



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022024289

Datum 4 juli 2022
Betreft GVS-advies cannabidiol (Epidyolex®)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

Onze referentie
2022024289

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u in deze brief over cannabidiol (Epidyolex®) als adjuvante behandeling bij patiënten van 2 jaar en ouder met therapieresistent Lennox-Gastautsyndroom (LGS) of therapieresistent Dravetsyndroom (DS).

De aanleiding voor dit advies is uw verzoek van 12 oktober 2021 (CIBG-21-02629) om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of cannabidiol onderling vervangbaar is met een ander geneesmiddel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

Cannabidiol kan op bijlage 1B geplaatst worden. Het Zorginstituut concludeert dat toevoeging van cannabidiol in combinatie met clobazam aan de standaardbehandeling een meerwaarde heeft ten opzichte van alleen de standaardbehandeling. Er bestaat wel nog onzekerheid over de effecten op langere termijn. Daarnaast bestaat onzekerheid over de kosteneffectiviteit. Bovenop de onzekerheid zoals onderzocht in een meer realistische scenarioanalyse, speelt aanzienlijke onzekerheid over de utiliteiten een rol. Het Zorginstituut adviseert daarom een prijsreductie van minimaal 20 procent. Ook moet bij de prijsonderhandeling worden meegenomen dat er op korte termijn indicatie-uitbreidingen te verwachten zijn. Het Zorginstituut adviseert in de prijsonderhandeling prijsafslagen te hanteren bij toename in volume. De Adviescommissie Pakket (ACP) is van mening dat bovenstaande prijskorting alleen onvoldoende is om tot een maatschappelijk verantwoorde prijs te komen. De commissie vindt de onzekerheid over de kosteneffectiviteit als gevolg van de onzekerheid over de utiliteiten aanzienlijk. De commissie is daarom van mening dat een bedrag onder de referentiewaarde van 80.000 euro per QALY van toepassing is. Om die reden acht de commissie dat een prijskorting van minimaal 25% is aangewezen.

Ik licht hieronder onze bevindingen en eindconclusie nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Om tot een advies te

komen heeft het Zorginstituut cannabidiol beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin als vanuit maatschappelijk draagvlak, en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut wordt bij zijn pakketbeoordelingen geadviseerd door twee onafhankelijke commissies:

- de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit; en
- de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke afweging.

Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Cannabidiol (Epidyolex®)

Cannabidiol is geïndiceerd voor gebruik als adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastautsyndroom (LGS) of het syndroom van Dravet (DS) in combinatie met clobazam bij patiënten van 2 jaar en ouder. De vergoedingsaanvraag betreft patiënten met *therapieresistent* LGS of DS, die met de huidige beschikbare behandelingen onvoldoende aanvalscntrole hebben bereikt. Therapieresistentie wordt gedefinieerd als het bereiken van onvoldoende aanvalscntrole op ten minste twee anti-epileptica.

Integrale weging pakketcriteria

Stand van wetenschap en praktijk

Voor patiënten met LGS blijkt uit een subgroepanalyse van 2 RCT's dat cannabidiol in combinatie met clobazam waarschijnlijk een klinisch relevant effect heeft op het aantal patiënten met LGS dat een afname van 50% of meer in de frequentie van valaanvallen ervaart. Gemiddeld was er een afname van 43% in het aantal valaanvallen in vergelijking met placebo. Daarnaast heeft cannabidiol in combinatie met clobazam waarschijnlijk een klinisch relevant effect op het aantal patiënten met LGS dat een verbetering in S/CGIC-score (*subject/caregiver global impression of change*) ervaart, wat tevens als een cruciale patiënt/verzorger-gerapporteerde uitkomstmaat wordt beschouwd.

Voor patiënten met DS blijkt uit een subgroepanalyse van 2 RCT's dat cannabidiol in combinatie met clobazam resulteert in een statistisch significant effect op het aantal patiënten dat een afname van 50% of meer in de frequentie van convulsies ervaart. Gemiddeld was er een afname van 37% in het aantal convulsies in vergelijking met placebo. Daarnaast heeft cannabidiol in combinatie met clobazam waarschijnlijk een klinisch relevant effect op het aantal patiënten met DS dat een verbetering in S/CGIC-score ervaart.

Cannabidiol in combinatie met clobazam voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als adjuvante behandeling voor therapieresistente patiënten van 2 jaar of ouder met LGS of DS. Het Zorginstituut concludeert op basis van de beschikbare data dat toevoeging van cannabidiol in combinatie met clobazam aan de standaardbehandeling een meerwaarde heeft ten opzichte van alleen de standaardbehandeling.

¹ *Pakketbeheer in de praktijk 3* (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie* (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ *Rapport kosteneffectiviteit* (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

Budgetimpactanalyse

De macrokosten zijn bij een gemiddelde dosering van 12 mg/kg per dag € 33,4 miljoen, en bij een dosering van 20 mg/kg per dag € 55,6 miljoen, in het derde jaar na opname in het basispakket. In het 3^e jaar komen 1135 patiënten in aanmerking voor behandeling met cannabidiol (Epidyolex®).

Kosteneffectiviteit

De aangeleverde kosteneffectiviteitsanalyses zijn van voldoende methodologische kwaliteit. Voor patiënten met LGS is de ICER € 70.561 per QALY ten opzichte van placebo en is kosteneffectief bij een referentiewaarde van € 80.000 per QALY. De kans dat cannabidiol in combinatie met clobazam kosteneffectief is ten opzichte van placebo in combinatie met clobazam is 59,34%.

