nasjonalt kompetansesenter for sjeldne epilepsirelaterte diagnoser ved Oslo Universitetssykehus beskriver anbefalt oppfølging og behandling av tuberøs sklerose kompleks (TSC). Denne ble senest revidert i 2017 (4). Det er ingen helbredende behandling og de enkelte symptomene behandles hver for seg. Best mulig kontroll på epilepsianfallene beskrives som noe av det viktigste i behandlingen av TSC og at god anfallskontroll er gunstig for prognosen med hensyn på utviklingen av kognitive problemer, psykisk utviklingshemming og autisme. Epilepsi ved TSC behandles etter samme retningslinjer som epilepsi generelt.

Mer enn 50 % av pasientene med TSC har behandlingsresistent epilepsi, og dagens anbefalinger omfatter både ikke-farmakologisk og farmakologisk behandling (11). For valg av legemiddel ved standardbehandling av epilepsi, se Tabell 2.

Tabell 2: Legemiddelvalg i henhold til anfallstyper ved standard epilepsibehandling. Kilde: (12)

	Førstevalg	Andrevalg	Tredjevalg eller tilleggshandling
<b>Fokale (partielle) anfall</b>			
Med eller uten påvirket bevissthet	Okskarbazepin, lamotrigin, levetiracetam	Karbamazepin, valproat, topiramat, zonisamid, eslikarbazepin, lakosamid	Gabapentin, pregabalin, perampanel, fenytoin, vigabatrin, felbamat, retigabin
<b>Generaliserte anfall</b>			
Tonisk-kloniske	Valproat, lamotrigin	Levetiracetam, topiramat	Zonisamid, perampanel, fenytoin
Absenser	Valproat, etosuksimid	Lamotrigin	
Myoklonier	Valproat, levetiracetam	topiramat	Lamotrigin, zonisamid, klonazepam
Toniske/atoniske	valproat	Lamotrigin, topiramat	Rufinamid, felbamat

Ikke-farmakologisk behandling omfatter vagusnervestimulering (VNS) og ketogen diett. Disse tiltakene kan ha effekt på anfallshyppigheten. Ved VNS implanteres en batteridreven stimulator inn under huden rett under kragebenet. En tynn elektrisk ledning koblet til stimulatoren festes til venstre vagusnerve og stimulerer denne, slik at regelmessige og svake elektriske impulser blir sendt til hjernen. Ketogen diett vil si et svært begrenset inntak av karbohydrater og stort inntak av fett. Utredning for kirurgi for å fjerne svulstene som antas å forårsake epilepsien er også et alternativ. Det kan være utfordrende å lokalisere nøyaktig anfallsstart, og flere typer undersøkelser kan være nødvendig for å konkludere om operasjon er mulig og hvilke svulster som bør fjernes.

Av farmakologiske behandlinger finnes det mange ulike medikamenter mot epilepsi. Ved infantile spasmer er vigabatrin (Sabrillex) førstevalg hos barn med TSC. Vigabatrin er også førstevalg ved fokale anfall oppstått i første leveår. Ved andre typer anfall er det ingen av epilepsimedisinene som har vist seg å være spesielt effektiv av behandling av epilepsi assosiert med TSC. Eldre medisiner som valproat og karbamazepin, og nyere typer som topiramat og levetiracetam kan ha effekt. mTOR-hemmere kan kombineres med antiepileptika for å redusere anfallsfrekvensen hos pasienter med behandlingsresistent epilepsi (4). Ifølge klinikere Legemiddelverket har snakket med vil cannabidiol (foreløpig) ikke være førstelinje/førstevalg av behandling mot TSC, men heller være et senere alternativ for pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig effekt av annen legemiddelbehandling.

Cannabidiol er godkjent til behandling av anfall ved DS og LGS og ble innført i Beslutningsforum for nye metoder i januar 2022. Legemiddelverket har spurt klinikere om erfaringer med å behandle anfall hos

disse pasientgruppene med cannabidiol. Klinikere har ikke lang erfaring med bruk av cannabidiol til pasienter med DS og LGS ennå, og peker på at de foreløpige erfaringene trolig ikke vil være representative for hele pasientgruppen på dette tidspunktet. De forteller at noen pasienter oppnår effekt, men ikke alle, noe som trekkes fram som vanlig ved disse epilepsisyndromene.

### **1.4.3 Komparator**

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at cannabidiol vil ha en plass som tilleggsbehandling (adjuvant behandling) til CCM («current clinical management», dagens standardbehandling), og at CCM alene er relevant komparator for metodevurderingen.

## 2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Cannabidiol til bruk som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med TSC hos pasienter som er 2 år og eldre fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT) 25. februar 2021 (2).

Det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget for utstedelse av markedsføringstillatelsen for denne indikasjonen for cannabidiol var den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase III-studien GWPCARE6 ([NCT02544763](#)). Effekt og sikkerhet ble undersøkt videre i en åpen forlengelsesstudie, GWPCARE6-OLE ([NCT02544750](#)).

GW Pharma har ikke gjennomført systematisk litteratursøk for relativ effekt. På grunn av at innsendt dokumentasjon inneholder en direkte sammenlignende studie av cannabidiol mot relevant komparator har Legemiddelverket god tatt dette i denne metodevurderingen.

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier.

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
GWPCARE6 (13)	Pasienter (1-65 år) med TSC og epilepsi på stabil behandling av epilepsi (medikamentell eller andre intervensjoner) en måned før screening  N = 224	<u>Arm 1:</u> Cannabidiol 25 mg/kg/dag + CCM****, i 16 uker (N = 75)  eller <u>Arm 2:</u> Cannabidiol 50 mg/kg/dag + CCM****, i 16 uker (N = 73)	Placebo + CCM, i 16 uker (N = 76)	Prosentvis endring i antallet TSC-assosierte anfall* under behandlingsperioden (vedlikehold og titrering) sammenlignet med baseline	- Antall «responders» (andel med $\geq 50\%$ reduksjon i TSC-assosierte anfall* i forhold til baseline ved uke 16) - Endring i CGIC**/SGIC***/PGIC**** i forhold til baseline - Prosentvis endring fra baseline for total anfallsfrekvens - Forekomst av bivirkninger

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
GWPCARE6-OLE (7)	Pasienter (1-65 år) som hadde fullført GWPCARE6  N = 199	Cannabidiol 25 mg/kg/dag + CCM*****, dosen kan reduseres eller titreres opp til 50 mg/kg/dag	Ingen	Forekomst av bivirkninger	- Prosentvis endring i TSC-assosierte anfall* - Antall «responders» (andel med $\geq$ 50% reduksjon i TSC- assosierte anfall - Endring i CGIC**/SGIC*** - Prosentvis endring fra baseline for total anfallsfrekvens

\* TSC-assosierte anfall: fokale motoriske anfall uten påvirket bevissthet; fokale anfall med påvirket bevissthet; fokale anfall med videreutvikling til bilaterale generaliserte krampeanfall og generaliserte anfall (tonisk-kloniske, kloniske eller atoniske anfall). \*\* CGIC: Caregiver Global Impression of Change. \*\*\*SGIC: Subject Global Impression of Change. \*\*\*\*PGIC: Physician Global Impression of Change \*\*\*\*\*CCM: Current clinical management = dagens standard behandling

#### *GWPCARE6 dobbeltblindet fase*

GWPCARE6 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie som undersøkte effekt og sikkerhet av cannabidiol 25 og 50 mg/kg/dag, som tilleggsbehandling til CCM. CCM bestod av ulike legemidler og andre intervensjoner som studiedeltakerne brukte fra før, og denne standardbehandlingen var lik for intervensjons- og komparatorarmen.

Studien ble innledet med en 4-ukers lang baselineperiode etterfulgt av selve studieperioden. Studieperioden var sammensatt av fire uker med opptitrering til vedlikeholdsdosen, etterfulgt av en 12-ukers vedlikeholdsperiode på denne dosen, totalt 16-ukers behandling og primær evalueringssperiode. Opptitreringen startet på 5 mg/kg/dag og ble økt med 5 mg/kg/dag hver andre dag opptil vedlikeholdsdose på 25 mg/kg/dag. For pasientene som skulle titreres opp til 50 mg/kg/dag fortsatte økningen deretter med 2,5 mg/kg/dag opptil vedlikeholdsdose. Vedlikeholdsdosene var pre-definerte i studieprotokoll. Ved dårlig toleranse kunne det vurderes å gjøre en reduksjon av dosen midlertidig eller permanent ut studieperioden.

For å delta i studien måtte pasientene ha:

- Dokumentert TSC og epilepsi,
- Stå på stabil behandling (medikamentell eller andre intervensjoner) en måned før screening
- En anfallshyppighet på minst 8 anfall i løpet av baselineperioden på fire uker, med minst 1 anfall i løpet av minst 3 av de 4 ukene

Pasienter med en historie av pseudoanfall (ikke-epileptiske anfall) eller med andre kliniske signifikante ustabile medisinske tilstander enn epilepsi kunne ikke delta i studien.

Pasientene ble randomisert 2:2:1:1 (25 mg/kg/dag cannabidiol, 50 mg/kg/dag cannabidiol, placebo 25 mg/kg/dag volumekvivalent, 50 mg/kg/dag volumekvivalent). Pasientene mottok behandling i form av peroral løsning som ble dosert morgen og kveld. Den perorale løsningen hadde identiske ingredienser og smak.

En pasientdagbok ble daglig fylt ut av pasientene eller deres pårørende gjennom hele studien. Her ble antall, type og alvorlighet for anfall fylt ut, i tillegg til informasjon om bivirkninger, inntak av cannabidiol, andre antiepileptika og redningsmedisin ved anfall. Pasientene ble også fulgt opp daglig over telefon.

Under studien var det ikke tillatt for pasientene å starte på ny epilepsibehandling (legemidler, ketogen diett eller vagusnervestimulering) eller å endre dosering på epilepsibehandlingen de stod på fra før. Det var heller ikke lov å bruke cannabis til rekreasjon, medisinsk cannabis, syntetiske cannabidiolbaserte legemidler, eller å motta behandling som del av en annen klinisk studie.

Det primære endepunktet var endring i antallet TSC-assosierte anfall under behandlingsperioden (vedlikehold og titrering) sammenlignet med baseline. Følgende anfallstyper ble klassifisert som TSC-assosierte anfall: fokale motoranfall uten nedsatt bevissthet eller klarhet; fokale anfall med nedsatt bevissthet eller klarhet; fokale anfall som utviklet seg til bilaterale generaliserte krampeanfall og generaliserte anfall (tonisk-kloniske, kloniske eller atoniske anfall). Viktige sekundære endepunkter var andel pasienter som hadde minst 50 % reduksjon i frekvensen av TSC-assosierte anfall, S/CGIC (Subject/Caregiver Global Impression of Change) ved siste oppmøte og prosentvis endring fra baseline for total anfallsfrekvens (total anfallsfrekvens = alle anfallstyper samlet). Studien undersøkte blant annet også andel pasienter som hadde minst 75 og 100 % reduksjon i TSC-assosierte anfall. Helserelatert livskvalitet ble sammen med CGIC/SGIC og PGIC målt med verktøyene Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) hos barn og Quality of Life in Epilepsy (QOLIE) hos voksne.

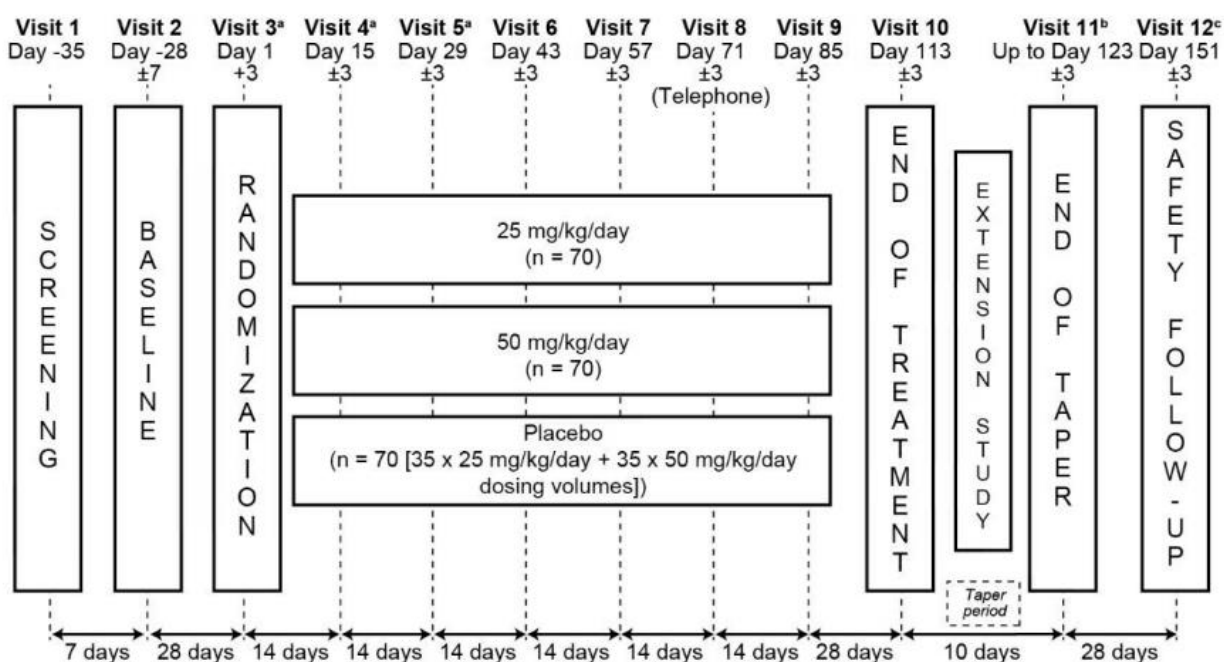
Statistisk testing av studiens endepunkter fulgte en forhåndsbestemt hierarkisk struktur. Dersom et høyere rangert endepunkt ikke oppnådde statistisk signifikans, ble ikke endepunktene videre i hierarkiet testet. Se Tabell 4 under.

Tabell 4: Hierarkisk struktur for de viktigste endepunktene i GWPCARE6. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Test	Outcome	Description	Dosage Comparison Versus Placebo
1	Primary	Change in number of TSC-associated seizures	Cannabidiol 25 mg/kg/day
2	First key secondary	≥50% responder rate for TSC-associated seizures	Cannabidiol 25 mg/kg/day
3	Primary	Change in number of TSC-associated seizures	Cannabidiol 50 mg/kg/day
4	First key secondary	≥50% responder rate for TSC-associated seizures	Cannabidiol 50 mg/kg/day
5	Second key secondary	Subject/caregiver global impression of change	Cannabidiol 25 mg/kg/day
6	Third key secondary	Change in total seizure	Cannabidiol 25 mg/kg/day
7	Second key secondary	Subject/caregiver global impression of change	Cannabidiol 50 mg/kg/day
8	Third key secondary	Change in total seizure	Cannabidiol 50 mg/kg/day



GWPCARE6 hadde to intervensjonsarmer der pasientene fikk 25 eller 50 mg/kg cannabidiol daglig, fordelt på to doser. Cannabidiol 50 mg/kg/dag viste seg å ha et lignende nivå av anfallsreduksjon som 25 mg/kg/dag. Imidlertid var denne dosen forbundet med en økt forekomst av bivirkninger sammenlignet med 25 mg/kg/dag, og ved markedsføringstillatelsen ble maksimal anbefalt dose derfor 25 mg/kg/dag (2). 75 av pasientene hørte til studiearmen som fikk cannabidiol 25 mg/kg/dag. Studiedesign er illustrert i Figur 1.



Figur 1: Skjematisk beskrivelse av GWPCARE6. Kilde: (2).

Pasienter som gjennomførte og fullførte en av behandlingsarmene av den dobbeltblindede fasen kunne videre delta i GWPCARE-OLE.

#### GWPCARE6-OLE

GWPCARE6-OLE var en åpen langtidsoppfølgingsstudie av GWPCARE6 (7). Pasienter som fullførte behandlingsperioden i GWPCARE6 kvalifiserte for videre deltakelse i GWPCARE6-OLE for maksimalt ett år (OLE-fasen ble utvidet til totalt 4 år i USA og 3 år i Polen). 99 % av de som fullførte hovedstudien (199 pasienter) deltok videre i OLE-studien. Intervensjonsarmen i oppfølgingsstudien GWPCARE6-OLE bestod av cannabidiol i kombinasjon med CCM. Forberedelsene til studien bestod av en 3-ukers titreringsperiode, en vedlikeholdsperiode, og en 10-dagers avvenningsperiode. I titreringsperioden ble pasienter som hadde fått placebo i GWPCARE6 titrert opp til cannabidiol 25 mg/kg/dag, pasientene som hadde fått cannabidiol 50 mg/kg/dag ble titrert ned til 25 mg/kg/dag (10 % per dag i 5 dager), og pasientene som hadde fått cannabidiol 25 mg/kg/dag fortsatte på denne dosen. Alle pasientene startet da oppfølgingsstudien med en dosering på 25 mg/kg/dag, og dosen ble deretter justert opp eller ned på bakgrunn av individuell klinisk respons og toleranse. Dosering og plan for opptitrering var pre-definert i studieprotokoll. Dosen kunne økes til maks 50 mg/kg/dag.