Voor patiënten met DS is de ICER € 37.584 per QALY ten opzichte van placebo en is kosteneffectief bij een referentiewaarde van € 80.000 per QALY. De kans dat cannabidiol in combinatie met clobazam kosteneffectief is ten opzichte van placebo in combinatie met clobazam is 76,85%.

Beide uitkomsten berusten echter op een niet-realistische en langdurige extrapolatie van het behandel-effect. Gebaseerd op een scenario waarin een minder optimistische assumptie wordt gedaan voor wat betreft het extrapoleren van het behandel-effect, stijgt de ICER voor LGS naar € 108.877 per QALY en voor DS naar €109.769 per QALY. Gebaseerd op deze scenario's zou de prijs van cannabidiol met 20% moeten dalen om onder de referentiewaarde van € 80.000 per QALY uit te komen.

Eindconclusie

Cannabidiol kan op bijlage 1B geplaatst worden. Het Zorginstituut concludeert dat toevoeging van cannabidiol in combinatie met clobazam aan de standaardbehandeling een meerwaarde heeft ten opzichte van alleen de standaardbehandeling. Er bestaat nog wel onzekerheid over de effecten op langere termijn. Daarnaast bestaat onzekerheid over de kosteneffectiviteit. Bovenop de onzekerheid zoals onderzocht in een meer realistische scenarioanalyse, speelt aanzienlijke onzekerheid over de utiliteiten een rol. Het Zorginstituut adviseert daarom een prijsreductie van minimaal 20%. Ook moet bij de prijsonderhandeling worden meegenomen dat er op korte termijn indicatie-uitbreidingen te verwachten zijn. Het Zorginstituut adviseert in de prijsonderhandeling prijsafslagen te hanteren bij toename in volume. De Adviescommissie Pakket (ACP) is van mening dat bovenstaande prijskorting alleen onvoldoende is om tot een maatschappelijk verantwoorde prijs te komen. De commissie vindt de onzekerheid over de kosteneffectiviteit als gevolg van de onzekerheid over de utiliteiten aanzienlijk. De commissie is daarom van mening dat een bedrag onder de referentiewaarde van 80.000 euro per QALY van toepassing is. Om die reden acht de commissie dat een prijskorting van minimaal 25% is aangewezen.

Als de toepassing van cannabidiol (Epidyolex®) na een succesvolle prijsonderhandeling wordt opgenomen in het basispakket, adviseert het Zorginstituut de volgende vergoedingsvoorwaarde:

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

4 juli 2022

Onze referentie

2022024289

Voorwaarde cannabidiol

Uitsluitend voor een verzekerde die cannabidiol gebruikt als adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastautsyndroom (LGS) of het syndroom van Dravet (DS) in combinatie met clobazam bij patiënten van 2 jaar en ouder. De behandeling moet worden gestaakt als na 6 maanden gebruik van de onderhoudsdosering de aanvalsfrequentie niet met ten minste 30% is afgenomen.

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

4 juli 2022

Onze referentie

2022024289

Hoogachtend,



Peter Siebers

Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over cannabidiol (Epidyolex®) in combinatie met clobazam als adjuvante bij patiënten van twee jaar en ouder met therapieresistente Lennox-Gastautsyndroom (LGS) of therapieresistente Dravetsyndroom (DS)

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 10 juni 2022 gesproken over de vraag of cannabidiol bij de hierboven genoemde indicaties opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Inspraak

Tijdens de vergadering heeft de fabrikant Jazz Pharmaceuticals gebruik gemaakt van de mogelijkheid om in te spreken. Hieronder volgt een samenvatting van hetgeen de fabrikant heeft ingebracht.

"De fabrikant licht toe dat het gaat om twee zeer zeldzame, levenslange en levens beperkende ziekten die worden gekenmerkt door frequente en invaliderende epileptische aanvallen die over het algemeen moeilijk te behandelen zijn. In het kosteneffectiviteitsmodel is uitgegaan van de maximale toegestane dosering van 20 mg/kg/dag, waarbij de ICER reeds onder de €80.000 per QALY ligt. Dit is naar de mening van de fabrikant een overschatting, omdat de maximale dosering veelal niet gegeven wordt in de praktijk."

Vertrekpunt voor het advies van de commissie:

- Het gaat om een zeldzame aandoening met een ziektelast van 0,94 in geval van LGS en 0.86 voor DS.
- Cannabidiol betreft een effectieve behandeling, waarbij onzekerheid bestaat over de effecten op de lange termijn.
- Gezien de ernst van de aandoening geldt voor beide indicaties een referentiewaarde van €80.000 per QALY als uitgangspunt voor de discussie.
- Cannabidiol kent in de basecase van de fabrikant een gunstige kosteneffectiviteit ten opzichte van de huidige standaardbehandeling. Het Zorginstituut is van mening dat de onzekerheid hierover aanzienlijk is. Zo heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat de uitkomst bij LGS berust op een niet realistisch en langdurige extrapolatie van het behandelingseffect. Kijken naar het scenario waarin een minder sterke assumptie is gedaan voor het extrapoleren van het behandelingseffect leidt tot een ICER van €108.877 per QALY. Ditzelfde punt speelt ook bij de kosteneffectiviteitsbepaling van DS. Uit een conservatieve scenario blijkt dat de ICER voor DS stijgt naar €109.769 per QALY.
- Een andere onzekerheid is het feit dat de utiliteiten geschat zijn op basis van een vignette studie, waarvan bekend is dat deze een subjectief karakter hebben. De gebruikte utiliteiten in het model zijn daarom onzeker. Het is volgens het Zorginstituut belangrijk om dit in acht te nemen omdat de winst in QALY's vooral gedreven wordt een verbetering in kwaliteit van leven en niet door een verbetering in levensduur.
- Gebaseerd op de scenario's met een minder sterke assumptie voor extrapolatie van het