Oppfølgingsstudien ble avsluttet i juni 2021. GW Pharma har opplyst om at det forventes at endelige resultater blir offentlig tilgjengelige i tredje kvartal av 2022, men på tidspunktet for ferdigstilling av denne rapporten var resultatene ikke offentliggjort enda. Av den grunn er en del av resultatene i kapittel 3 sladdet.

Primærendepunktet i GWPCARE6-OLE var bivirkningsprofil. De viktigste sekundære endepunktene var prosentvis endring fra baseline i TSC-assosierte anfall, andel pasienter som hadde minst 50 % reduksjon i frekvensen av TSC-assosierte anfall, endring av SGIC/CGIC ved siste oppmøte og prosentvis endring fra baseline for total anfallsfrekvens.

### Studier som pågår

Det pågår en åpen, randomisert fase III studie av barn (1 mnd. til 11 år) med TSC der cannabidiol kombinert med standardbehandling sammenlignes med standardbehandling alene ([NCT04485104](#)). Studien antas å ferdigstilles i juli 2024.

### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverkets vurderer at innsendt klinisk dokumentasjon er tilstrekkelig relevant for metodevurderingen, men påpeker følgende:

- Endepunkter var ikke i fullstendig samsvar med EMAs retningslinjer for undersøkelser av legemidler i epilepsibehandling, som spesifisert i EPAR (2). I retningslinjene er det anbefalt to primære endepunkter, der det ene måler «responders»/ «non-responders», hvor «responders» defineres etter en forhåndsbestemt prosentvis reduksjon i anfall, der 50 % reduksjon er mye brukt. Det andre bør være en form for parametrisering som bruker reell endring i anfallsfrekvens. Kun ett av disse var primært endepunkt i GWPCARE6, mens «responders» (definert som 50 % reduksjon fra baseline) var et sekundært endepunkt. På tross av avviket fra overnevnte retningslinje ble dette akseptert av EMA. Kliniske eksperter mener at det primære endepunktet må være en gitt prosentvis endring i TSC-assosierte anfall, i tråd med EMAs anbefalinger. I GWPCARE6-studien er dette undersøkt som et sekundært endepunkt (pasienter med minst 50 % reduksjon i antall anfall).
- Cannabidiol 50 mg/kg/dag viste seg å gi et liknende nivå av anfallsreduksjon som 25 mg/kg/dag. Imidlertid var denne dosen forbundet med en økt forekomst av bivirkninger sammenlignet med 25 mg/kg/dag, og maksimal anbefalt dose i preparatomtalen ble derfor 25 mg/kg/dag (2, 10). Tilsvarende effekt for 25 mg/kg/dag og 50 mg/kg/dag gjorde det ikke mulig å etablere et dose/respons-forhold.

Videre i rapporten vil Legemiddelverket kun inkludere resultater fra pasienter som fikk cannabidiol 25 mg/kg/dag i studien GWPCARE6.

Det finnes ingen studier som har undersøkt doseringen 10 mg/kg/dag hos pasienter med TSC. At pasientene i GWPCARE6 ble titrert opp til det som er preparatomtalens maksimaldose, i tillegg til at det var mulig å øke dosen til en høyere dose enn anbefalt i godkjent preparatomtale i GWPCARE6-OLE, reduserer overførbarheten av studieresultatene til klinisk praksis.

- GWPCARE6 er av kort varighet, med en randomisert fase på kun 16 uker, og GWPCARE6-OLE var en åpen forlengelsesstudie uten kontrollarm, noe som gjør det utfordrende å si noe om den relative effekten av cannabidiol på lang sikt.
- Stratifisering etter samtidig bruk av klobazam (ja/nei) ville vært foretrukket gitt den kjente interaksjonen mellom klobazam og cannabidiol. Studien ble imidlertid igangsatt før denne interaksjonen var fullt kjent.

## 3 PICO<sup>4</sup>

### 3.1 Pasientpopulasjon

#### Norsk klinisk praksis

I henhold til preparatomtalen er cannabidiol aktuell som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med TSC for pasienter som er 2 år og eldre. I adjuvant behandling ligger det at pasienter som er aktuelle for denne metodevurderingen har behandlingsresistent epilepsi, definert som manglende anfallskontroll etter forsøk med to relevante anfallsreduserende medisiner i optimal dosering (3, 4). Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med beskriver at aktuelle pasienter stort sett bruker flere anfallsreduserende medisiner samtidig, og at forskjellige kombinasjoner har blitt forsøkt tidligere. Klinikerne anser det som rimelig at pasientene kan bruke over tre ulike typer antiepileptika.

Opptil 90 % av TSC-pasienter har epilepsi og ifølge klinikere har om lag 50 % av disse behandlingsresistent epilepsi og vil være aktuelle for behandling med cannabidiol.

Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med beskriver at pasienter med TSC er en heterogen gruppe, der det varierer veldig hvor påvirket de er av tilstanden. Når det gjelder anfallskarakteristika forteller de at det er *fokale anfall* som er dominerende ved TSC. Fokale anfall uten bevissthetspåvirkning forekommer, mens fokale anfall med bevissthetspåvirkning og med utvikling til bilaterale motoriske utfall vil være vanligere.

Det er utfordrende å tallfeste gjennomsnittsalderen for TSC-populasjonen som er aktuell for behandling med cannabidiol i Norge siden det ikke er god statistikk tilgjengelig. Både barn og voksne vil være aktuelle. Ved en eventuell innføring av cannabidiol vil man forsøke behandling til pasienter som ikke har hatt god nok effekt av tilgjengelig behandling som finnes per i dag, følgelig vil behandlingen være mindre aktuell til de helt yngste pasientene. Klinikene forklarer at det etter hvert kan bli ønskelig å starte opp med cannabidiol tidligere, med mulighet for at det prøves tidligere i behandlingslinjen. Dette vil imidlertid være helt avhengig av klinisk effekt og erfaringer i praksis.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

GWPCARE6-studien inkluderte pasienter mellom 1 og 56 år. For å kunne delta i GWPCARE6-studien måtte pasientene stå på minst en antiepileptisk medisin og dosen måtte ha vært stabil i minst fire uker før screening. Dersom pasientene brukte annen behandling for epilepsi (inkludert ketogen diett og vagusnervestimulering) måtte også dette ha vært stabilt de siste fire ukene.

Gjennomsnittsalder og gjennomsnittlig kroppsvekt i studiepopulasjonen i GWPCARE6 var på henholdsvis 13,95 år og 43,37 kg ved baseline. Median antall tidligere brukte antiepileptiske legemidler var 4, og de fleste pasientene brukte minst 3 andre antiepileptika under studien. De mest brukte antiepileptiske legemidlene var valproat, vigabatrin, levetiracetam og klobazam. Tidligere brukte antiepileptika inkluderte også everolimus i tillegg til de øvrige nevnte legemidlene. Pasientene hadde en anfallshyppighet på litt under to TSC-assosierte anfall daglig, med en spredning fra ett til fire daglige anfall. En liten andel

---

<sup>4</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

av pasientene mottok ikke-farmakologisk behandling som ketogen diett (1,3 %) og vagusnervestimulering (11,2 %) under studien. Baseline pasientkarakteristika er presentert i Tabell 5.

Tabell 5: Baselinekarakteristika GWPCARE6. Kilde: (13).

Baselinekarakteristika	Antall (%)		
	Placebo (n=76)	CBD 25 mg/kg/dag (n=75)	CBD 50 mg/kg/dag (n=73)
Alder i år, median (range) i år	10.9 (1.2-55.8)	11.6 (1.1-56.8)	10.2 (1.8-34.9)
Alder i år			
- 1-6	22 (29)	21 (28)	21 (29)
- 7-11	18 (24)	18 (24)	18 (25)
- 12-17 år	16 (21)	16 (21)	16 (22)
- 18-65 år	20 (26)	20 (27)	18 (25)
Menn	45 (59)	43 (57)	43 (59)
Median antall tidligere brukte antiepileptika (range)	4 (0-15)	4 (0-13)	4 (0-13)
Median antall konkomitante (samtidige) antiepileptika (range)	3 (1-5)	3 (0-4)	3 (1-5)
Antall konkomitante antiepileptika			
- 1	8 (11)	9 (12)	7 (10)
- 2	27 (36)	20 (27)	24 (33)
- ≥3	41 (54)	45 (60)	42 (58)
Median antall konkomitante og tidligere brukte antiepileptika (range)	7 (2-18)	7 (1-15)	7 (1-15)
Konkomitante antiepileptika, type			
- Valproat	35 (46)	29 (39)	36 (49)
- Vigabatrin	17 (22)	28 (37)	29 (40)
- Levetiracetam	24 (32)	19 (25)	22 (30)
- Klobazam	25 (33)	17 (23)	19 (26)
Tidligere brukte antiepileptika ikke lenger i bruk, type			

- Valproat	23 (30)	28 (37)	25 (34)
- Vigabatrin	42 (55)	26 (35)	29 (40)
- Levetiracetam	36 (47)	39 (52)	33 (45)
- Klobazam	22 (29)	24 (32)	16 (22)
- Everolimus	7 (9)	7 (9)	7 (10)
Median antall anfall i løpet av 28 dagers baselineperiode (IQR*)			
- Antall TSC-assosierte anfall**	54.1 (26.4-102.0)	56.0 (21.2-101-0)	61.0 (36.0-117.0)
- Totalt antall anfall***	56.5 (27.5-138.1)	56.0 (22.6-101-0)	70.0 (38.0-130.0)
Undergrupper av anfall i løpet av 28 dagers behandlingsperiode			
- Fokale anfall uten bevissthetspåvirkning	33 (43)	29 (39)	39 (53)
- Fokale anfall med bevissthetspåvirkning	50 (66)	46 (61)	54 (74)
- Fokale anfall med utvikling til bilaterale motoriske anfall	24 (32)	17 (23)	24 (33)
- Tonisk-kloniske	14 (18)	22 (29)	16 (22)
- Toniske	15 (20)	27 (36)	23 (32)
- Kloniske	2 (3)	3 (4)	3 (4)
- Atoniske	13 (17)	10 (13)	5 (7)
- Andre****	15 (20)	12 (16)	24 (33)

\* Interkvartilbredde.

\*\* Anfall som inngikk som studiens primære utfallsmål, definert som: tellbare fokale motoriske anfall uten bevissthetspåvirkning, fokale anfall med bevissthetspåvirkning, fokale anfall med utvikling til bilaterale motoriske anfall, og generaliserte anfall (tonisk-kloniske, kloniske eller atoniske).

\*\*\* Alle anfallstyper kombinert, inkludert fokale sensoriske anfall og epileptiske spasmer.

\*\*\*\* Inkluderer absens-, myoklone- og fokale sensoriske anfall og infantile/epileptiske spasmer.

### Innsendt helseøkonomisk modell

Populasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på ITT-populasjonen i GWPCARE6. Den totale studiepopulasjonen ble delt opp i fire aldersgrupper i modellen for å sikre mer presis estimering av behandlingsdosering og kostnader. Aldersgruppene samsvarer med aldersgruppene som brukes til stratifisering under randomiseringen. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen er vist i tabellen under.

Tabell 6: Pasientkarakteristika som inngår som variabler in den helseøkonomiske modellen. Kilde: Innsendt dokumentasjon.

Age banding	2-6 years	7-11 years	12-17 years	≥ 18 years
Mean age, years (SD)	4.46 (1.36)	9.37 (1.51)	14.90 (1.66)	28.10 (9.65)
% female (SD)	38.20% (6.56%)	41.70% (6.94%)	53.10% (9.39%)	35.00% (5.53%)
Mean body weight, kg (SD)				
Mean BSA m2 (SD)	0.77 (0.17)	1.09 (0.18)	1.51 (0.24)	1.84 (0.31)
Age distribution (%) of cohort at baseline	23.94%	25.35%	22.54%	28.17%

Abbreviation: BSA, body surface area; SD, standard deviation.

Gjennomsnittlig kroppsvekt og kroppsoverflate benyttes til å beregne legemiddelkostnader, og startalderen brukes til å modellere dødelighet til pasientene som ikke dør som følge av SUDEP eller TSC-relatert overdødelighet, dvs. i henhold til dødelighet i den generelle befolkningen. Andelen pasienter i aldersgruppen ≥18 år i modellen øker for hvert år som går til alle pasienter er over 18 år i modellen.

### Legemiddelverkets vurdering

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at studiepopulasjonen og deres tidligere/nåværende behandling stort sett virker representativ for den norske TSC-populasjonen aktuell for behandling med cannabidiol. Pasienter som vil behandles med cannabidiol har behandlingsresistent epilepsi. Klinikere anser antall tidligere og samtidig brukte antiepileptika i studien som representativt for norsk klinisk praksis. Alle aktuelle pasienter vil ha prøvd flere alternativer både tidligere og samtidig med hverandre. Klinikere påpeker imidlertid noen forskjeller mellom studien og behandlingstilbudet for norske pasienter, da vigabatrin hovedsakelig brukes ved infantile spasmer, en form for alvorlig epilepsi hos barn fra 3 mnd til 1,5 års alder, der en av årsakene er tuberøs sklerose (14), og at lamotrigin, karbamazepin/ okskarbamazepin og topiramamat også brukes i norsk klinisk praksis. Everolimus brukes senere i behandlingen. I tillegg vil flere pasienter ha prøvd eller bruke ikke-farmakologisk behandling som ketogen diett og vagusnervestimulering i norsk klinisk praksis enn i studien, men klinikere rapporterer om at de har sett varierende grad av effekt av dette. Kirurgi med fjerning av tubere som forårsaker epilepsien er også et behandlingsalternativ for noen pasienter, men er vanskelig der det er mange foci (steder med tubere som forårsaker epileptisk aktivitet).

Et anslag fra en kliniker er at spredningen i alder i GWPCARE6 er representativ for norsk klinisk praksis, men at median alder (10-11 år) er noe lav i forhold til den norske populasjonen. Det angis også at andelen voksne i studien er representativt.

Norske klinikere mener anfallshyppigheten fra studien (median antall TSC-assosierte anfall på litt under to daglig, med spredning fra ett til fire daglige anfall) er representativ for norske TSC-pasienter. Når det gjelder anfallskarakteristika er det *fokale anfall* som dominerer ved TSC. Den helseøkonomiske modellen inkluderer ikke fokale anfall uten bevissthetspåvirkning. Kliniske eksperter har spilt inn at disse anfallene har mindre betydning enn andre mer alvorlige anfall ved TSC, noe som støtter dette valget. Fokale anfall med bevissthetspåvirkning og med utvikling til bilaterale motoriske utfall vil være vanligere.

*Legemiddelverket anser pasientkarakteristika fra GWPCARE6 som tilstrekkelig representative for den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis.*

## 3.2 Intervensjon

### Norsk klinisk praksis

Klinikere antar at cannabidiol vil komme senere i behandlingslinjen og vil være en tilleggsbehandling til andre antiepileptika i norsk klinisk praksis. Dette samsvarer med godkjent preparatomtale for cannabidiol (10), der det fastsettes at legemiddelet skal brukes som adjuvant behandling, dvs. *tilleggsbehandling* mot anfall forbundet med TSC.

### Gjennomsnittsdose

I preparatomtalen for cannabidiol anbefales en startdose på 5 mg/kg/dag med en forsiktig opptitrering til 10 mg/kg/dag. Denne kan på bakgrunn av klinisk respons og tolerabilitet opptitreres ytterligere til en maksdose på 25 mg/kg/dag. Klinikere forteller at de vil følge preparatomtalens doseringsregime. I behandlingen av pasienter med TSC er det vanlig å bruke serumkonsentrasjonsmålinger for antiepileptika aktivt for å titrere dosen opp eller ned.

Klinikere antar at gjennomsnittlig vedlikeholdsdose i norsk klinisk praksis kan ligge mellom 10 og 25mg/kg/dag. Å øke dosen over maksdosen på 25 mg/kg/dag anses som lite aktuelt, men kan være riktig for noen pasienter dersom det ikke oppnås tilstrekkelig respons, eller om responsen avtar over tid. Behandling vil seponeres når pasienten opplever større bivirkningsbyrde enn nytte.

### Behandlingslengde

Klinikere har erfart at de fleste andre legemidler som brukes mot anfall assosiert med TSC ofte mister effekt etter 6 måneder til 1 års tid. Basert på erfaringene med behandling av behandlingsresistent epilepsi mener de det er tvilsomt at man kan anta at pasienter med TSC oppnår vedvarende effekt av cannabidiol over svært lang tid.

### Stoppregel

Cannabidiol er fra tidligere innført 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. I den forbindelse ble det innført start/stoppkriterier for behandling (15). Klinikere støtter at det fastsettes kriterier for når behandlingen bør avsluttes, og at det bør innføres tilsvarende kriterier for TSC-populasjonen. Pasientenes anfallsstatus bør som hovedregel vurderes etter 6 måneder, men vanligvis vil pasientene også tas inn til kontroll rundt 3 måneder etter oppstart på behandling. 30 % reduksjon i alle anfall sammenliknet med baseline anses som en klinisk relevant grenseverdi. Dersom det ikke er oppnådd minst 30 % reduksjon i TSC-assosierte anfall etter 6 måneder, sammenliknet med anfallsfrekvensen i en registrert periode før behandlingsstart, støttes det at behandlingen bør avsluttes. Det bør også kunne utvises skjønn for enkelte pasienter der man er usikker på effekt, og i de tilfellene bør det åpnes for at effekten evalueres etter 8 til (maksimalt) 12 måneder. Dette kan være tilfeller hvor man har fått god effekt på andre faktorer som kan påvirke anfallshyppigheten, for eksempel TANDs som angst, men at pasienten enda ikke har nådd kravet om 30 % reduksjon i løpet av de første 6 månedene.