behandeleffect, zou de prijs met 20% moeten dalen om onder de referentiewaarde te komen.

- Het Zorginstituut is uitgegaan van de maximale dosering omdat er onvoldoende onderbouwing is verkregen voor het hanteren van een lagere dosering en ook onduidelijk is of op termijn niet een hogere dosering nodig is om het behandel­effect te behouden.
- Het is de verwachting dat er in de nabije toekomst indicatie-uitbreidingen komen voor andere vormen van therapieresistente epilepsie.
- Het betreft een GVS-geneesmiddel, waarbij het Zorginstituut voorstelt om in de bijlage 2 voorwaarden de indicaties conform de beoordeling op te nemen.

Tijdens de gedachten­vorming in de commissie zijn daarnaast de volgende argumenten ingebracht:

- De commissie is van mening dat er weliswaar sprake is van zeldzame aandoeningen, maar licht toe dat de groep therapieresistente epilepsiepatiënten aanzienlijk groter is. Voor deze patiënten is cannabidiol weliswaar nog niet bewezen effectief, maar de commissie acht de kans aannemelijk dat dit in de nabije toekomst zal gaan gebeuren. Off-label gebruik vormt volgens de commissie dan ook een risico. De commissie vindt dat indicatie-uitbreidingen zullen moeten gaan leiden tot een lagere prijs.
- De commissie is ook van mening dat het hanteren van stopcriteria van belang is.
- De commissie ondersteunt de conservatieve aanname van het Zorginstituut waarbij in het model is uitgegaan van 20 mg/kg/dag.
- Er bestaat onzekerheid over de kosteneffectiviteit, mede door de onzekerheid over de lange termijn effecten en de utiliteiten. De commissie acht het erg optimistisch dat de ervaren kwaliteit van leven door behandeling weer het niveau van een gezond persoon zal bereiken.
- De commissie wijst erop dat indien de maximale willingness to pay betaald wordt, dit impliceert dat het hele surplus (de meeropbrengst) volledig naar de fabrikant gaat. De commissie acht dat niet verdedigbaar.

Advies

Alles overwegende komt de commissie tot het advies om cannabidiol niet te vergoeden, tenzij er een maatschappelijk verantwoorde prijs wordt onderhandeld. De commissie kan zich vinden in de onderbouwing van de benodigde prijskorting van 20%. Echter, de commissie is van mening dat deze prijskorting alleen onvoldoende is om tot een maatschappelijk verantwoorde prijs te komen. De commissie vindt de onzekerheid over de kosteneffectiviteit als gevolg van de onzekerheid over de utiliteiten aanzienlijk. De commissie is daarom van mening dat een bedrag onder de referentiewaarde van 80.000 euro per QALY van toepassing is. Om die reden acht de commissie een prijskorting van minimaal 25% is aangewezen. Ook dient bij de prijs­onderhandeling meegenomen te worden dat er op korte termijn indicatie-uitbreidingen te verwachten zijn. De commissie adviseert in de prijs­onderhandeling prijsafslagen te hanteren bij toename in volume.

Tot slot, kan de commissie zich vinden in de voorgestelde bijlage 2 voorwaarden. De commissie adviseert dat er stopcriteria opgesteld worden, waarbij de commissie meegeeft dat hiervoor wellicht aangesloten kan worden bij de stopcriteria van de NHS.



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport cannabidiol (Epidyolex®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 28 juni 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020023663
Volgnummer	2021045956
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris WAR-CG AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. Stam
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Cannabidiol (Epidyolex®)—5
- 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—9
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—9

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—11

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—11
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—11
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—11
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—12

4 Conclusie plaatsing in GVS—13

5 Literatuur—15

1 Inleiding

In de brief van 12 oktober 2021 (CIBG-21-02629) verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het geneesmiddel cannabidiol (Epidyolex®) onderling vervangbaar is met een ander middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

1.1 Cannabidiol (Epidyolex®)

Samenstelling

Epidyolex® is een drank die 100 mg/ml cannabidiol (CBD) bevat. Een verpakking bevat 100 ml.

Geregistreerde indicatie

Epidyolex® is geïndiceerd voor gebruik als adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastautsyndroom (LGS) of het syndroom van Dravet (DS) in combinatie met clobazam bij patiënten van 2 jaar en ouder.

Epidyolex® is tevens geïndiceerd voor gebruik als adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met tubereuze sclerose complex (TSC) bij patiënten van 2 jaar en ouder.