### *Interaksjoner*

Omtrent samtlige TSC-pasienter med epilepsi bruker flere andre antiepileptika samtidig, der mange vil forårsake interaksjoner og enzyminduksjon. Dette vil også kunne påvirke behandlingen, men erfaringsmessig (fra DS/LGS-behandling) justeres de andre antiepileptika etter cannabidioldoseringen.

Oppstart av cannabidiol kan medføre at dosen av andre legemidler må justeres for å ligge innenfor terapeutisk vindu. Det påpekes også av klinikere at pasienter med TSC kan være enda mer utsatt for bivirkninger som skyldes legemiddelinteraksjoner, da TSC påvirker så mange ulike organsystemer og pasientene ofte bruker flere andre legemidler (utenom antiepileptika). Spesiell oppmerksomhet bør rettes mot oppfølging av everolimus som vil få signifikant forhøyet serumkonsentrasjon ved tillegg av cannabidiol (10). Monitorering av både cannabidiol og andre legemidler pasienten bruker er derfor viktig både ved oppstart og under behandling.

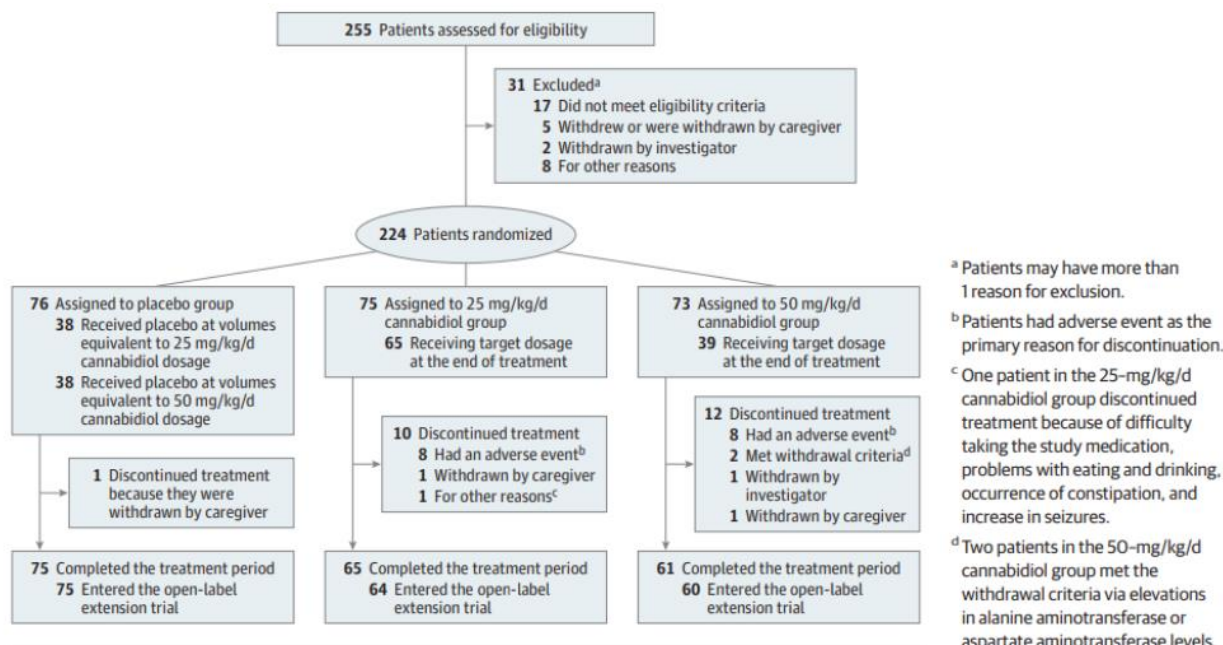
### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

#### *GWPCARE6*

I intervensjonsarmene i GWPCARE6 fikk pasientene 25 eller 50 mg/kg/dag peroral løsning i kombinasjon med CCM. CCM er lik for intervensjonsarmen og komparatorarmen, og beskrives i neste kapittel (3.3). Startdose var 5 mg/kg/dag før opptitrering til måldose. Median modal dose<sup>5</sup> for CBD25-armen var 24 mg/kg/dag, og for CBD50-armen var den 36 mg/kg/dag. 23 pasienter (10,3 %) avbrøt behandlingen og fullførte dermed ikke GWPCARE6 studien; 12 pasienter (16 %) i CBD50-armen, 10 pasienter (13 %) i CBD25-armen og 1 pasient (1 %) i placebo-armen (se Figur 2). Av disse var det 8 pasienter i CBD50-armen, 8 pasienter i CBD25-armen som avbrøt på grunn av bivirkninger. Av de totalt 201 pasientene som fullførte studien, gikk 199 videre til oppfølgingsstudien GWPCARE6-OLE.

---

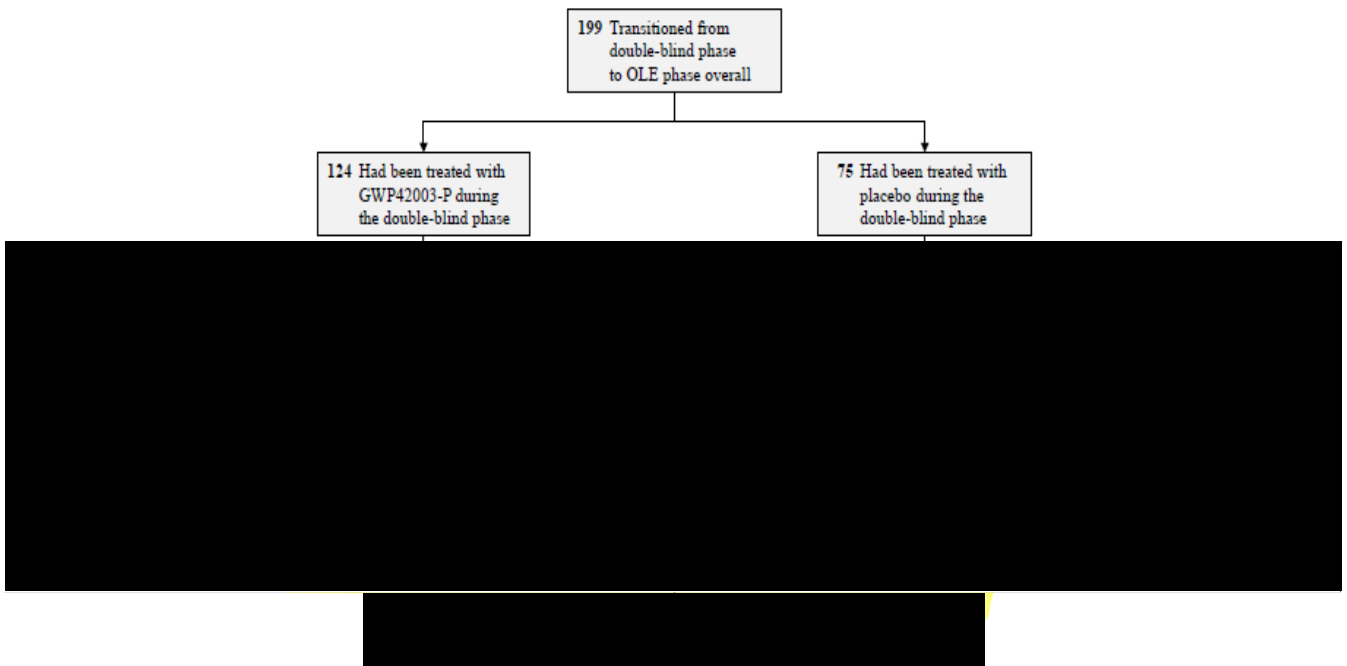
<sup>5</sup> Med modal dose menes den dosen som forekom oftest i datasettet.



Figur 2: Flytskjema GWPCARE6. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

### GWPCARE6-OLE

I oppfølgingsstudien GWPCARE6-OLE ble alle pasientene titrert opp eller ned til 25 mg/kg/dag i kombinasjon med CCM. Legemiddelverket har fått tilgang til data utover publiserte resultater (Wheless et al 2021 (16)). En stor andel av pasientene i GWPCARE6-OLE seponerte behandlingen med cannabidiol underveis. Det var totalt [redacted] pasienter ([redacted]) som fullførte behandlingsperioden. Av pasientene som fullførte studien var det like mange ([redacted]) pasienter ([redacted]) som ble behandlet med  $\leq 25$  mg/kg/dag som ble behandlet med  $> 25$  mg/kg/dag. Det var ulike grunner for å seponere behandling, se Figur 3. Av de [redacted] pasientene som avbrøt studien av «andre» grunner, gikk [redacted] over til å bruke andre antiepileptika. Median behandlingstid for de 199 pasientene det ble samlet inn data for var [redacted] dager.



Figur 3: Flytskjema GWPCARE6-OLE. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

### Innsendt helseøkonomisk modell

Intervensjonsarmen i den helseøkonomiske modellen består av cannabidiol som tilleggsbehandling (cannabidiol + CCM).

I beregningen av legemiddelkostnadene i modellen legger GW Pharma en dosering av cannabidiol på 12 mg/kg/dag til grunn. GW Pharma forklarer at en gjennomsnittsdose på 12 mg/kg/dag gjenspeiler klinisk praksis hvor dosering vil variere fra 10 mg/kg/dag hos noen pasienter til maksimalt 25 mg/kg/dag hos noen pasienter. GW Pharma beskriver også at dosen på 12 mg/kg/dag har blitt bekreftet av kliniske eksperter å være en realistisk og rimelig gjennomsnittsdose i klinisk praksis.

I motsetning til kostnadene i modellen, er effektdata i modellen for intervensjonsarmen basert på studiedata for kohorten som ble randomisert til 25-mg (CBD25-armen) i GWPCARE6.

I hver modellsyklus antas det at en del av pasientene vil seponere cannabidiolbehandlingen, basert på studiedata fra GWPCARE-studiene, stoppreglar og antagelser. For ytterligere detaljer henvises det til kapittel 4.

### Legemiddelverkets vurdering

I preparatomtalen er det ikke spesifisert at 10 mg/kg/dag er anbefalt vedlikeholdsdose for TSC, som det er for DS og LGS. For TSC står det beskrevet følgende i preparatomtalen: *dersom dosen økes til mer enn 10 mg/kg/dag, opptil den anbefalte maksimaldosen på 25 mg/kg/dag, må det gjøres på bakgrunn av en vurdering av individuell nytte og risiko og i samsvar med den fullstendige overvåkingsplanen.*

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 initialt titrert til en dose på 10 mg/kg/dag, og dosen kan videre økes opptil en maksimaldose på 25 mg/kg/dag, avhengig av individuell klinisk respons og tolerabilitet. Det finnes ingen studier som har undersøkt doseringen 10 mg/kg/dag hos pasienter med TSC. Overførbarheten av resultatene ved bruk av en lavere dose er dermed en viktig kilde til usikkerhet.

I motsetning til kostnadene i modellen, er effektdata i modellen for intervensjonsarmen basert på studiedata for kohorten som ble randomisert til 25-mg (CBD25-armen) i GWPCARE6. Som hovedregel foretrekker Legemiddelverket at behandling og dosering som ligger til grunn for effekt fra studien samsvarer med behandling og dosering som ligger til grunn for beregning av kostnadene i modellen. Dette sikrer intern validitet. Legemiddelverket anser også ekstern validitet (gyldighet for norsk klinisk praksis) som viktig, og i dette tilfellet kan det være et stort avvik mellom studiedata (intern validitet) og norsk klinisk praksis (ekstern validitet), da vi ikke vet hva gjennomsnittsdosen i norsk klinisk praksis vil være og om effekten vil være lik som i studien ved en lavere dosering.

Det er utfordrende å si på hvilket nivå den gjennomsnittlige vedlikeholdsdosen i norsk klinisk praksis vil være, og det kan være at doseringen på 12 mg/kg/dag, og følgelig kostnadene knyttet til cannabidiol behandling, er undervurdert i GW Pharmas analyse. Doseringen av cannabidiol er av stor betydning for behandlingskostnadene, og dermed også for kostnadseffektiviteten.

### 3.3 Komparator

Komparator for metodevurderingen av cannabidiol gitt i tillegg til CCM, er bruk av CCM *alene*.

#### Norsk klinisk praksis

Pasienter med TSC behandles både farmakologisk med antiepileptika og ikke-farmakologisk (vagusnervestimulering, ketogen diett). Det er vanlig at pasienter med TSC står på flere ulike legemidler samtidig.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Komparator i den innsendte studien (GWPCARE6) var placebo i kombinasjon med CCM, hvor CCM bestod av ulike kombinasjoner av antiepileptika, ketogen diett og vagusnervestimulering.

#### Innsendt helseøkonomisk modell

Komparatorarmen i den helseøkonomiske modellen består av behandling som i intervensjonsarmen, men cannabidiol er erstattet med placebo (placebo + CCM). I modellen består CCM av ulike kombinasjoner av antiepileptika, basert på antall og type antiepileptika pasientene mottok i GWPCARE6. Kostnader til ketogen diett og vagusnervestimulering har ikke blitt inkludert i den helseøkonomiske modellen fordi GW Pharma antar at det har lite å si for analysen.

Doseringene til de forskjellige antiepileptika er basert på anbefalt dosering i preparatomtalene. CCM behandling hverken seponeres eller endres over tid i modellen, og er lik for intervensjonsarmen og komparatorarmen i modellen.

Tabell 7: CCM (legemidler) for pasienter < 18 år og ≥ 18 år, basert på GWPCARE6. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Anti-epileptic drug name	Proportion trial population (paediatric <sup>b</sup> ) on medication <sup>a</sup>	Proportion trial population (adult <sup>c</sup> ) on medication <sup>a</sup>
Carbamazepine		
Clobazam		
Lacosamide		
Lamotrigine		
Levetiracetam		
Oxcarbazepine		
Sodium valproate		
Topiramate		
Vigabatrin		
Zonisamide		

Notes: <sup>a</sup>, based on proportions used in GWPCARE6 study; <sup>b</sup>, patients aged <18 years; <sup>c</sup>, patients aged ≥18 years.

For komparatorarmen er effektdata i modellen basert på studiedata for kohorten som ble randomisert til placebo-armen i GWPCARE6. Studiedata fra GWPCARE6 brukes i de første 16 ukene i modellen, og etter det antas det vedvarende behandlingseffekt.

### Legemiddelverkets vurdering

Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med har bekreftet at dagens standardbehandling i Norge er omtrent lik som CCM i GWPCARE6 og den helseøkonomiske modellen. Ketogen diett og vagusnervestimulering er også vanlig behandling. Analysen inkluderer derimot ingen kostnader knyttet til ketogen diett og vagusnervestimulering, og Legemiddelverket vurderer derfor at kostnadene av CCM er underestimerte. Bruk av ketogen diett og VNS i GWPCARE6 var jevnt fordelt mellom armene, og en inkludering av disse kostnader i den helseøkonomiske analysen ville dermed ikke påvirke IKER i stor grad.

## 3.4 Utfallsmål

### 3.4.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

GWPCARE6:

- Det primære utfallsmålet i GWPCARE6 var endring i antallet TSC-assosierte anfall under behandlingsperioden (vedlikehold og titrering, 16 uker til sammen) sammenlignet med baseline. De viktigste sekundære endepunktene var som følger:
- Andel pasienter med ≥50 % reduksjon i TSC-assosierte anfall sammenliknet med baseline
- Endring fra baseline i SGIC og CGIC-scorer
- Endring fra baseline i totalt antall anfall

TSC-assosierte anfall er definert i kapittel 2. Pasienter som oppnådde det første sekundære endepunktet (≥50 % reduksjon i TSC-assosierte anfall) ble definert som «treatment responders».

Resultater fra det primære utfallsmålet, samt de viktigste sekundære utfallsmålene, er oppsummert i Tabell 8. Ettersom cannabidiol kun er godkjent for maksimaldose på 25 mg/kg/dag, er ikke effektdata fra 50 mg/kg/dag-armen presentert videre i rapporten.

Tabell 8: Utvalgte relevante resultater fra GWPCARE6. Kilde: (2).