Dosering

De aanbevolen startdosis CBD is 2,5 mg/kg tweemaal daags (5 mg/kg/dag) gedurende één week. Na één week moet de dosis worden verhoogd tot een onderhoudsdosis van 5 mg/kg tweemaal daags (10 mg/kg/dag). Op basis van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid kan elke dosis wekelijks met 2,5 mg/kg tweemaal daags (5 mg/kg/dag) worden verhoogd tot een maximaal aanbevolen dosis van 10 mg/kg tweemaal daags (20 mg/kg/dag).

Bij een hogere dosis dan 10 mg/kg/dag (tot aan de maximaal aanbevolen dosis van 20 mg/kg/dag) moet rekening worden gehouden met de individuele voordelen en risico's en moet het volledige monitoringsschema gevolgd worden.

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Bij een geneesmiddel wat geregistreerd is voor meerdere indicaties, wordt er uitgegaan van de hoofdindicatie. In Nederland zijn er ongeveer 2000 patiënten met LGS en 500 met DS. LGS is dus de hoofdindicatie van CBD.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen de overige middelen die voorgeschreven worden als behandeling van de hoofdindicatie LGS in aanmerking: felbamaat, rufinamide, valproaat, lamotrigine, topiramaat en clobazam ^[1].

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

De hoofdindicatie van valproaat, lamotrigine en topiramaat is focale epilepsie. Clobazam heeft angststoornissen als hoofdindicatie ^[2]. Felbamaat is geregistreerd als adjuvante behandeling bij het syndroom van LGS bij falen van alle beschikbare anti-epileptica bij kinderen van 4 jaar of ouder ^[3]. Rufinamide is geregistreerd als adjuvans bij Lennox-Gastautsyndroom bij volwassenen en kinderen vanaf 1 jaar ^[4]. Cannabidiol is geregistreerd als adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden LGS in combinatie met clobazam bij patiënten van 2 jaar en ouder ^[5].

Zowel cannabidiol, felbamaat en rufinamide hebben dus LGS als hoofdindicatie. In de GVS-beoordeling van rufinamide door het Zorginstituut uit 2011 (toen CVZ) staat beschreven dat het geregistreerde toepassingsgebied van felbamaat beperkter is dan het indicatiegebied van rufinamide, omdat felbamaat met name ingezet wordt als laatste redmiddel^[2]. De beroepsgroep ziet een soortgelijke plek voor cannabidiol.

Conclusie: Het indicatiegebied van cannabidiol en valproaat, lamotrigine, topiramaat en clobazam zijn niet gelijksoortig in verband met een andere hoofdindicatie. Hoewel rufinamide ook LGS als hoofdindicatie heeft, wordt het indicatiegebied niet gelijksoortig geacht met die van clobazam en felbamaat. Het indicatiegebied van cannabidiol en felbamaat is wel gelijksoortig, omdat beide middelen worden gezien als laatste redmiddel bij LGS.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Cannabidiol, felbamaat en rufinamide worden oraal toegediend ^[4, 3, 5].

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Cannabidiol is bestemd voor patiënten van twee jaar of ouder. Rufinamide is bestemd voor patiënten van één jaar of ouder. Felbamaat is bestemd voor patiënten van vier jaar en ouder. Geen van beide middelen heeft een toedieningsvorm specifiek bestemd voor een bepaalde leeftijdscategorie, zoals kinderen ^[4, 3, 5].

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van cannabidiol ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Gunstige effecten

Uit de GWPCARE-3 en -4 studies blijkt dat cannabidiol in staat is om het aantal valaanvallen te verlagen in combinatie met clobazam bij patiënten met LGS. Er was een gemiddelde afname van 43% in het aantal valaanvallen vergeleken met placebo [6, 7]. Uit één gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek (RCT) naar het effect van rufinamide (Glauser, 2008) blijkt dat er een gemiddelde afname van 42,9% in het aantal valaanvallen was in de rufinamidegroep ten opzichte van een toename van 2,2% in de placebogroep [2, 8]. Uit één RCT naar het effect van felbamaat (1993) blijkt dat ook felbamaat in staat is om het aantal aanvallen te verminderen [2, 9]. In de felbamaatgroep was er een gemiddelde afname van 34% in het aantal valaanvallen ten opzichte van 9% in de placebogroep.

Het maken van een indirecte vergelijking tussen de middelen is erg lastig, met name vanwege verschillen in studiepopulatie (o.a. gebruik van andere anti-epileptica) en studiedesign (o.a. definitie uitkomstmaten). Alle drie de middelen zijn in ieder geval in staat om het aantal aanvallen te verlagen.

Conclusie: de gunstige effecten van cannabidiol zijn gelijksoortig met die van felbamaat en rufinamide.

Ongunstige effecten

De meest voorkomende bijwerkingen van cannabidiol zijn somnolentie, verminderde eetlust, diarree, pyrexie, vermoeidheid en braken. De meest voorkomende oorzaak van stopzetting is een verhoging van de transaminasewaarden. Ernstige bijwerkingen zijn met name gerelateerd aan de leverfunctie. Het aantal patiënten met LGS wat de behandeling staakte vanwege een ongunstig effect was 10,5% [5].

De meest frequent gemelde bijwerkingen van rufinamide bij LGS zijn slaperigheid en braken. Bijwerkingen waren gewoonlijk mild tot matig in ernst. Het percentage dat stopte als gevolg van bijwerkingen was 8,2% voor patiënten die rufinamide ontvingen en 0% voor patiënten die placebo ontvingen. De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in het stopzetten van de behandeling bij de groep die werd behandeld met rufinamide waren huiduitslag en braken. Daarnaast zijn er ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) en het Stevens-Johnson syndroom, en gevallen van status epilepticus gemeld bij gebruik van rufinamide [4].

Felbamaat is in verband gebracht met een toename van de gevallen met bloeddyscrasie waaronder aplastische anemie. Andere ernstige hematologische bijwerkingen zijn zeldzame gevallen van trombocytopenie, leukopenie, neutropenie, anemie of combinaties ervan, inclusief pancytopenie. Sommige van deze bijwerkingen traden op als onderdeel van een acute overgevoeligheidsreactie. Sommige gevallen van ernstige hepatitis, waaronder acuut leverfalen, resulterend in de dood, werden gemeld met felbamaat [3].

Conclusie: de ongunstige effecten van cannabidiol en rufinamide zijn gelijksoortig.

De ongunstige effecten van cannabidiol en felbamaat zijn niet gelijksoortig.

2.2

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Cannabidiol (Epidyolex®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen voor de hoofdindicatie LGS, namelijk felbamaat en rufinamide.

2.3

Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan cannabidiol (Epidyolex®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of cannabidiol in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Uit vier RCTs bij patiënten met LGS blijkt dat CBD in combinatie met CLB waarschijnlijk een klinisch relevant effect heeft op het aantal patiënten wat een klinisch relevante afname van $\geq 50\%$ in de frequentie van valaanvallen ervaart. Bij patiënten met DS resulteert CBD in combinatie met CLB weliswaar in een statistisch significant effect op het aantal patiënten wat een afname van $\geq 50\%$ in de frequentie van convulsies ervaart, maar het is nog onzeker of dit een klinisch relevant effect is. Ook heeft CBD in combinatie met CLB een klinisch relevant effect op het aantal patiënten wat een verbetering in de S/CGIC-score ervaart bij zowel patiënten met LGS als patiënten met DS.

CBD in combinatie met CLB verhoogt de incidentie ernstige ongunstige effecten (met name infectie- of leverfunctiegerelateerd) vergeleken met placebo. Bij patiënten met LGS is dit waarschijnlijk klinisch relevant maar bij patiënten met DS is het nog onzeker of dit klinisch relevant is. Tevens is het nog onzeker of de geneesmiddelcombinatie resulteert in een klinisch relevante verhoging van de incidentie stakers vergeleken met placebo. Het percentage patiënten wat de behandeling staakt vanwege de ongunstige effecten is laag ($< 10,5\%$) en de oorzaak is meestal een verhoging van transaminasewaarden.

Conclusie: CBD in combinatie met CLB voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als adjuvante behandeling van therapieresistente patiënten van 2 jaar of ouder met LGS of DS. Het Zorginstituut concludeert op basis van de beschikbare data dat toevoeging van CBD in combinatie met CLB aan de standaardbehandeling een meerwaarde heeft ten opzichte van alleen de standaardbehandeling.

3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Conclusie:

De aangeleverde kosteneffectiviteitsanalyses zijn van voldoende methodologische kwaliteit. Voor patiënten met LGS is de ICER € 70.561 per QALY ten opzichte van placebo en is kosteneffectief bij een referentiewaarde van € 80.000 per QALY. De kans dat cannabidiol in combinatie met clobazam kosteneffectief is ten opzichte van placebo in combinatie met clobazam is 59,34%.

Voor patiënten met DS is de ICER € 37.584 per QALY ten opzichte van placebo en is kosteneffectief bij een referentiewaarde van € 80.000 per QALY. De kans dat cannabidiol in combinatie met clobazam kosteneffectief is ten opzichte van placebo in combinatie met clobazam is 76,85%.

Beide uitkomsten berusten echter op een niet-realistische en langdurige extrapolatie van het behandel-effect. Gebaseerd op een scenario waarin een minder optimistische assumptie wordt gedaan voor wat betreft het extrapoleren van het behandel-effect, stijgt de ICER voor LGS naar € 108.877 per QALY en voor DS naar € 109.769 per QALY. Gebaseerd op deze scenario's zou de prijs van cannabidiol met 20% moeten dalen om onder de referentiewaarde van € 80.000 per QALY uit te komen.

3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming

Conclusie: Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten volume, medicijngebruik, therapietrouw, marktpenetratie enzovoorts, zal

opname van cannabidiol als adjuvante therapie (in combinatie met clobazam) bij aanvallen die geassocieerd worden met LGS en DS op lijst 1B van het GVS gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op €33,4 miljoen tot €55,6 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket.

3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat cannabidiol (Epidyolex®) niet onderling vervangbaar is met een ander middel dat is opgenomen in het GVS. Toevoeging van cannabidiol aan de standaardbehandeling heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alleen de standaardbehandeling. Het Zorginstituut adviseert om cannabidiol (Epidyolex®) op te nemen op bijlage 1B van het GVS.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Cannabidiol kan op bijlage 1B geplaatst worden. Het Zorginstituut concludeert dat toevoeging van cannabidiol in combinatie met clobazam aan de standaardbehandeling een meerwaarde heeft ten opzichte van alleen de standaardbehandeling. Er bestaat nog wel onzekerheid over de effecten op langere termijn. Daarnaast bestaat onzekerheid over de kosteneffectiviteit. Bovenop de onzekerheid zoals onderzocht in een meer realistische scenarioanalyse, speelt aanzienlijke onzekerheid over de utiliteiten een rol. Het Zorginstituut adviseert daarom een prijsreductie van minimaal 20%. Ook moet bij de prijsonderhandeling worden meegenomen dat er op korte termijn indicatie-uitbreidingen te verwachten zijn. Het Zorginstituut adviseert in de prijsonderhandeling prijsafslagen te hanteren bij toename in volume.