	Cannabidiol 25 mg/kg/dag (n=75)	Placebo (n=76)
Antall TSC-assosierte anfall ved 28 dagers baselineperiode (IQR)	56,0 (21,2-101,0)	54,1 (26,4-102,0)
Endring fra baseline i antall TSC-assosierte anfall etter 16 uker (95 % KI)	48,6 % (40,4 %, 55,8 %)	26,5 % (14,9 %, 36,5 %)
Prosentvis reduksjon av TSC-assosierte anfall - cannabidiol 25 mg/kg/dag vs placebo (95 % KI), p-verdi	30,1 % (13,9 %, 43,3 %) p < 0,001	
Andel pasienter med ≥50 % reduksjon i TSC-assosierte anfall sammenliknet med baseline etter 16 uker	36 %	22 %
Odds ratio - cannabidiol 25 mg/kg/dag vs placebo (95 % KI), p-verdi	1,95 (0,95, 4,00) P = 0,0692	
Odds ratio - CGIC-score – cannabidiol 25 mg/kg/dag vs placebo (95 % KI), p-verdi*	2,25 (1,24, 4,07) P = 0,0074	
Totalt antall anfall ved 28 dagers baselineperiode	56,0 (22,6-101,0)	56,5 (27,5-138,1)
Prosentvis endring fra baseline i totalt antall anfall etter 16 uker	48,1 %	26,9 %
Odds ratio – cannabidiol 25 mg/kg/dag vs placebo (95 % KI), p-verdi	0,709 (0,576, 0,873) P = 0,0013	

95 % KI: 95 % konfidensintervall. TSC = tuberøs sklerose kompleks. CGIC=Caregiver Global Impression of Change. \*The global impression of change was analyzed using an ordinal logistic regression model with treatment group as a fixed factor.

Pasienter som fikk cannabidiol i en dose på 25 mg/kg/dag reduserte TSC-assosierte anfall med 48,6 % (95 % KI: 40,4 %-55,8 %) etter 16 uker. Imidlertid var det også en relativt stor placeboeffekt, og anfallshyppigheten ble redusert med 26,5% (95 % KI: 14,9 %-36,5 %) i placebogruppen. Dette ga en reduksjon i anfall på 30 % i cannabidiolarmen sammenliknet med placebo, og denne forskjellen var statistisk signifikant. Det var ikke signifikant forskjell i andel pasienter i de to armene som oppnådde  $\geq 50$  % reduksjon i TSC-assosierte anfall, men flere i cannabidiolarmen (36 %) enn i placeboarmen (22 %) oppnådde dette.

Ettersom statistisk testing av studiens endepunkter (se Dokumentasjon for å vise relativ effekt) fulgte en forhåndsbestemt hierarkisk struktur, ble ikke endepunktene videre i hierarkiet testet dersom et høyere endepunkt ikke oppnådde statistisk signifikans. Dette gjelder det første sekundære endepunktet i GWPCARE6-studien ( $\geq 50$  % reduksjon i TSC-assosierte anfall).

For indikasjonene der cannabidiol allerede er godkjent og innført (anfall i forbindelse med DS og LGS) er det spesifisert i indikasjonsordlyden at cannabidiol skal brukes sammen med klobazam. Dette er et benzodiazepin som potenserer effekten av cannabidiol ved at cannabidiols effekt på anfall økes når klobazam brukes samtidig. I studien GWPCARE6 ble 22,7 % av TSC-pasientene i gruppen på 25 mg/kg/dag (n = 17) og 32,9 % i placebogruppen (n = 25) samtidig behandlet med klobazam. Resultatene fra undergruppeanalysen (post-hoc) av klobazambruk indikerte additive antikonvulsive effekter av cannabidiol ved samtidig bruk av klobazam, dvs. subgruppeanalyser viste at pasienter som tok cannabidiol og klobazam sammen hadde større effekt på reduksjon av TSC-assosierte anfall enn pasienter som ikke tok klobazam:

Tabell 9: Effekt av cannabidiol og placebo i subgrupper med og uten klobazam (2).

	Cannabidiol 25 mg/kg/dag med klobazam	Placebo med klobazam
Reduksjon fra baseline i TSC- assosierte anfall (%)	61,1	27,1
Cannabidiol 25 mg/kg/dag vs placebo, <b>med klobazam</b>	46,6 % (95 % KI: 20 %-64,4 %) (p=0,0025)	
	Cannabidiol 25 mg/kg/dag uten klobazam	Placebo uten klobazam
Reduksjon fra baseline i TSC- assosierte anfall (%)	44,4	26,2
Cannabidiol 25 mg/kg/dag vs placebo, <b>uten klobazam</b>	24,7 % (95 % KI: 3,7 %-41,1 %) (p=0,0242)	

For TSC-indikasjonen er det ikke spesifisert i indikasjonsordlyden at klobazam skal tas samtidig, selv om subgruppeanalyser tyder på økt effekt på TSC-assosierte anfall med samtidig klobazambehandling.

Behandlingseffekten av cannabidiol ble ansett av EMA som signifikant og relevant uavhengig av samtidig bruk av klobazam og derfor spesifiserer godkjent indikasjon ikke bruk av samtidig klobazam ved TSC-assosierte anfall, i motsetning til indikasjonen ved DS og LGS.

Global Impression of Change-score ved siste legebesøk ble rapportert av omsorgspersoner og pasienter. 68,6 % av pasientene i cannabidiol-gruppen vs. 39,5 % i placebogruppen opplevde bedring i GWPCARE6 (OR = 2,25; nominal p = 0,0074).

#### *GWPCARE6-OLE:*

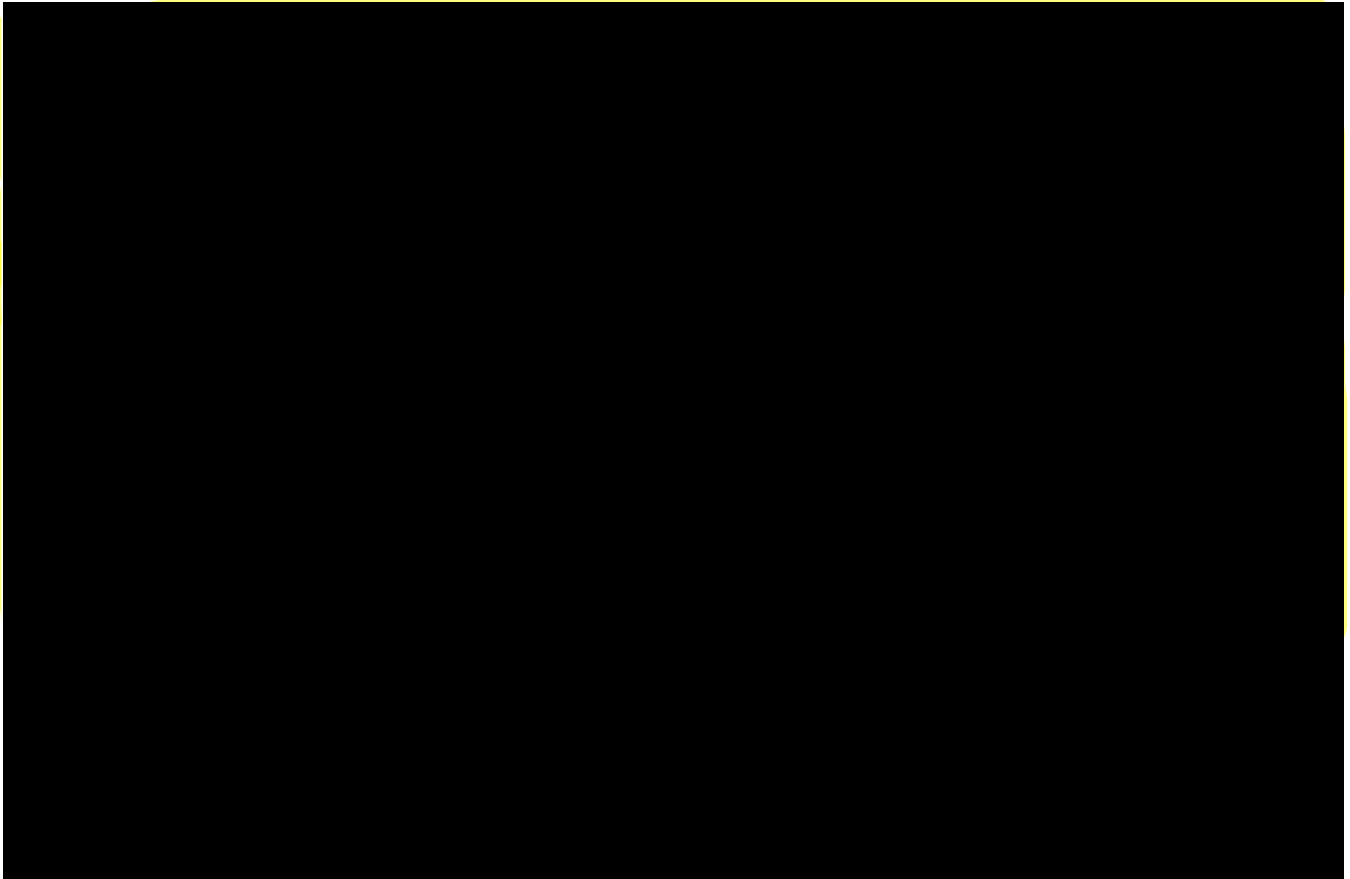
På tidspunktet for ferdigstillelse av denne rapporten var ikke de endelige resultatene fra oppfølgingsstudien offentliggjort. Dokumentasjon fra GW Pharma baserte seg på interimanalyser. På forespørsel har Legemiddelverket også fått tilgang til upubliserte data til bruk i metodevurderingen.

Det primære utfallsmålet i GWPCARE6-OLE var bivirkninger, disse resultatene er oppgitt i 3.4.2. De viktigste sekundære utfallsmålene var:

- Prosentvis endring i TSC-assosierte anfall sammenlignet med baseline
- Prosentvis endring av total anfallsfrekvens sammenlignet med baseline
- Andel pasienter med  $\geq 50$  % reduksjon i TSC-assosierte anfall sammenliknet med baseline
- Endring fra baseline i CGIC/SGIC-scorer

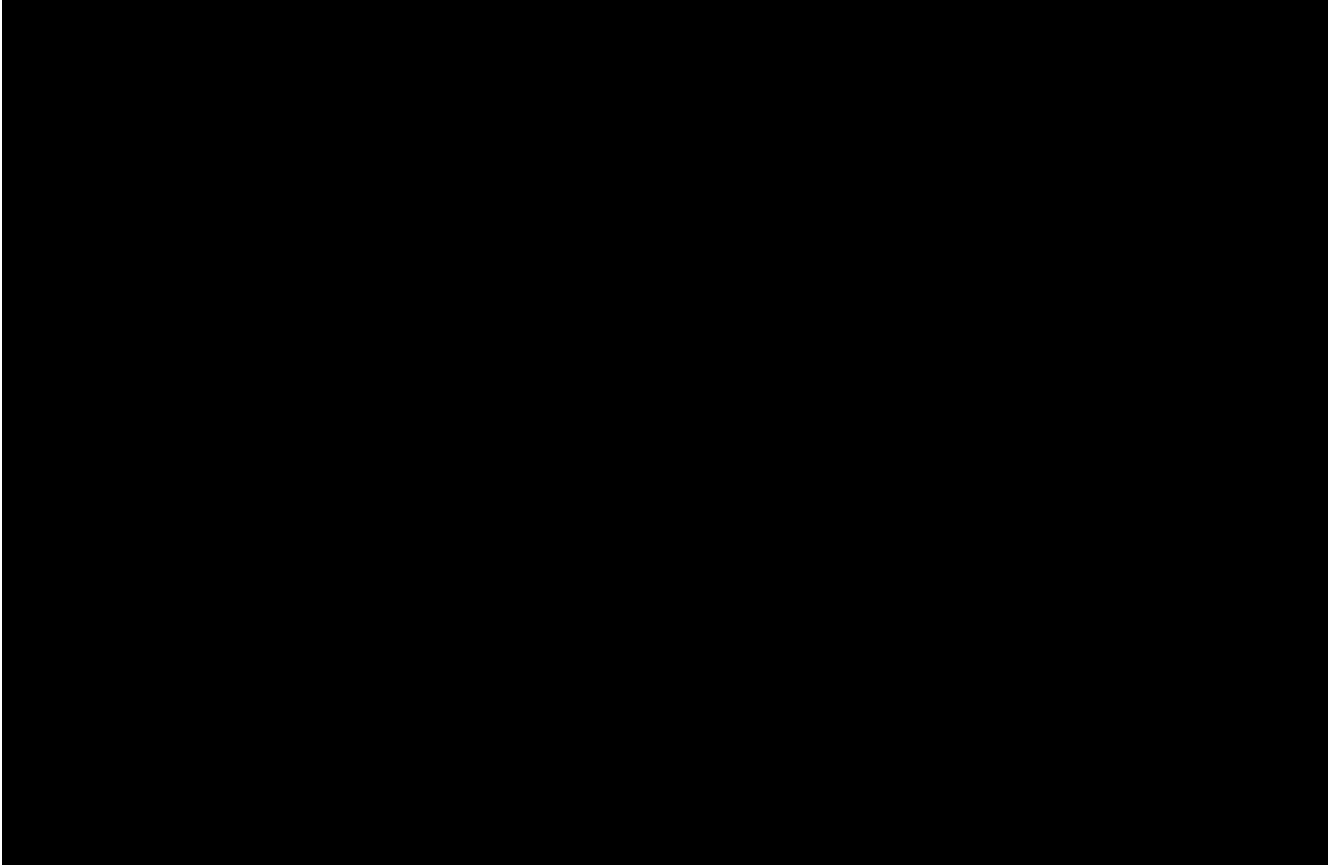
Figur 4 viser den prosentvise endringen av TSC-assosierte anfall i forhold til den pre-randomiserte baseline frem til uke 96. Figuren viser resultater fra OLE-studien, med de to gruppene fra dobbeltblindet fase av GWPCARE6 analysert separat samt sammenslått. Pasientene som fikk cannabidiol i den dobbeltblindede fasen av GWPCARE6 viser i OLE-studien noe bedre effekt enn de som fikk placebo i GWPCARE6 dobbeltblindet fase. Effekten for begge grupper ser ut til å holde seg over tid for pasientene som fortsatt står på behandling. En stor andel av pasientene (■■■■ pasienter) har avsluttet studien ved uke 96, hvorav en liten andel gjorde dette på grunn av bivirkninger.





*Figur 4: Prosentvis endring i TSC-assosierte anfall over tid i GWPCARE6-OLE. Kilde: (Innsendt dokumentasjon).*

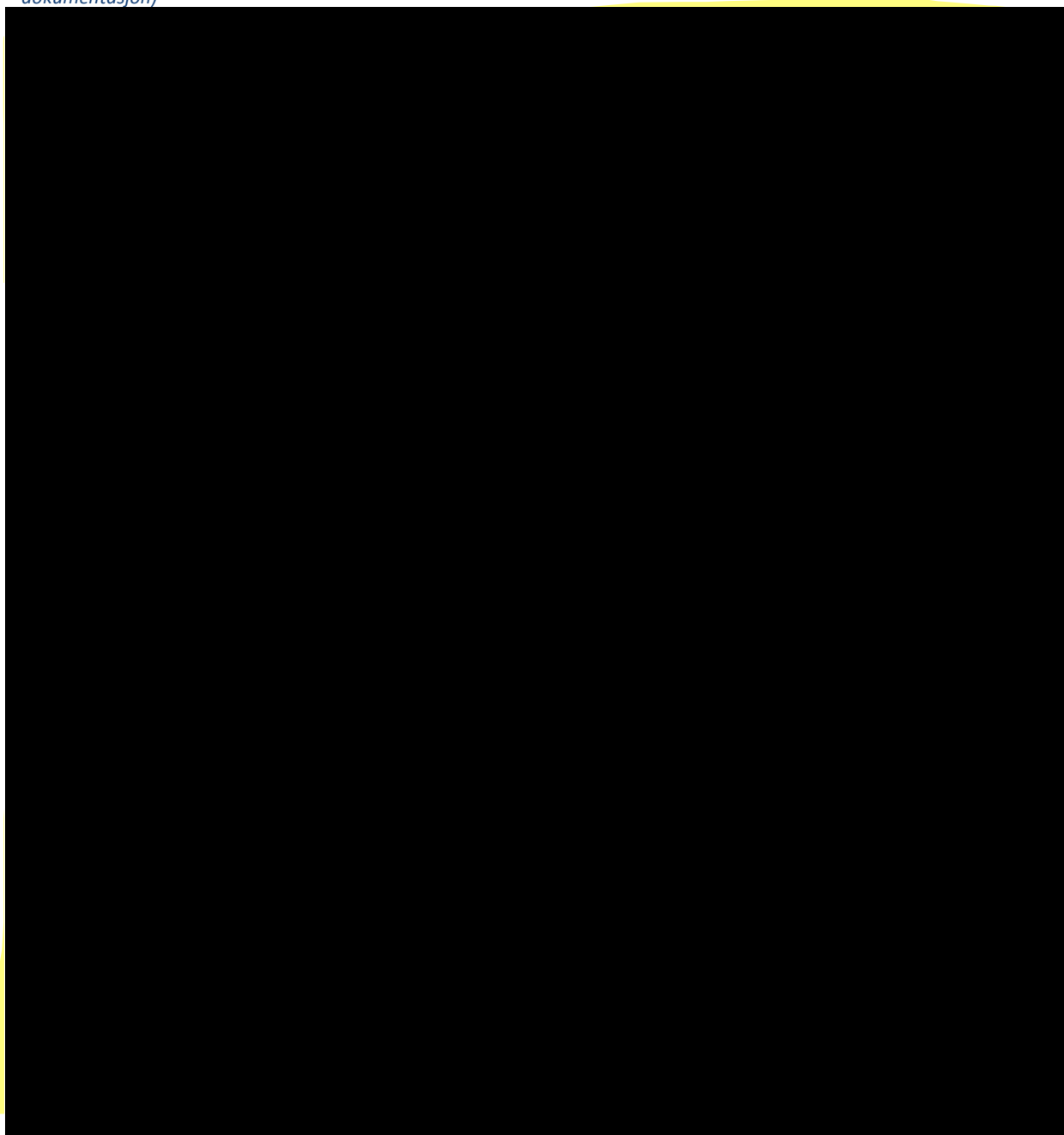
Figur 5 viser prosentvis endring i total anfallsfrekvens frem til uke 96. Endringen er også her relativ til den pre-randomiserte baseline fra GWPCARE6. Her er også effekten noe bedre for pasienter som var behandlet med cannabidiol i den dobbeltblindede fasen av GWPCARE6. Effekten for begge grupper ser ut til å holde seg over tid for pasientene som fortsatt står på behandling.