Als de toepassing van cannabidiol (Epidyolex®) na een succesvolle prijsonderhandeling wordt opgenomen in het basispakket, adviseert het Zorginstituut de volgende vergoedingsvoorwaarde:

Voorwaarde cannabidiol

Uitsluitend voor een verzekerde die cannabidiol gebruikt als adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastautsyndroom (LGS) of het syndroom van Dravet (DS) in combinatie met clobazam bij patiënten van 2 jaar en ouder. De behandeling moet worden gestaakt als na 6 maanden gebruik van de onderhoudsdosering de aanvalsfrequentie niet met ten minste 30% is afgenomen.

5 Literatuur

1. Cross JH, Auvin S, Falip M, et al. Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Front Neurol* 2017; 8: 505.
2. (CFH) ZN. CFH-rapport 11/39: rufinamide (Inovelon®). 2011.
3. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) felbamaat (Taloxa®). 2011.
4. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) rufinamide (Inovelon®). 2007.
5. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) cannabidiol (Epidyolex®). 2021.
6. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1888-97.
7. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391: 1085-96.
8. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008; 70: 1950-8.
9. Syndrome FSGiL-G. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med* 1993; 328: 29-33.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport cannabidiol
(Epidyolex®) in combinatie met clobazam als
adjuvante behandeling van patiënten (≥ 2
jaar) met therapieresistent Lennox-
Gastautsyndroom of Dravetsyndroom

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum April 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020023663
Volgnummer	2021035286
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. N. Stam
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 21

3.4 Ongunstige effecten 26

3.5 Ervaring 28

3.6 Toepasbaarheid 29

3.7 Gebruiksgemak 30

4 Eindbeoordeling 31

4.1 Bespreking relevante aspecten 31

4.2 Eindconclusie 32

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 33

5.1 Oud advies 33

5.2 Nieuw advies 33

Bijlage 1: Zoekstrategie 35

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 37

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 39

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 41

Bijlage 5: Baseline tabel 43

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 45

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 47

Bijlage 8: Belangrijkste resultaten uit de GWPCARE1B-4 studies; totale populatie vs clobazam-subgroep 49

Literatuur 51

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ASAT	Aspartaat-aminotransferase
ALAT	Alanine-aminotransferase
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CBD	Cannabidiol
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLB	Clobazam
DS	Dravetsyndroom
EMA	European Medicine Agency
ENT1	Equilibrative Nucleoside Transporter 1
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GPR55	G-proteïnegekoppelde receptor 55
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
LGS	Lennox-Gastautsyndroom
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (<i>minimal clinically important difference</i>)
PROMS	Patiënt gerapporteerde uitkomstmaten
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (<i>risk ratio</i>)
S/CGIC	<i>Subject/Caregiver Global Impression of Change</i>
SCN1A	Natriumkanalen- α 1-subeenheidgen
SUDEP	<i>Sudden unexpected death in epilepsy</i>
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TRPV1	Transient Receptor Potential Vanilloïd-1
TSC	tubereuze sclerose complex
ULN	Bovenste limiet van normaal (<i>upper limit of normal</i>)
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van cannabidiol (CBD, Epidyolex®) in combinatie met clobazam (CLB) als adjuvante behandeling bij patiënten van 2 jaar en ouder met therapieresistent Lennox-Gastautsyndroom of therapieresistent Dravetsyndroom. Therapieresistente patiënten hebben onvoldoende aanvalscategorie bereikt op ten minste 2 andere anti-epileptica. CBD in combinatie met CLB is daarbij vergeleken met placebo op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

In vier, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, fase-3 studies (GWPCARE-1B t/m -4) is de effectiviteit van CBD als adjuvante behandeling bij therapieresistente patiënten met LGS en DS onderzocht. Het effect van CBD in de gehele studiestudiepopulatie werd met name gedreven door het effect in de subgroep van patiënten die ook CLB gebruikten. Daarom is CBD alleen goedgekeurd door de EMA voor gebruik in combinatie met CLB. De resultaten laten zien dat CBD in combinatie met CLB waarschijnlijk een klinisch relevant effect heeft op het aantal patiënten met LGS wat een afname van ≥50% in de frequentie van valaanvallen ervaart (RR 2,04; 95% BI: 1,33-3,11). Gemiddeld was er een afname van 43% in het aantal valaanvallen in vergelijking met placebo. Bij patiënten met DS resulteert CBD in combinatie met CLB weliswaar in een statistisch significant effect op aantal patiënten wat een afname van ≥50% in de frequentie van convulsies ervaart, maar het is nog onzeker of dit een klinisch relevant effect is (RR 1,72; 95% BI: 1,19-2,48). Gemiddeld was er een afname van 37% in het aantal convulsies in vergelijking met placebo. Daarnaast heeft de geneesmiddelcombinatie waarschijnlijk een klinisch relevant effect op het aantal patiënten met LGS of DS wat een verbetering in S/CGIC-score (*Subject/Caregiver Global Impression of Change*) ervaart, wat tevens als een cruciale patiënt/verzorger-gerapporteerde uitkomstmaat wordt beschouwd.

CBD in combinatie met CLB verhoogt de incidentie ernstige ongunstige effecten (met name infectie- of leverfunctiegerelateerd) vergeleken met placebo. Of dit resulteert in een klinisch relevante verhoging van de incidentie stakers is nog onzeker. Het percentage patiënten wat de behandeling staakt vanwege de ongunstige effecten is laag (<10,5%) en de oorzaak is meestal een verhoging van transaminasewaarden. Bij patiënten met leverfunctiestoornissen moet CBD in combinatie met CLB dan ook voorzichtig worden gebruikt.

CBD voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastaut-syndroom of het syndroom van Dravet. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat CBD een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Medische Zorg en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van CBD (Epidyolex®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 11 april 2022.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van cannabidiol (CBD) in combinatie met clobazam (CLB) als adjuvante behandeling van therapieresistent Lennox-Gastautsyndroom of Dravetsyndroom t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<p>Stofnaam: cannabidiol (Epidyolex®), 100 mg/ml, drank.</p>
<p>Geregistreerde indicatie: Epidyolex® is geïndiceerd voor gebruik als adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastautsyndroom (LGS) of het syndroom van Dravet (DS) in combinatie met CLB bij patiënten van 2 jaar en ouder.</p>
<p>Claim van de registratiehouder: CBD heeft bij therapieresistente patiënten (≥2 jaar) met LGS of DS, die met de huidige beschikbare behandelingen onvoldoende aanvalscntrole hebben bereikt, een therapeutische meerwaarde in combinatie met CLB.</p>
<p>Doseringsadvies: De aanbevolen startdosis CBD is 2,5 mg/kg tweemaal daags (5 mg/kg/dag) gedurende één week. Na één week moet de dosis worden verhoogd tot een onderhoudsdosis van 5 mg/kg tweemaal daags (10 mg/kg/dag). Op basis van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid kan elke dosis wekelijks met 2,5 mg/kg tweemaal daags (5 mg/kg/dag) worden verhoogd tot een maximaal aanbevolen dosis van 10 mg/kg tweemaal daags (20 mg/kg/dag).</p> <p>Bij een hogere dosis dan 10 mg/kg/dag (tot aan de maximaal aanbevolen dosis van 20 mg/kg/dag) moet rekening worden gehouden met de individuele voordelen en risico's en moet het volledige monitoringsschema gevolgd worden (controle van transaminasen (ALAT en ASAT) en totaal bilirubine).</p>
<p>Samenstelling: Heldere, kleurloze tot gele oplossing verpakt in een amberkleurige, glazen fles met een kindveilige, verzegelde schroefdop van polypropyleen. Er worden twee geijkte doseerspuiten van 1ml en twee van 5 ml meegeleverd, samen met twee flesadapters. Hulpstoffen zijn geraffineerde sesamolie, watervrije ethanol, sucralose (E955) en aardbeismaak (bevat benzylalcohol).</p>
<p>Werkingsmechanisme: De exacte mechanismen waarbij CBD zijn anticonvulsieve effecten bij mensen uitoefent, zijn onbekend. CBD oefent zijn anticonvulsieve effecten niet uit door interactie met cannabinoïdereceptoren. CBD vermindert de neuronale hyperexcitabiliteit door de modulatie van intracellulair calcium via G-proteïnegekoppelde receptor 55 (GPR55) en Transient Receptor Potential Vanilloïd 1 (TRPV1)-kanalen, evenals de modulatie van adenosine-gemedieerde signalering door inhibitie van cellulaire opname van adenosine via de Equilibrative Nucleoside Transporter 1 (ENT1).</p> <p>Bij patiënten heeft de bidirectionele farmacokinetische interactie tussen CBD en CLB een potentieel additief anticonvulsief effect, wat leidt tot verhoogde circulerende waarden van hun respectieve actieve metabolieten, 7-OH-CBD (circa 1,5-voudig) en N-CLB (circa 3-voudig).</p>
<p>Bijzonderheden: Epidyolex® is tevens geïndiceerd voor gebruik als adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met tubereuze sclerose complex (TSC) bij patiënten van 2 jaar en ouder. Voor deze indicatie wordt (nog) geen vergoeding aangevraagd.</p>

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Het Lennox-Gastaut-syndroom (LGS) is een encefalopathische vorm van epilepsie waarbij de eerste klachten zich meestal presenteren bij een leeftijd van 3 tot 5 jaar. Er zijn genetische, structurele, metabole, immunologische en infectieuze oorzaken van LGS bekend, maar tevens bestaan er idiopathische gevallen ^[1].

Het Dravetsyndroom (DS) is een ernstige vorm van myoclonische epilepsie die zich presenteert op vroege leeftijd. Bij ongeveer 75% van de patiënten met DS bestaat er een mutatie in het natriumkanal- $\alpha 1$ -subeenheid (SCN1A) ^[1].