*Figur 5: Prosentvis endring i total anfallsfrekvens i GWPCARE6-OLE. Kilde: (innsendt dokumentasjon).*

Tabell 10 viser pasienter som opplevde  $\geq 50\%$  reduksjon i TSC-assosierte anfall sammenlignet med den pre-randomiserte baseline. Det var ikke store forskjeller mellom pasientene fra de to gruppene, men det var noe flere pasienter behandlet med cannabidiol i den dobbeltblindede fasen som oppnådde minst 50 % reduksjon.

Tabell 10: Andel «respondere» som opplevde  $\geq 50$  % reduksjon i TSC-assosierte anfall i GWPCARE6-OLE. Kilde: (Innsendt dokumentasjon)



### **Innsendt helseøkonomisk modell**

Effektdata i modellen for intervensjonsarmen er basert på studiedata for kohorten som ble randomisert til 25-mg (CBD25-armen) i GWPCARE6. Studiedata fra GWPCARE6 brukes i de første 16 ukene i modellen, og etter dette antas det vedvarende behandlingseffekt for de pasientene som fortsatt står på behandling. I modellen får 5 % av pasientene fortsatt behandling med cannabidiol etter cirka 11 år. Det er også en liten andel av pasienter som får cannabidiolbehandling i over 50 år i modellen.

Mens det primære endepunktet i GWPCARE6 var reduksjon i TSC-assosierte anfall i forhold til baseline, ble data for den økonomiske analysen basert på data fra post-hoc-analyser på 1) anfallsfrekvens og 2) anfallsfrie dager, som begge viste ikke-signifikante trender.

For en mer detaljert beskrivelse av modellen henvises det til kapittel 4.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Resultatene viser at pasienter som fikk cannabidiol 25 mg/kg/dag + CCM hadde en statistisk signifikant større prosentvis reduksjon i TSC-assosierte anfall sammenliknet med placebo + CCM. Resultatene fra undergruppeanalysen av samtidig klobazambruk tydet på additive antikonvulsive effekter av cannabidiol ved samtidig bruk av klobazam. Randomiseringen var ikke stratifisert etter samtidig bruk av klobazam (ja/nei) siden interaksjonen mellom cannabidiol og klobazam ikke fullt ut var forstått ved studiestart. Behandlingseffekten av cannabidiol ble vurdert å være klinisk relevant av EMA, også uten samtidig bruk av klobazam (2).

Oppfølgingsstudien GWPCARE6-OLE støtter resultatene fra den dobbeltblindede randomiserte studien, og viser at effekten av cannabidiol kan opprettholdes i opptil 96 uker. Ved 96 uker [redacted] avsluttet studien, og de fleste av disse hadde gått over til andre antiepileptika. Dette kan tyde på at de som opplever effekt av cannabidiol fortsatte i studien, mens de som ikke oppnår tilfredsstillende effekt gradvis forlot studien. Det er stor usikkerhet knyttet til hvor godt behandlingseffekten opprettholdes etter 96 uker.

## **3.4.2 Sikkerhet**

### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

#### *Bivirkninger i GWPCARE6:*

En stor del av pasientene i GWPCARE6 studien rapporterte om bivirkninger; 70 pasienter (93 %) i CBD25-armen, 73 pasienter (100 %) i CBD50-armen og 72 pasienter (95 %) i placebo-armen. De vanligste bivirkningene var diaré, somnolens, redusert appetitt, og økning av levertransaminaser. Alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger («serious treatment related adverse events») ble rapportert hos 8 pasienter (10,7 %) i CBD25-armen og 0 pasienter (0 %) i placebo-armen. Bivirkninger var årsak til seponering hos totalt 20 pasienter i studien; 8 pasienter (11 %) i CBD25-armen, 10 pasienter (14 %) i CBD50-armen og 2 pasienter (3 %) i placebo-armen.

Tabell 11: Oppsummering av bivirkninger i GWPCARE6. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Event	Cannabidiol 25 mg/kg/day (n = 75) N (%)	Placebo (n = 76) N (%)
Patients reporting any all-causality TEAEs	70 (93.3)	72 (94.7)
Patients reporting any treatment related TEAEs	52 (69.3)	40 (52.6)
Patients reporting any TEAEs leading to permanent discontinuation	8 (10.7)	2 (2.6)
Patients reporting any treatment-related TEAEs leading to permanent discontinuation	8 (10.7)	2 (2.6)*
Patients reporting any serious TEAEs	16 (21.3)	2 (2.6)
Patients reporting any treatment related serious TEAEs	8 (10.7)	0

TEAE, treatment emergent adverse event. \*The 2 patients in the placebo group with TEAEs leading to discontinuation of IMP completed the double-blind phase of the trial and the IMP was discontinued within the OLE.

Tabell 12: Vanligste bivirkninger i GWPCARE6. Kilde: (13).

Adverse event	Treatment group, No. (%)		
	Placebo (n = 76)	CBD25 (n = 75)	CBD50 (n = 73)
Diarrhea	19 (25)	23 (31)	41 (56)
Mild	16 (21)	20 (27)	35 (48)
Moderate	3 (4)	3 (4)	5 (7)
Severe	0	0	1 (1)
Somnolence	7 (9)	10 (13)	19 (26)
Mild	6 (8)	10 (13)	12 (16)
Moderate	1 (1)	0	6 (8)
Severe	0	0	1 (1)
Decreased appetite	9 (12)	15 (20)	17 (23)
Mild	9 (12)	9 (12)	13 (18)
Moderate	0	6 (8)	3 (4)
Severe	0	0	1 (1)
Alanine aminotransferase level increased <sup>b</sup>	0	9 (12)	16 (22)
Mild	0	7 (9)	6 (8)
Moderate	0	2 (3)	10 (14)
Aspartate aminotransferase level increased <sup>b</sup>	0	8 (11)	14 (19)
Mild	0	7 (9)	6 (8)
Moderate	0	1 (1)	8 (11)
Vomiting	7 (9)	13 (17)	13 (18)
Mild	7 (9)	8 (11)	9 (12)
Moderate	0	4 (5)	4 (6)
Severe	0	1 (1)	0
Pyrexia	6 (8)	14 (19)	12 (16)
Mild	4 (5)	13 (17)	9 (12)
Moderate	2 (3)	1 (1)	3 (4)
Nasopharyngitis	12 (16)	11 (15)	11 (15)
Mild	12 (16)	11 (15)	10 (14)
Moderate	0	0	1 (1)
γ-Glutamyltransferase level increased <sup>b</sup>	0	12 (16)	10 (14)
Mild	0	11 (15)	8 (11)
Moderate	0	1 (1)	2 (3)
Seizure	5 (7)	5 (7)	8 (11)
Mild	4 (5)	2 (3)	7 (10)

Abbreviations: CBD25, cannabidiol 25 mg/kg/day; CBD50, cannabidiol 50 mg/kg/day.

#### *Bivirkninger i GWPCARE6-OLE:*

Av pasientene som deltok i OLE-studien opplevde [redacted] av pasientene ([redacted] %) fra de opprinnelige CBD-armene og [redacted] pasienter ([redacted] %) fra placebo-armen minst en bivirkning i OLE-studien. Bivirkningene som ble rapportert hyppigst var diaré ([redacted] % fra CBD-armene mot [redacted] % fra placebo-armen), anfall ([redacted] % fra CBD-armene mot [redacted] % fra placebo-armen) og feber ([redacted] % fra CBD-armene mot [redacted] % fra placebo-armen). Av alvorlige bivirkninger var anfall ([redacted] % fra CBD-armene mot [redacted] % fra placebo-armene), status epilepticus ([redacted] % fra CBD-armene vs [redacted] % i placeboarmen) og dehydrering ([redacted] % fra CBD-armene vs [redacted] % i placebo-armen) rapport hyppigst. [redacted] pasienter oppga bivirkninger som årsak til å avslutte studien, hvor de vanligste bivirkningene for avslutningen var diaré, nedsatt leverfunksjon og nedsatt appetitt. En pasient døde under studien, men det var ikke behandlingsrelatert.

Cannabidiol kan øke nivåene av levertransaminaser (ALAT og ASAT) og dette må monitoreres for å unngå skade på levercellene. Preparatomtalen beskriver at serumnivået av transaminaser og totalt bilirubinnivå bør måles før oppstart av cannabidiol, og ved 1, 3 og 6 måneder etter oppstart (10). Klinikerer erfaring med cannabidiolbehandling ved DS og LGS er at observerte bivirkninger kan være fatigue og stigning av leverenzzymer (transaminasene ASAT og ALAT).

#### *Interaksjoner:*

Cannabidiol har vist interaksjoner med flere andre antiepileptika som klobazam, valproat, stiripentol, fenytoin, lamotrigin og everolimus. Interaksjonen mellom cannabidiol og klobazam er særlig godt dokumentert og cannabidiol har en enzymhemmende effekt som øker mengden klobazam. Interaksjonen øker risikoen for somnolens og sedasjon, men kan også øke anfallskontrollen (10, 13).

#### **Innsendt helseøkonomisk modell**

I den helseøkonomiske modellen inngår alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger («serious treatment related adverse events») som ble rapportert hos pasientene i GWPCARE6. Modellen inkluderer både kostnader for behandling av bivirkninger og tap av helserelatert livskvalitet som følge av bivirkninger.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Som vist i tabellene og teksten over rapporterte en stor del av pasientene i GWPCARE6 og GWPCARE6-OLE om bivirkninger. Bivirkningsprofilen for de to studiene var for det meste lik. De vanligste bivirkningene var diaré, somnolens, redusert appetitt og økning av levertransaminaser. Interaksjonsproblematikken til cannabidiol vil være viktig å monitorere. Basert på klinikerinnspill og preparatomtale vil det også være viktig å monitorere transaminaser og totalt bilirubinnivå før oppstart og under bruk av cannabidiol.

### 3.5 Legemiddelverkets vurdering av innsendt effektdokumentasjon

Legemiddelverket vurderer følgende svakheter og usikkerheter knyttet til effektdokumentasjonen:

Cannabidioldosen i GWPCARE6 er høy sammenlignet med anbefalt dose i preparatomtalen. I GWPCARE6 ble pasientene randomisert til maks dose (25 mg/kg/dag) eller til en dose dobbelt så høy som maks dose (50 mg/kg/dag) uavhengig av klinisk respons. Det er mangel på effektdata for pasienter med TSC som får en dose på 10 mg/kg/dag. Selv om det er støtte for denne doseringen hos pasienter med DS og LGS, er det viktig å påpeke at disse pasientene også ble behandlet med klobazam, noe som øker cannabidiol-nivået. I hvilken grad resultatene fra GWPCARE6 er overførbare ved bruk av en lavere dose enn i studien er derfor en kilde til stor usikkerhet. Det er imidlertid viktig å påpeke at studieresultatene gir ingen indikasjon på et dose/respons-forhold (økt dose → bedre effekt). Cannabidiol 50 mg/kg/dag viste seg å ha et lignende nivå av anfallsreduksjon som 25 mg/kg/dag.

- Det er observert en stor placeboeffekt i studien. Det var en større placeboeffekt på TSC-assosierte anfall enn forventet; en reduksjon på 26,5 % fra baseline i løpet av den 16 uker lange behandlingsperioden sammenlignet med en forventet reduksjon på 15 % i beregningen av teststyrke («power») (2). Legemiddelverket antar at den rene placeboeffekten trolig vil være noe lavere i klinisk praksis, sammenlignet med en studie der pasientene får placebomedisin.

Store placeboresponsen observeres ofte i epilepsistudier. Det å være med i en studie eller å motta behandling kan gi positiv effekt på pasientrapporterte utfallsmål. Placeboeffekten er til stede i begge armer, og bidrar til at størrelsen på effekt og effektforskjellene målt i studien blir mer usikre.

- Data for behandlingseffekten av cannabidiol på langsiktige utfall som utviklingen av TANDs, status epileptikus og plutselig død finnes ikke. Dette er en svakhet, men i en (relativ kort) studieperiode vil det være vanskelig å skaffe noen av disse effektdataene gitt tidsperspektivet.



## 4 Sammendrag av helseøkonomisk dokumentasjon

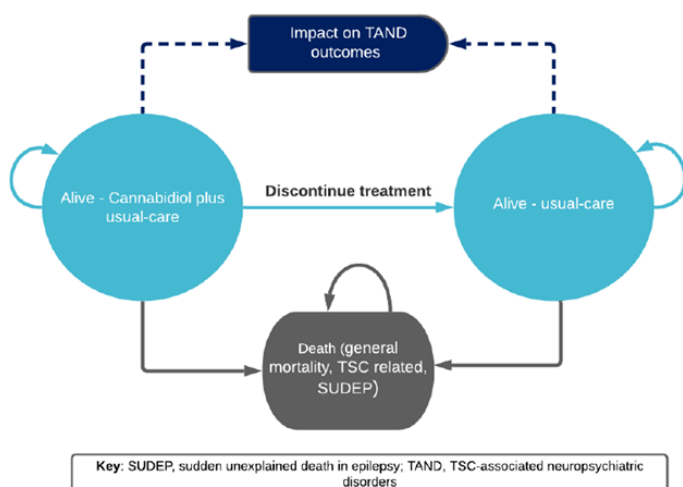
Legemiddelverket har gått gjennom innsendt dokumentasjon (effektdata fra de kliniske studiene og den helseøkonomiske analysen), og ser at mange av de problemstillingene som ble identifisert i metodevurderingen av cannabidiol ved DS og LGS også er til stede her. Vi mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analysen, og vi har derfor ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vi vurderer mest sannsynlig. Vi har heller ikke validert innsendt helseøkonomisk modell eller inputdata som er brukt i modellen inngående. Vi presenterer derimot den innsendte helseøkonomiske analysen på et mer overordnet nivå, og beskriver svakheter ved den.

### 4.1 Innsendt dokumentasjon

I den helseøkonomiske analysen sammenlignes cannabidiol + CCM med CCM alene. CCM representerer dagens standardbehandling. Analysen er en kostnad-per-QALY analyse (CUA). Den helseøkonomiske modellen er strukturert som en regresjon på kohortnivå som predikerer antall anfallsfrie dager og anfallsfrekvens (på dager med anfall) ved å bruke data fra GWPCARE6-studien. Regresjonsanalysen undersøker effekten av behandling på fokale anfall med bevissthetspåvirkning og generaliserte anfall. Fokale anfall uten bevissthetspåvirkning ble ekskludert.

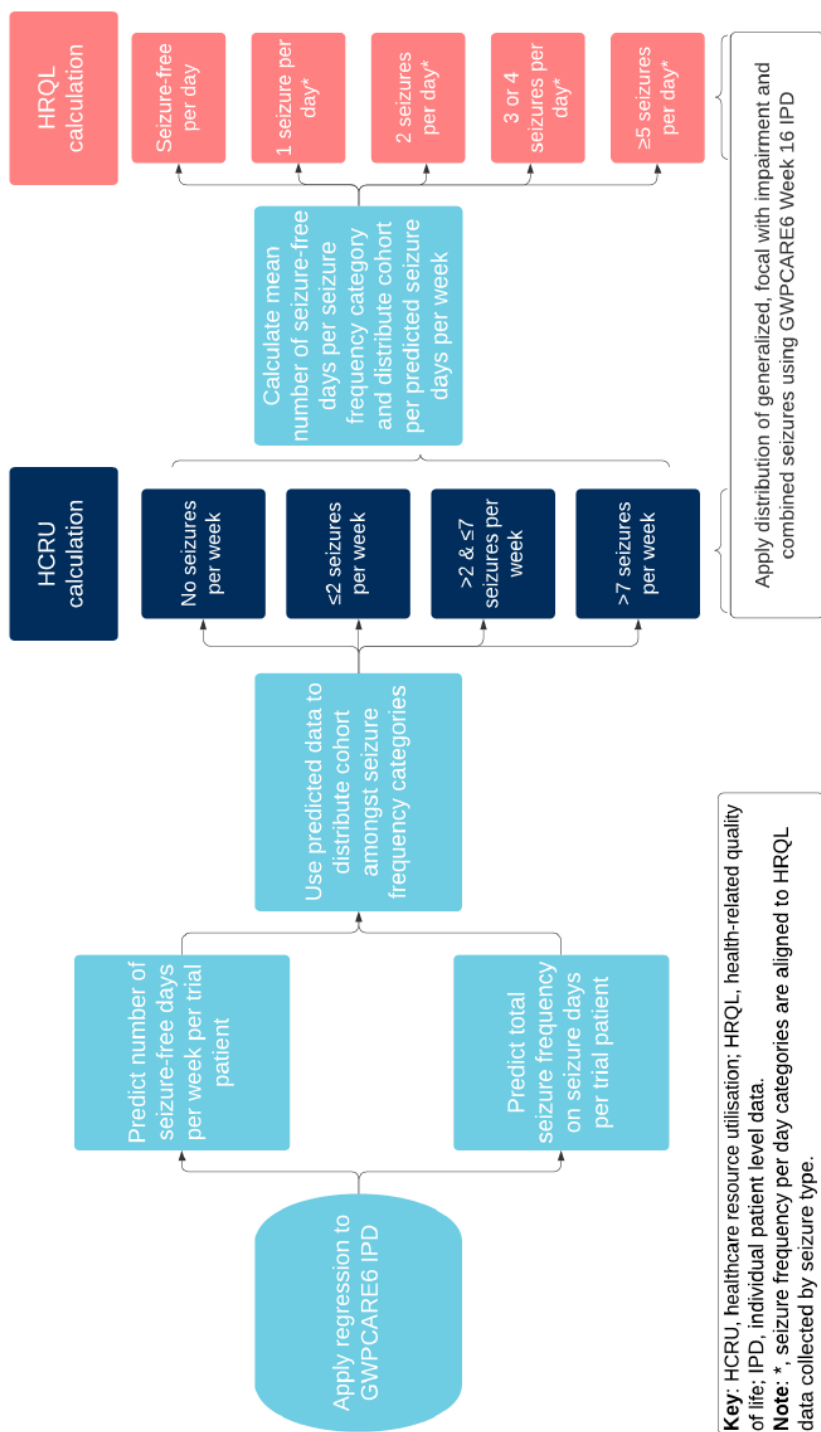
Modellen består av tre gjensidig ekskluderende helsetilstander:

- *I live og på cannabidiol behandling i tillegg til dagens standardbehandling*
- *I live og på behandling med dagens standardbehandling*
- *Død.*



Figur 6: Illustrasjon over modellstruktur, del 1. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

De to helsetilstandene hvor pasientene fortsatt er i live er videre delt opp i underkategorier etter anfallsfrekvens på ukentlig basis (*ingen anfall per uke,  $\leq 2$  anfall per uke,  $>2 - \leq 7$  anfall per uke, og  $>7$  anfall per uke*) for estimeringen av ressursbruk og implementeringen av stoppregler og behandlingsseponering. Disse underkategoriene ble deretter delt opp ytterligere etter anfallsfrekvens per dag for å beregne helserelatert livskvalitet (HRQoL) (*anfallsfrie dager, 1 anfall daglig, 2 anfall daglig, 3-4 anfall daglig og  $\geq 5$  anfall daglig*) innenfor hver kategori (se Figur 7). GW Pharma forklarer at pasientens livskvalitet er avhengig av både antall anfallsfrie dager og antall anfall på de dagene med anfall, og at det forklarer behovet for denne modelleringsmåten.



Figur 7: Illustrasjon over modellstruktur, del 2. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

Den helseøkonomiske analysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv. Virkninger på pårørendes helserelaterte livskvalitet har blitt inkludert. Modellen har en tidshorisont på 100 år. Modellen har en sykluslengde på 7 dager (1 uke). Både kostnader og nytte diskonteres med 4 % årlig i de første 40 årene. I år 40-74 brukes 3 % per år, og fra og med år 75, diskonteres kostnader og nytte med 2 % per år.

Effektdata i modellen er basert på studiedata for pasientene som ble randomisert til 25 mg cannabidiol + CCM (CBD25-armen) og placebo + CCM i GWPCARE6. Mens det primære endepunktet i GWPCARE6 var reduksjon i TSC-assosierte anfall i forhold til baseline, ble data for den økonomiske analysen basert på data fra post-hoc-analyser på 1) anfallsfrekvens og 2) anfallsfrie dager, som begge viste ikke-signifikante trender. GWPCARE6 studiedata ble brukt til å estimere andelen av pasienter som opplever kun generaliserte anfall, kun fokale anfall med bevissthetspåvirkning, eller en kombinasjon av begge typer anfall per modellsyklus. Studiedata fra GWPCARE6 brukes i de første 16 ukene i modellen, etter det antas det livslang vedvarende behandlingseffekt<sup>6</sup> hos de pasientene som fortsatt er på behandling. Når pasientene seponerer cannabidiol-behandling vil de fortsette med bare CCM-behandling og fordele seg over de forskjellige helsetilstandene, basert på fordelingen i komparatorarmen på tidspunktet for seponering. Behandling med CCM seponeres ikke i modellen.

Regresjonsmodeller for å predikere anfallsfrie dager og anfallsfrekvens (på dager med anfall) for hver anfallstype separat (generaliserte anfall og fokale anfall med bevissthetspåvirkning) ble utforsket, men veltilpassede regresjonsmodeller ved bruk av denne tilnærmingen ble imidlertid ikke funnet. Så i stedet, ble «mixed effects»-regresjonsmodeller utført for å predikere anfallsfrie dager og anfallsfrekvens med begge typer anfall kombinert. Det ble brukt to modeller i stedet for én. En binomial regresjon ble brukt til å predikere antall anfallsfrie dager per 7-dagers syklus, og deretter ble en tilpasset negativ binomial modell brukt for å predikere den totale anfallsfrekvensen på de ikke-anfallsfrie dagene per syklus. Dette gjorde det mulig å fange opp korrelasjonen mellom anfallsfrekvens og anfallsfrie dager da anfallsfrekvensen kun estimeres for de dagene da pasienter forventes å ha anfall (ikke-anfallsfrie dager). «Random effects» for repeterte målinger ble inkludert i regresjonsanalysene.

Noen av hovedforutsetningene i GW Pharmas base casemodell er som følger:

- Cannabidiol-dosering er basert på en vedlikeholdsdose á 12 mg/kg/dag. GW Pharma forklarer at en gjennomsnittsdose på 12 mg/kg/dag gjenspeiler klinisk praksis hvor dosering hos en gruppe pasienter vil variere fra 10 mg/kg/dag hos noen pasienter til maksimalt 25 mg/kg/dag hos andre. GW Pharma beskriver også at dosen på 12 mg/kg/dag har blitt bekreftet av kliniske eksperter å være en realistisk og rimelig gjennomsnittsdose i klinisk praksis.
- Etter 16 uker antas det livslang vedvarende behandlingseffekt<sup>7</sup> (hos pasienter som fortsatt er på behandling).
- I GWPCARE6 ble det observert en betydelig placeborespons/placeboeffekt (noe som er vanlig i epilepsistudier). I modellen mister pasienter i både intervensjons- og komparatorarmen placeboresponsen 6 måneder etter studieperioden på 16 uker. Dette betyr at pasienter i

<sup>6</sup> Til info: i modellen justeres det også for placeboeffekten etter 6 måneder etter studieperioden på 16 uker.

<sup>7</sup> Til info: i modellen justeres det også for placeboeffekten etter 6 måneder etter studieperioden på 16 uker.

komparatorarmen går tilbake til deres baseline fordeling av anfallsfrekvens og anfallsfrie dager etter 42 uker. En like stor placeboeffekt fjernes i intervensjonsarmen.

- Det er ikke inkludert en effekt av behandling på risikoen for død. Pasienter i modellen er utsatt for SUDEP («sudden unexpected death in epilepsy»), ikke-epilepsi-relatert TSC-dødelighet (hovedsakelig på grunn av hjerte, respirasjons- eller nyreproblemer), og dødelighet i den generelle befolkningen. Siden dødeligheten er lik i alle helsetilstandene, har størrelse på risikoen for død ingen effekt på IKER. Dette innebærer også at fordelene (nyttene) av behandling med cannabidiol sammenlignet med CCM kun baseres på økt helserelatert livskvalitet og ikke økt overlevelse i tillegg. Ifølge GW Pharma er dette en konservativ antagelse siden risikoen for TSC-spesifikk-død kan være høyere hos pasienter som har flere anfall.
- Seponering av behandling med cannabidiol er et resultat av seponeringsrater (basert på studiedata fra GWPCARE6 og GWPCARE6-OLE og antagelser på lang sikt) og 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 Norge har stoppregler for cannabidiol ved DS og LGS blitt innført (9). I modellen ligger den samme stoppregelen til grunn som ved metodevurderingen av DS og LGS. Stoppregelen i modellen er implementert som en seponeringsprosentdel, basert på andel pasienter på behandling i GWPCARE6/GWPCARE6-OLE som ikke oppnådde en reduksjon på  $\geq 30\%$  i anfall i forhold til baseline ved 6 og 12 måneder. For tidspunktet ved 18 og 24 måneder etter behandlingsstart finnes det ikke studiedata, og antall pasienter som avslutter behandlingen ved 18 og 24 måneder er derfor basert på andelen ved 12 måneder.
- Mange pasienter med TSC har ulike nevropsykiatriske vansker (TANDs). Modellen inkluderer nyttegevinst og en reduksjon i kostnader knyttet til reduksjon i progresjonen/utviklingen av TANDs. Det er inkludert en livslang nyttegevinst og reduksjon i kostnader hos pasienter som var mellom ■■■ år ved baseline (i begge armer), og som hadde ■■■ % reduksjon i antall anfall i forhold til baseline etter 6 måneder i GWPCARE6. Det er også mulig å la denne nyttegevinsten og kostnadsbesparelsen gjelde for alle aldersgrupper i modellen.
- Modellen inkluderer nyttetap for 2 omsorgspersoner per pasient. GW Pharma viser effekten av et scenario med 3 omsorgspersoner i en scenarioanalyse.

I GWPCARE6 ble helserelatert livskvalitet (HRQoL) målt med flere instrumenter:

- Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) hos pasienter 2-18 år
- Quality of Life in Epilepsy (QOLIE-31-P) hos pasienter  $\geq 19$  år
- Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/CGIC)
- The Physician Global Impression of Change (PGIC)

Alle disse var sekundære utfallsmål i GWPCARE6, og det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller i livskvalitet mellom armene.

GW Pharma mener at disse dataene fra GWPCARE6 ikke kan brukes i modellen av flere grunner:

- Manglende data (f.eks.: over en tredjedel av pasientene hadde ingen QOLIE-31-P måling ved baseline).
- Verken QOLCE eller QOLIE-31-P er validerte instrumenter for pasienter med TSC, og mange av spørsmålene passer ikke ved alvorlig epilepsi og når pasienter har høy anfallsfrekvens og lærevansker/funksjonshemminger.
- De sykdomsspesifikke instrumentene som ble brukt i GWPCARE6 kan ikke mappes til EQ-5D. Det finnes ingen metoder for konvertering av QOLCE livskvalitetsdata til EQ-5D. Én konverteringsmetode har blitt identifisert for konverteringen av QOLIE-31-P til EQ-5D, men forfatterne mente at nytten av metoden i økonomiske evalueringer er tvilsom gitt den dårlige tilpasningen (17).
- Verken S/CGIC eller PGIC er preferansebaserte måleinstrumenter, noe som gjør at nyttevekter ikke kan estimeres.

GW Pharma har også utført et systematisk litteratursøk etter studier som rapporterer HRQoL ved legemiddelbehandling av TSC. Totalt ble det identifisert 8 studier med pasientrapportert HRQoL. Disse ble heller ikke brukt i den helseøkonomiske modellen. GW Pharma begrunner blant annet dette valget med at nyttevektene fra litteraturen ikke kan brukes i modellen fordi ingen av de identifiserte studiene rapporterte nyttevekter som passer til de helsetilstandene som er brukt i deres modell. Siden det systematiske litteratursøket ikke resulterte i data som kunne brukes, har GW Pharma også utført et bredere litteratursøk for å identifisere HRQoL-data hos pasienter med epilepsi eller behandlingsresistent epilepsi eller deres omsorgspersoner (dvs. ikke spesielt for TSC). GW Pharma mener at ingen av de identifiserte studiene i dette søket rapporterte nyttevekter som passer til de helsetilstandene som er brukt i deres modell.

Legemiddelverket er enig i at nyttevektene fra litteraturen ikke passer optimalt til helsetilstandene i den helseøkonomiske modellen, slik modellen er laget. Det er imidlertid viktig å påpeke at det er GW Pharma som har bygget modellen slik, og at de kunne ha bygget en mindre komplisert modell som ikke tar hensyn til antall anfallsfrie dager i tillegg til antall anfall. Med den innsendte dokumentasjonen er det uklart om det å ta hensyn til både antall anfall og antall anfallsfrie dager fører til dobbelttelling eller ikke. Videre er det sjeldent at livskvalitetsmålingene passer optimalt til helsestadiene i Markov-modeller.

GW Pharma beskriver at de også har vurdert å utføre direkte målinger av HRQoL hos pasienter og pårørende ved hjelp av et valgbasert («choice-based»), generisk måleinstrument. Dette alternativet ble imidlertid utelukket da ingen egnende instrumenter ble identifisert for å samle inn data i denne populasjonen. GW Pharma har derfor utført en vignettstudie basert på «time trade-off» (TTO)-metoden for å estimere nyttevekter til helsetilstandene i den helseøkonomiske modellen. En kort beskrivelse følger under.

Tabell 13: Kort beskrivelse av vignettstudien.

<b>Antall vignetter og beskrivelse av vignettene</b>	<p>Det ble laget 16 vignetter (8 pasientvignetter og 8 omsorgspersonsvignetter) for de forskjellige helsetilstandene (anfalsfrekvens per dag og type anfall).</p> <p>Pasientvignettene består av forskjellige beskrivelser av antall anfall og type anfall for en pasient, og inkluderer også en beskrivelse av symptomene, funksjon (daglig liv) og generell påvirkning på helse relatert livskvalitet (psykologisk og sosialt velvære) som en pasient i hver helsetilstand sannsynligvis vil oppleve. Omsorgspersonsvignettene består av forskjellige beskrivelser av antall og type anfall pasienten opplever, og nødvendig omsorg/tilsyn pasienten trenger.</p> <p>Vignettene ble laget basert på data fra et litteratursøk.</p> <p>Omsorgspersoner og kliniske eksperter ble intervjuet for å teste validiteten av vignettene.</p>
<b>Verdsettelsesmetode og perspektiv</b>	<p>Studiedeltakere har, basert på beskrivelsen av helsetilstandene i vignettene, besvart TTO.</p>
<b>Studiedeltakere</b>	<p>Voksne fra den generelle befolkningen i Storbritannia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasientvignetter: N = 100.</li> <li>• Omsorgspersonsvignetter: N = 100.</li> </ul>

TTO-verdiene fra vignettstudien ble brukt til å estimere nyttevekter (nytteverdier) for pasienter og nyttetap for pårørende:

Tabell 14: Livskvalitetsvekter for helsetilstandene og nyttetap per helsetilstand i modellen. Kilde: (innsendt dokumentasjon).

State	Utility value: mean
<b>Patient utility</b>	
Seizure-free per day	
1 seizure per day	
2 seizures per day	
3–4 seizures per day	
5 or more seizures per day	
<b>Caregiver disutility</b>	
Seizure-free per day	
1 seizure per day	
2 seizures per day	
3–4 seizures per day	
5 or more seizures per day	

Den helseøkonomiske modellen inkluderer også:

- Tap av HRQoL (nyttetap) knyttet til alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger («serious treatment related adverse events») i GWPCARE6.

- Nyttegevinst knyttet til reduksjon i progresjonen/utviklingen av TANDs. Nyttegevinsten er basert på forskjellige studier identifisert gjennom et litteratursøk.

Den helseøkonomiske modellen inkluderer følgende kostnader:

- Legemiddelkostnader.
- Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling med everolimus (hos 7,6 % av pasientene i hver behandlingsarm).
- Kostnader knyttet til forbruket av helsetjenester i de ulike stadiene (basert på uttalelser fra et panel bestående av 10 kliniske eksperter fra Storbritannia).
- Kostnader for pasienters pårørendes tid brukt til omsorg, avhengig av helsetilstand (*ingen anfall per uke* = 0 timer; *≤ 2 anfall per uke*, *>2 - ≤ 7 anfall per uke* og *>7 anfall per uke* = 47,3 timer/måned). Denne tidsbruken er basert på en omsorgspersonundersøkelse hos omsorgspersoner til pasienter med TSC, utført i Sverige.
- Kostnader ved behandling av alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger («serious treatment related adverse events»).
- Kostnader ved behandling/håndtering av TANDs.

I GW Pharmas base caseanalyse er cannabidiol-doseringen basert på en vedlikeholdsdose á 12 mg/kg/dag. Det tas ikke hensyn til svinn i analysen siden legemiddelkostnadene baseres på en cannabidiol pris per mg i modellen.

Legemiddelkostnader for cannabidiol ved ulike doser og kroppsvekt presenteres i tabellen under.

Tabell 15: Legemiddelkostnader (NOK) for behandling med cannabidiol. Priser er basert på maks AUP uten mva.

Kostnad per pakning	Kostnad per mg	Antall mg/kg/dag	Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)	Kostnad per dag	Kostnad per syklus (uke)	Kostnad per år
12 436	1,24	10	30	373	2 612	136 173
			45	560	3 917	204 260
			60	746	5 223	272 347
			75	933	6 529	340 433
12 436	1,24	15	30	560	3 917	204 260
			45	839	5 876	306 390
			60	1 119	7 835	408 520
			75	1 399	9 793	510 650



Kostnad per pakning	Kostnad per mg	Antall mg/kg/dag	Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)	Kostnad per dag	Kostnad per syklus (uke)	Kostnad per år
12 436	1,24	20	30	746	5 223	272 347
			45	1 119	7 835	408 520
			60	1 492	10 446	544 693
			75	1 865	13 058	680 867
12 436	1,24	25	30	933	6 529	340 433
			45	1 399	9 793	510 650
			60	1 865	13 058	680 867
			75	2 332	16 322	851 083

## 4.2 Legemiddelverkets vurdering av innsendt helseøkonomisk dokumentasjon

Det er store svakheter og usikkerheter knyttet til GW Pharmas base caseanalyse:

- I modellen er cannabidiol-dosering (kostnader) basert på en vedlikeholdsdose á 12 mg/kg/dag. GWPCARE6, derimot, undersøkte effekt og sikkerhet av cannabidiol 25 og 50 mg/kg/dag, og det er studiedata for kohorten som ble randomisert til 25 mg (CBD25-armen) som ligger til grunn for effektdataene i modellen. I modellen antas det altså lik effekt for en dosering på 25 mg/kg/dag som for en dose på 12 mg/kg/dag. GW Pharma hevder i innsendt dokumentasjon at det er lite bevis for et dose/respons-forhold (økt dose → bedre effekt) og viser, blant annet, til EMAs konklusjoner rundt inkonsistent doserespons ved DS, LGS og TSC. Legemiddelverket ønsker å påpeke at det fortsatt er mangel på effektdata for pasienter med TSC som får en dose på 10 mg/kg/dag, og selv om det er støtte for denne doseringen hos pasienter med DS og LGS, er det viktig å påpeke at disse pasientene også ble behandlet med klobazam, noe som øker cannabidiol-nivået. I hvilken grad resultatene fra GWPCARE6 er overførbare ved bruk av en lavere dose enn i studien er derfor en kilde til betydelig usikkerhet.

I norsk klinisk praksis vil gjennomsnittlig dose ligge et sted mellom 10 og 25 mg/kg/dag, basert på godkjent preparatomtale. Norske kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med forklarer at de vil følge preparatomtalens doseringsregime, og justere dosen individuelt. De antar at gjennomsnittlig vedlikeholdsdose i norsk klinisk praksis vil ligge mellom 10 og 25mg/kg/dag, men kan per i dag ikke komme med et mer nøyaktig anslag. Å øke dosen over maksdosen på 25 mg/kg/dag anses som lite aktuelt, men kan være riktig for noen pasienter, dersom det ikke oppnås tilstrekkelig respons, eller om responsen avtar over tid.

Doseringen av cannabidiol er av stor betydning for behandlingskostnaden og dermed for kostnadseffektiviteten.

Det er betydelige legemiddelkostnader forbundet med cannabidiol i kombinasjon med CCM sammenlignet med CCM alene. Det kan likevel være et 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, sykehusinnleggelse og akuttbehandling, men det er usikkert hvor stor denne reduksjonen vil være i klinisk praksis

- 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 systematiske feil, «bias», som for eksempel «focusing bias» (18). Graden av systematiske feil er dessuten svært vanskelig å vurdere. Legemiddelverket er også bekymret for at nyttevektene fra vignettstudien synes å være svært lave, og mangler «face validity». Dette gjelder særlig de mest alvorlige helsetilstandene. En pasient som opplever  $\geq 5$  anfall daglig har en negativ nyttevekt (lavere enn 0) i den helseøkonomiske modellen. Det betyr at personer i den generelle befolkningen har vurdert at denne helsetilstanden i gjennomsnitt oppleves som verre enn å være død. I tillegg til at nyttevektene mangler «face validity», er nyttevektene fra vignettstudiene også svært forskjellige fra livskvalitetsmålinger på tilsvarende pasientpopulasjoner (noen av de er TSC-pasientpopulasjoner) i andre studier som ble identifisert i litteratursøket.

Inkluderingen av nyttegevinst ved reduksjon i progresjonen/utviklingen av TANDs har svært liten innvirkning på modellresultatet, og er derfor ikke vurdert inngående. Vi ønsker likevel å påpeke at en inkludering av ekstra nyttegevinst i tillegg til pasientens nytte i de forskjellige helsetilstandene kan føre til dobbelttelling av nytte. Pasientvignettene inkluderte en beskrivelse av psykologisk og sosialt velvære, og hvor mye dette er i hensyntatt ved besvarelsen av TTO, er ukjent.

- Innsendt dokumentasjon av nyttetap for pårørende anses av Legemiddelverket som svak og svært usikker. Mange av de samme svakhetene som i metodevurderingen av cannabidiol ved DS og LGS (9) er også til stede her. Kort oppsummert:
  - Nyttetapsverdiene virker urealistisk høye, og nyttetapet dermed overestimert. Resultatet i firmaets base case viser større QALY-gevinst som følge av redusert nyttetap for pårørende enn mernytte for pasienten.
  - Pårørende opplever like stort nyttetap for hver syklus pasienten er i live (også når pasienten er voksen og/eller bor i omsorgsbolig).
  - Modellen tar ikke hensyn til at omsorgspersoner deler omsorg for pasienten med hverandre.

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 stor innvirkning på modellresultatet.

Legemiddelverket vil likevel understreke at TSC med ukontrollert epilepsi er en alvorlig diagnose 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 HRQoL for nærmeste omsorgspersoner til pasienter som opplever vesentlig færre anfall, mener Legemiddelverket at dette bør tas hensyn til i en totalvurdering av tiltaket.

- Det er betydelig usikkerhet knyttet til antagelsen om livslang, konstant vedvarende behandlingseffekt av cannabidiol etter 16 uker i modellen<sup>8</sup>, og det er umulig å anslå hva langsiktig mereffekt av cannabidiol-behandling vil kunne bli. Redusert behandlingseffekt over tid er vanlig med behandling med andre antiepileptiske legemidler, og det er ikke langsiktig evidens som tilsier at dette kan ventes å være annerledes for behandling med cannabidiol. Legemiddelverket etterspurte mulighet for å legge inn avtagende behandlingseffekt over tid i modellen, men GW Pharma ønsket ikke å levere dette. De mente, tross den svært korte studieperioden i den pivotale studien, at det er ingen kliniske bevis som tyder på at behandlingseffekten av cannabidiol avtar over tid. Legemiddelverket ønsker å påpeke at en stor andel av pasientene i GWPCARE6-OLE (oppfølgingsstudien) seponerte behandlingen med cannabidiol underveis, hvorav en liten andel gjorde dette på grunn av bivirkninger.
- GW Pharma antar at placeboeffekten som observert i GWPCARE6 er forsvunnet seks måneder etter studieslutt (i begge behandlingsarmer). Legemiddelverket vurderer at det ikke ble presentert overbevisende data og argumenter som støtter denne antagelsen. I metodevurderingen av cannabidiol ved DS og LGS, ble det ikke gjort justeringer angående placeboeffekten.

Legemiddelverket mener det er motstridende at GW Pharma ikke ønsket å modellere avtagende behandlingseffekt over tid fordi de mente det ikke var bevis for at effekten avtar, samtidig som de modellerer bort placeboeffekten til tross for at det heller ikke er bevis for at denne avtar.

- Mens det primære endepunktet i GWPCARE6 var reduksjon i TSC-assosierte anfall i forhold til baseline, ble data for den økonomiske analysen basert på data fra post-hoc-analyser på 1) anfallsfrekvens og 2) anfallsfrie dager, som begge viste ikke-signifikante trender.
- GW Pharma begrunner eget valg av modelltype og nyttevekter med at det er viktig å ta hensyn til antall anfallsfrie dager og antall anfall (på dager med anfall) separat. Legemiddelverket mener at det med den innsendte dokumentasjonen ikke er klart om det å ta hensyn til både antall anfall og antall anfallsfrie dager fører til viss dobbelttelling eller ikke.

I litteraturen for alvorlig epilepsi ser man ofte modeller med Markov struktur, i stedet for en regresjon på kohortnivå som her, med helsetilstander basert på endring i anfallsfrekvens i forhold

---

<sup>8</sup> Til info: i modellen justeres det også for placeboeffekten etter 6 måneder etter studieperioden på 16 uker.

til baseline<sup>9</sup>. En Markov-tilnærming, ville muligens ha klart å fange opp effekten av redusert anfallsfrekvens på en måte som er mer tilpasset eksisterende studier og det primære utfallsmålet i GWPCARE6.

- GW Pharma har inkludert kostnader for pasienters pårørendes tid brukt til omsorg, avhengig av helsetilstand (*ingen anfall per uke = 0 timer; ≤ 2 anfall per uke, >2 - ≤ 7 anfall per uke og >7 anfall per uke = 47,3 timer/måned*). Ut ifra føringene i Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering (prioriteringsmeldingen) skal pasienters og pårørendes tidsbruk i forbindelse med behandlingen inkluderes (hvis relevant)<sup>10</sup>. Intervensjon og komparator kan i enkelte tilfeller medføre ulik behandlingstid og/eller reisetid. I disse tilfellene skal dokumenterte forskjeller i tidsbruk (for pasienter og evt. pårørende) estimeres, og analysens resultater presenteres med disse kostnadene. Endret tid til arbeid og/eller andre daglige gjøremål/fritid som resultat av legemiddeltiltaket (produksjonsvirkninger) skal ikke inkluderes. (19)
- GW Pharma antar livslang nyttegevinst og en reduksjon i kostnader knyttet til mindre progresjon/utvikling av TANDs hos pasienter som var mellom ■■■ år ved baseline (i begge armer), og som hadde ■■■ % reduksjon i antall anfall i forhold til baseline etter 6 måneder i GWPCARE6. Metodevurderingen av cannabidiol ved DS og LGS (9), to pasientpopulasjoner med lignende epileptiske anfall og alvorlig sykdom, inkluderte ingen nyttegevinst eller reduksjon i kostnader knyttet til reduksjon i progresjonen/utviklingen av TANDs hos pasienter som responderte på behandling.

Legemiddelverket har etterspurt GWPCARE6 studiedata på TANDs og om det finnes RWE-data på cannabidiol-bruk og dens innvirkning på TANDs fra andre studier. GW Pharma opplyser om at forskjellene i kognitiv og atferdsmessig funksjon mellom armene var små og ikke statistisk signifikante i GWPCARE6, og oppgir ingen andre studiedata.

Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at reduksjon i TSC-assosierte anfall kan ha innvirkning på visse TANDs, selv om dette er vanskelig å tallfeste. For eksempel kan angsttilstander bedres ved lavere anfallshyppighet. Adferdsproblemer og læringsvansker kan bedres noe ved anfallsreduksjon tidlig i sykdomsforløpet. Ved å redusere anfallsbelastningen vil man redusere antall pasienter som utvikler en epileptisk encefalopati, som er tilstander assosiert med utviklingshemming og/eller andre nevroutviklingsforstyrrelser (8). Å redusere anfallshyppigheten vil derimot ikke ha noen effekt på etablert utviklingshemming og autisme. En kliniker forteller at noen pasienter med TSC har forsinket utvikling som skyldes mer enn kun epilepsien som de fleste har, og for pasienter med annen bakenforliggende patofysiologi for TANDs vil anfallsreduksjon spille mindre rolle. For mange spiller derimot epilepsien en stor rolle i dette.

---

<sup>9</sup> I metodevurderingen av cannabidiol ved DS og LGS hadde de helseøkonomiske analysene en Markov-struktur.  
<sup>10</sup>

Legemiddelverket ønsker å påpeke at en inkludering av ekstra nyttegevinst (knyttet til TANDs) i tillegg til pasientens nytte i de forskjellige helsetilstandene kan ha ført til dobbelttelling av nytte. Pasientvignettene inkluderte en beskrivelse av psykologisk og sosialt velvære og hvor mye av dette som er i hensyntatt ved besvarelsen av TTO, er ukjent.

Legemiddelverket mener også at det å anta livslang nyttegevinst og reduksjon i kostnader kan være en overestimering med tanke på usikkerheten knyttet til antagelsen om livslang vedvarende behandlingseffekt av cannabidiol, og gitt at redusert behandlingseffekt over tid er vanlig for andre antiepileptika.

En ekskludering av nyttegevinsten og reduksjonen i kostnader knyttet til mindre progresjon/utvikling av TANDs i GW Pharmas base case hadde ikke stor innvirkning på modellresultatet.

- Fordelene ved behandling med cannabidiol (redusert anfallsfrekvens) i den helseøkonomiske analysen påvirker først og fremst helserelatert livskvalitet og ikke overlevelse siden GW Pharma har antatt lik epilepsirelatert dødelighet mellom armene. Dette kan være for konservativt fordi færre anfall kan føre til lavere epilepsirelatert dødelighet. Antagelsen om lik epilepsirelatert dødelighet kan ha overestimert GW Pharmas IKER.

### **4.3 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio**

Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyse. Legemiddelverket har derfor ikke funnet grunnlag i innsendt dokumentasjon og modell for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vi vurderer mest sannsynlig.

Effekt av cannabidiol, sammenlignet med dagens standardbehandling, forventes å være omtrent av samme størrelse ved TSC som ved DS og LGS hvis cannabidiol gis i kombinasjon med klobazam. Gitt at cannabidiol gis i kombinasjon med klobazam, og doseringen av cannabidiol er omtrent lik ved TSC som ved DS og LGS, bør dette tilsi at kostnad per QALY for cannabidiol ved TSC er i samme område som kostnad per QALY ved DS og LGS. Behandlingskostnaden for cannabidiol kan imidlertid være noe høyere ved TSC enn ved DS og LGS på grunn av forskjeller i indikasjon og doseringsanbefaling. Ved DS og LGS er det spesifisert i indikasjonen at cannabidiol skal brukes sammen med klobazam, mens dette ikke er spesifisert ved TSC. Klobazam forsterker effekten av cannabidiol. Uten klobazam kan det være behov for høyere dosering av cannabidiol, noe som medfører høyere kostnad. Videre er godkjent maksimaldose høyere ved TSC (25 mg/kg/dag) enn ved DS og LGS (20 mg/kg/dag). Det er likevel usikkert på dette tidspunktet om disse forskjellene vil medføre høyere behandlingskostnad for cannabidiol ved TSC enn ved DS og LGS i klinisk praksis.

## 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 ev. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet, er beregnet.

Vi 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 1: Budsjettberegninger.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle pasienter med Epidyolex (cannabidiol) i kombinasjon med CCM vil kunne ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 25 – 63 millioner NOK med mva. (maksimal AUP) i det året med størst budsjettkonsekvens, avhengig av hvilken cannabidiol vedlikeholdsdose som ligger til grunn.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP med mva.) 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. ■ – ■ millioner NOK i det året med størst budsjettkonsekvens, avhengig av hvilken cannabidiol vedlikeholdsdose som ligger til grunn.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Viktige usikkerhetsmomenter inkluderer cannabidioldoseringen og forventet behandlingstid i norsk klinisk praksis som begge har stor innvirkning på ressursbruk og budsjettkonsekvensene.

## 6 Oppsummering og diskusjon

I denne metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Epidyolex (cannabidiol) i henhold til bestilling «ID2020\_074 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre». Bestillingen er i tråd med godkjent preparatomtale for Epidyolex ved aktuell indikasjon. Epidyolex er fra tidligere godkjent til behandling av anfall ved Dravet syndrom (DS) og Lennox-Gastaut syndrom (LGS) og behandlingen ble innført i Beslutningsforum for nye metoder i januar 2022. Pasienter som opplever anfall forbundet med TSC er i likhet med DS og LGS preget av hyppige epileptiske anfall, forsinket psykomotorisk utvikling, motoriske problemer og ulike tilleggsvansker. De fleste pasienter har et stort og ofte livslangt behov for omsorg. Norske klinikere anslår at de fleste norske pasienter med behandlingsresistent TSC-assosiert epilepsi vil forsøke behandling med cannabidiol. Det medisinske behovet for nye behandlinger er dermed stort.

### Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effekt og sikkerhet av cannabidiol som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med TSC er dokumentert gjennom den randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studien GWPCARE6. I studien ble cannabidiol som tillegg til dagens standardbehandling (CCM) sammenliknet med placebo som tillegg til CCM. Studiens primærendepunkt var reduksjon i TSC-assosierte anfall etter 16 uker sammenliknet med baseline. Pasienter som fikk cannabidiol i en dose på 25 mg/kg/dag reduserte anfallshyppighet med 48,6 % (95% KI: 40,4%-55,8%). Det var også en relativt stor placeboeffekt, og anfallshyppigheten ble redusert med 26,5% (95% KI: 14,9%-36,5%) i placebogruppen. Dette ga en reduksjon i anfall på 30 % i cannabidiol-gruppen sammenliknet med placebo. Denne forskjellen var statistisk signifikant og klinisk relevant. Langtidseffekter er undersøkt i en åpen oppfølgingsstudie til den dobbeltblindede GWPCARE6 (GWPCARE6-OLE), og resultatene tyder på at effekten av cannabidiol opprettholdes (for de som fortsatt står på behandling) i denne studieperioden. En stor andel av pasientene seponerte imidlertid behandlingen over tid. Den langsiktige behandlingseffekten av cannabidiol er svært usikker.

TSC-assosierte anfall anses å ha stor innvirkning på pasientens helserelaterte livskvalitet. Helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble målt i GWPCARE6, men ble ikke benyttet i den helseøkonomiske analysen. GW Pharma har i stedet hentet nyttevektene fra en vignettstudie. Legemiddelverket mener at det generelt er knyttet meget stor usikkerhet til nyttevekter som er basert på vignettstudier, og er også bekymret for at nyttevektene fra vignettstudien synes å være svært lave.

TSC med ukontrollert epilepsi er en alvorlig diagnose som også 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 HRQoL 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 CCM alene. Dersom cannabidiols legemiddelpris baseres på dagens konfidensielle rabatterte pris (LIS AUP uten mva.) er merkostnad for legemidler per pasient i GW Pharmas base case om lag ■■■■■ NOK (udiskontert) for cannabidiol med en vedlikeholdsdose på 12 mg/kg/dag sammenlignet med CCM alene. Kostnadene kan bli høyere ved høyere vedlikeholdsdoser og har stor betydning for kostnadseffektiviteten. For hvert ekstra mg cannabidiol, øker IKER med 46 392 NOK sammenlignet med GW Pharmas basecaseanalyse. Det kan likevel være et 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, sykehusinnleggelse og akuttbehandling, men det er usikkert hvor stor denne reduksjonen vil være i klinisk praksis.

Effekt av cannabidiol, sammenlignet med dagens standardbehandling, forventes å være omtrent av samme størrelse ved TSC som ved DS og LGS hvis cannabidiol gis i kombinasjon med klobazam. Gitt at cannabidiol gis i kombinasjon med klobazam, og doseringen av cannabidiol er omtrent lik ved TSC som ved DS og LGS, bør dette tilsi at kostnad per QALY for cannabidiol ved TSC er i samme område som kostnad per QALY ved DS og LGS. Behandlingskostnaden for cannabidiol kan imidlertid være noe høyere ved TSC enn ved DS og LGS på grunn av forskjeller i indikasjon og doseringsanbefaling. Ved DS og LGS er det spesifisert i indikasjonen at cannabidiol skal brukes sammen med klobazam, mens dette ikke er spesifisert ved TSC. Klobazam forsterker effekten av cannabidiol. Uten klobazam kan det være behov for høyere dosering av cannabidiol, noe som medfører høyere kostnad. Videre er godkjent maksimaldose høyere ved TSC (25 mg/kg/dag) enn ved DS og LGS (20 mg/kg/dag). Det er likevel usikkert på dette tidspunktet om disse forskjellene vil medføre høyere behandlingskostnad for cannabidiol ved TSC enn ved DS og LGS i klinisk praksis.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Pasienter som opplever anfall forbundet med TSC er preget av hyppige epileptiske anfall, forsinket psykomotorisk utvikling, motoriske problemer og ulike tilleggsvansker. Legemiddelverket vurderer at TSC med TSC-assosierte anfall er en svært alvorlig tilstand, og at prognosetapet er svært høyt for pasienter som er aktuelle for behandling med cannabidiol. Eksplorative beregninger av APT for DS og LGS tilsier et APT på >30 QALYs for DS og LGS.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyse. Legemiddelverket har derfor ikke funnet grunnlag i innsendt dokumentasjon og modell for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vi vurderer mest sannsynlig.

Noen av de viktigste kildene til usikkerhet i innsendt effektdokumentasjon og den helseøkonomiske analysen er som følger:

- I modellen er cannabidioldosering (kostnader) basert på en vedlikeholdsdose á 12 mg/kg/dag. GWPCARE6, derimot, undersøkte effekt og sikkerhet av cannabidiol 25 og 50 mg/kg/dag, og det er studiedata for kohorten som ble randomisert til 25 mg (CBD25-armen) som ligger til grunn for



effektdataene i modellen. I modellen antas det altså lik effekt for en dosering på 25 mg/kg/dag som for en dose på 12 mg/kg/dag. Det finnes ingen studier som har undersøkt doseringen 10 (eller 12) mg/kg/dag hos pasienter med TSC, og selv om det er støtte for 10 mg doseringen hos pasienter med DS og LGS, er det viktig å påpeke at disse pasientene også ble behandlet med klobazam, noe som øker cannabidiol-nivået. Overførbarheten av resultatene ved bruk av en lavere dose enn i studien er dermed en viktig kilde til usikkerhet.

- Det er per i dag ikke mulig å si på hvilket nivå den gjennomsnittlige vedlikeholdsdosen av cannabidiol i norsk klinisk praksis vil være. Legemiddelverket forventer at den mest sannsynlig vil være i tråd med godkjent preparatomtale, det vil si at den vil ligge et sted mellom 10 og 25 mg/kg/dag. Doseringen av cannabidiol er av stor betydning for IKER. Vi vet heller ikke i hvor lang tid pasientene vil stå på behandling med cannabidiol i norsk klinisk praksis. I GWPCARE6 ble det observert høye seponeringsrater, noe som også er vanlig for andre antiepileptika. Cannabidioldoseringen og forventet behandlingstid i norsk klinisk praksis har begge stor innvirkning på ressursbruk og budsjettkonsekvensene.
- Legemiddelverket mener at livskvalitetsvektene i GW Pharms base case 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.
- Den langsiktige behandlingseffekten av cannabidiol er svært usikker, og det er betydelig usikkerhet knyttet til antagelsen om livslang, konstant vedvarende behandlingseffekt av cannabidiol etter 16 uker i modellen<sup>11</sup>. Redusert behandlingseffekt over tid er vanlig med behandling med andre antiepileptika, og det er ikke langsiktig evidens som tilsier at dette kan ventes å være annerledes for behandling med cannabidiol.
- Innsendt dokumentasjon angående nyttetap for pårørende anses av Legemiddelverket som svak og svært usikker. Resultatet i firmaets base case viser større QALY-gevinst som følge av redusert nyttetap for pårørende enn mernytte for pasienten, og mange av de samme svakhetene som i metodevurderingen av cannabidiol ved DS og LGS (12) er også til stede her. En inkludering av nyttetap for pårørende vil føre til en lavere IKER.
- Mens det primære endepunktet i GWPCARE6 var reduksjon i TSC-assosierte anfall i forhold til baseline, ble data for den økonomiske analysen basert på data fra post-hoc-analyser på 1) anfallsfrekvens og 2) anfallsfrie dager, som begge viste ikke-signifikante trender.

#### Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle pasienter med Epidyolex (cannabidiol) i kombinasjon med CCM vil kunne ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 25 – 63 millioner NOK med mva. (maksimal AUP) i det året med størst budsjettkonsekvens, avhengig av hvilken cannabidiol vedlikeholdsdose som ligger til grunn.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP med mva.) 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. ■ – ■ millioner NOK i det året med størst budsjettkonsekvens, avhengig av hvilken cannabidiol vedlikeholdsdose som ligger til grunn. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

---

<sup>11</sup> Til info: i modellen justeres det også for placeboeffekten etter 6 måneder etter studieperioden på 16 uker.

Statens legemiddelverk, 28-11-2022

Anette Grøvan  
Fung. enhetsleder

Monica Hallem Akerholdt  
Marthe Sunde Kirkemo  
Kristie van Lieshout

## Referanser

1. Nye Metoder. Cannabidiol (Epidyolex) - 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. 2018 [updated 17.01.2022. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/cannabidiol-epidyolex>.
2. European Medicines Agency. EPAR - Assessment report - Procedure No. EMEA/H/C/004675/II/0005 2021 [updated 26.04.2021. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/epidyolex-h-c-4675-ii-0005-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/epidyolex-h-c-4675-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
3. Helsenorge - Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser (NKSD). Tuberøs sklerose 2018 [updated 10.11.2018. Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/sjeldne-diagnoser/sjeldne-epilepsidiagnoser/tuberos-sklerose/#%C3%A5rsaker-til-tuber%C3%B8s-sklerose>.
4. Nasjonalt kompetansesenter for sjeldne epilepsirelaterte diagnoser. Tuberøs sklerose kompleks - anbefalt oppfølging og behandling 2013 [updated 08.2017. Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/seksjon/nasjonalt-kompetansesenter-for-sjeldne-epilepsirelaterte-diagnoser/Documents/Tuber%C3%B8s%20sklerose%20-%20veileder.pdf>.
5. Epilepsiforbundet. Hva er epileptiske anfall? [Available from: <https://www.epilepsi.no/om-epilepsi/anfallstyper/>.
6. Oslo universitetssykehus/Nasjonalt kompetansesenter for sjeldne epilepsirelaterte diagnoser. Sjekkliste for nevropsykiatriske vansker ved tuberøs sklerose 2019 [updated 08.07.2021. Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/nasjonalt-kompetansesenter-for-sjeldne-epilepsirelaterte-diagnoser/sjekkliste-for-nevropsykiatriske-vansker-ved-tuberos-sklerose>.
7. Thiele EA, Bebin EM, Filloux F, Kwan P, Loftus R, Sahebkar F, et al. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2022;63(2):426-39.
8. Oslo Universitetssykehus. Epileptiske encefalopatii av genetisk årsak 2020 [updated 10.02.2021. Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/nasjonalt-kompetansesenter-for-sjeldne-epilepsirelaterte-diagnoser/diagnoser/epileptiske-encefalopatii-av-genetisk-arsak>.
9. Statens legemiddelverk. 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.; 2021.
10. European Medicines Agency. Preparatomtale Epidyolex 2019 [updated 22.02.2022. 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).
11. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010;51(7):1236-41.
12. Norsk legemiddelhandboka. Epilepsi: Legemiddelvalg i henhold til anfallstyper 2016 [updated 29.07.2017. Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/T6.10.1/Nevrologiske\\_sykdommer#Tk-06-nevrol-994](https://www.legemiddelhandboka.no/T6.10.1/Nevrologiske_sykdommer#Tk-06-nevrol-994).

13. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, Lawson JA, et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2021;78(3):285-92.
14. Sverre O. Lie/Store Medisinske Leksikon. Infantile spasmer 2020 [updated 16.12.2020. Available from: [https://sml.snl.no/infantile\\_spasmer](https://sml.snl.no/infantile_spasmer).
15. Nye Metoder. Cannabidiol (Epidyolex) - Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (17.01.2022) 2022 [updated 17.01.2022. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/cannabidiol-epidyolex>.
16. Wheless J, Bebin EM, Filloux F, Kwan P, Jansen FE, Loftus R, et al. Long-term Safety and Efficacy of Add-on Cannabidiol (CBD) for Treatment of Seizures Associated with Tuberous Sclerosis Complex (TSC) in an Open-Label Extension (OLE) Trial (GWPCARE6) (1127). *Neurology*. 2021;96(15 Supplement):1127.
17. Wijnen BFM, Mosweu I, Majoie MHJM, Ridsdale L, de Kinderen RJA, Evers SMAA, et al. A comparison of the responsiveness of EQ-5D-5L and the QOLIE-31P and mapping of QOLIE-31P to EQ-5D-5L in epilepsy. *The European Journal of Health Economics*. 2018;19(6):861-70.
18. Ternent L, Tsuchiya A. A note on the expected biases in conventional iterative health state valuation protocols. *Med Decis Making*. 2013;33(4):544-6.
19. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [updated 18.10.2021. Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2018.10.2021.pdf>.
20. Oslo Universitetssykehus. Tuberøs sklerose 2016 [updated 25.08.2022. Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/nasjonalt-kompetansesenter-for-sjeldne-epilepsirelaterte-diagnoser/diagnoser/tuberos-sklerose>.

## Appendiks 1: 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 kun budsjettkonsekvensene av legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten fordi vi ikke forventer store forskjeller mellom intervensjon og komparator når det gjelder andre relaterte kostnader.

### Estimat av antall aktuelle pasienter

GW Pharma har estimert at om lag ■■■ pasienter er aktuelle for behandling med cannabidiol i 2026. GW Pharma opplyser at det ifølge Norsk helseinformatikk (NHI) var cirka 230 personer diagnostisert med TSC i Norge i 2019. Av disse 230, antar GW Pharma at 210 personer er 2 år eller eldre, og at pasientantallet økes med 2 % årlig. Dette gir et estimat på at 223 norske pasienter (≥ 2 år) er/blir diagnostisert med TSC i 2022. Omtrent 80 % av disse har TSC-assosiert epilepsi (20), og av de med epilepsi har omtrent 63 % behandlingsresistent epilepsi (11). Dette gir et estimat på at 112 norske pasienter med TSC er aktuelle for cannabidiol i 2022. Cannabidiols markedsandel forventes å øke fra ■■■ % i 2022 til ■■■ % i 2026. Dette resulterer i følgende pasientestimater for cannabidiol:

- 2022: ■■■ pasienter
- 2023: ■■■ pasienter
- 2024: ■■■ pasienter
- 2025: ■■■ pasienter
- 2026: ■■■ pasienter

Dersom cannabidiol ikke blir tatt i bruk, antar GW Pharma at ingen pasienter får behandling med cannabidiol.

GW Pharmas anslag på at 112 norske pasienter med TSC er aktuelle for cannabidiol i 2022 samsvarer med innspill Legemiddelverket har fått fra kliniske eksperter.

Legemiddelverket vurderer at det er usikkert hvor stor andel av pasientene som kommer til å være på behandling med cannabidiol over lengre tid. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at de fleste pasienter med behandlingsresistent epilepsi i dag vil forsøke behandling med cannabidiol fordi epilepsien er så behandlingsresistent og pasientene har forsøkt mange andre behandlingsmuligheter. Samtidig forventes det høye behandlingsseponeringsrater for cannabidiol, som observert i GWPCARE6 og for andre antiepileptika, og på grunn av stoppregelen. Legemiddelverket har antatt en markedsandel for cannabidiol på 90 %, 44 %, 29 %, 21 % og 15 % for henholdsvis år 1, 2, 3, 4 og 5. Synkende markedsandeler for cannabidiol gjennom årene brukes som en forenkling til å ta hensyn til behandlingsseponering av cannabidiol. Markedsandelene i år 2-5 er basert på andelen av pasienter på cannabidiol behandling i den helseøkonomiske analysen. Størrelsen på populasjonen i midten av hvert år brukes. År 1 er første fulle kalenderår etter innføring.

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 16. 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 17.

Tabell 16: 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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Epidyolex (cannabidiol) + CCM	104	52	34	26	19
CCM	11	65	85	96	105




Tabell 17: 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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Epidyolex (cannabidiol) + CCM	0	0	0	0	0
CCM	115	117	119	122	124

## Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Gjennomsnittsalder og gjennomsnittlig kroppsvekt i studiepopulasjonen i GWPCARE6 var på henholdsvis 13,95 år og 43,37 kg ved baseline. I budsjettberegningene har Legemiddelverket valgt å legge en gjennomsnittlig kroppsvekt på 43 kg til grunn. Siden det er usikkerhet rundt forventet cannabidiol dosering i norsk klinisk praksis, velger Legemiddelverket å beregne budsjettkonsekvenser for to scenarier: ett for en vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag og ett for en vedlikeholdsdose på 25 mg/kg/dag. Dette gjør at budsjettet vil bli presentert i et intervall. Årskostnadene for legemiddelbehandling er hentet fra den helseøkonomiske modellen. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP, med merverdiavgift, og kostnader har ikke blitt diskontert.

Tabell 18: Årlig legemiddelkostnad (NOK) per pasient, hentet fra den helseøkonomiske modellen. Basert på maksimal AUP, med mva.

Cannabidiol + CCM		CCM
10 mg/kg/dag	25 mg/kg/dag	
		

## Budsjettvirkning

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader for Epidyolex og CCM vises i Tabell 19 og Tabell 20 for scenarioene med henholdsvis 10 mg/kg/dag og 25 mg/kg/dag.

Tabell 19: Forventet budsjettvirkning dersom Epidyolex (cannabidiol) innføres. Maksimal AUP med mva. på legemiddelpriser og uten diskontering. Avrundet til nærmeste 1 000 000 NOK. Scenario med cannabidiol dose på 10 mg/kg/dag

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Epidyolex (cannabidiol) + CCM får refusjon	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Epidyolex (cannabidiol) + CCM ikke refundert	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>25 000 000</b>	<b>12 000 000</b>	<b>8 000 000</b>	<b>6 000 000</b>	<b>5 000 000</b>

Tabell 20: Forventet budsjettvirkning dersom Epidyolex (cannabidiol) innføres. Maksimal AUP med mva. på legemiddelpriser og uten diskontering. Avrundet til nærmeste 1 000 000 NOK. Scenario med cannabidiol dose på 25 mg/kg/dag

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Epidyolex (cannabidiol) + CCM får refusjon	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Epidyolex (cannabidiol) + CCM ikke refundert	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>63 000 000</b>	<b>31 000 000</b>	<b>20 000 000</b>	<b>16 000 000</b>	<b>12 000 000</b>

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

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. 25 – 63 millioner NOK med mva. (maksimal AUP) i det året med størst budsjettkonsekvens, avhengig av hvilken cannabidiol vedlikeholdsdose som ligger til grunn.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP med mva.) 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. █████ – █████ millioner NOK i det året med størst budsjettkonsekvens, avhengig av hvilken cannabidiol vedlikeholdsdose som ligger til grunn.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Viktige usikkerhetsmomenter inkluderer cannabidioldoseringen og forventet behandlingstid i norsk klinisk praksis som begge har stor innvirkning på ressursbruk og budsjettkonsekvensene.