1.2.2 Symptomen en ernst

Bij LGS is er met name sprake van tonische, atonische en atypische absence aanvallen, maar ook gegeneraliseerde tonisch-klonische, focale en myoklonische aanvallen komen voor. Status epilepticus kan voorkomen; hierbij duurt een aanval langer dan 5 minuten of vinden er meerdere kortere aanvallen achter elkaar plaats. Verder is er vaak sprake van een ontwikkelingsachterstand, cognitieve problemen en verschillende comorbiditeiten (o.a. ADHD en agressief gedrag) ^[1].

DS kenmerkt zich door verschillende soorten aanvallen die optreden in het eerste levensjaar; aanvallen met en zonder koorts, gegeneraliseerd en unilateraal, clonisch of tonisch-clonisch. Status epilepticus kan ook bij DS voorkomen. De eerste symptomen beginnen meestal tussen de vier en acht maanden oud en worden vaak uitgelokt door koorts. Naast convulsieve aanvallen, kunnen er ook myoklonische aanvallen, focale aanvallen en atypische absences optreden. Ook bij DS is er sprake van ontwikkelingsproblemen, gedragsstoornissen en verstandelijke beperkingen ^[1].

Bij zowel LGS als DS is er sprake van een verhoogde mortaliteit, waarbij er een risico bestaat op plotseling, onverwacht overlijden (SUDEP; *sudden unexpected death in epilepsy*). Beide syndromen zijn vormen van epilepsie die zeer therapieresistent zijn (i.e. *treatment refractory*). Dit houdt in dat het vrijwel onmogelijk is om aanvalsvrij te worden met behulp van medicatie. Patiënten worden beschouwd als therapieresistent wanneer zij onvoldoende aanvalscntrole hebben bereikt op ten minste 2 anti-epileptica ^[2, 3]. Het vinden van een optimale behandeling voor deze patiënten is dan ook vaak een kwestie van uitproberen welke combinatie van geneesmiddelen en niet-medicamenteuze behandelopties het beste werkt voor een individuele patiënt (*trial and error*).

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Volgens Orphanet is de prevalentie van patiënten met LGS ongeveer 15 op 100.000 en de incidentie 1 op 1.000.000 per jaar. Het aantal patiënten met LGS wordt daarom geschat op ongeveer 2000 ^[4].

De prevalentie van patiënten met DS wordt door Orphanet geschat op 1 op 30.000 ^[5]. Uit een Zweedse populatiestudie blijkt dat de prevalentie geschat kan worden op 1 op 45.700 en de incidentie op 1 op 33.000 ^[6]. Het aantal patiënten met DS in Nederland wordt geschat op ongeveer 500.

De precieze berekeningen van het aantal patiënten met LGS en DS in Nederland kan worden gevonden in de budgetimpactanalyse.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Lennox-Gastaut syndroom (LGS)

Er bestaat geen Nederlandse richtlijn voor de behandeling van LGS. Wel bestaat er een algemene Nederlandse richtlijn voor de behandeling van epilepsie ^[7]. In deze richtlijn wordt de behandeling van LGS niet specifiek besproken, maar er wordt aanbevolen om een expertisecentrum te raadplegen. Wel wordt er verwezen naar het Farmacotherapeutisch Kompas, waar felbamaat, lamotrigine, rufinamide en topiramaat als add-on/adjuvans worden genoemd voor de behandeling van LGS. Een ketogeen dieet of nervus vagus stimulatie kan worden overwogen bij kinderen en volwassenen met therapieresistente/moeilijk instelbare epilepsie (twee of meer mislukte pogingen tot aanvalscontrole met anti-epileptica). Daarnaast wordt in de richtlijn het volgende beschreven over CBD: *overweeg om cannabidiol als "add-on" voor te schrijven samen met clobazam bij kinderen (vanaf 2 tot 18 jaar oud) met een therapieresistent syndroom van Dravet of patiënten (vanaf 2 jaar oud) met een therapieresistent syndroom Lennox Gastaut. Bij andere vormen van epilepsie is de effectiviteit niet aangetoond. Het effect van de behandeling dient iedere 6 maanden geëvalueerd te worden.*

Een internationaal panel van experts heeft in 2017 een consensusdocument opgesteld voor de behandeling van LGS ^[8]. Het behandelalgoritme, opgesteld door het panel, is weergegeven in Figuur 1. In de behandelrichtlijn wordt aangegeven dat de patiënten met LGS primair behandeld worden met valproïnezuur, behalve bij vrouwen in vruchtbare leeftijd. Bij onvoldoende effect kan lamotrigine worden toegevoegd. Als derde optie kan rufinamide worden toegevoegd, waarbij geprobeerd moet worden om valproïnezuur of lamotrigine te staken. Vervolgens zouden topiramaat, CLB (kortdurend bij crisis) of felbamaat als add-on therapie kunnen worden toegevoegd. Andere (niet-geregistreerde) geneesmiddelen waarvan het bewijs bij LGS beperkt is, zijn levetiracetam, zonisamide, perampanel, ethosuximide, fenobarbital, stiripentol en CBD. In het consensusdocument wordt aanbevolen om bij het toevoegen van een derde middel aan de behandeling, een ander middel te stoppen, aangezien er geen bewijs is voor effectiviteit van een combinatie van meer dan twee middelen. Non-farmacologische behandelopties, zoals het ketogeen dieet, epilepsiechirurgie of nervus vagus stimulatie kan, in overleg met de patiënt, op verschillende momenten in het behandelplan worden ingezet.

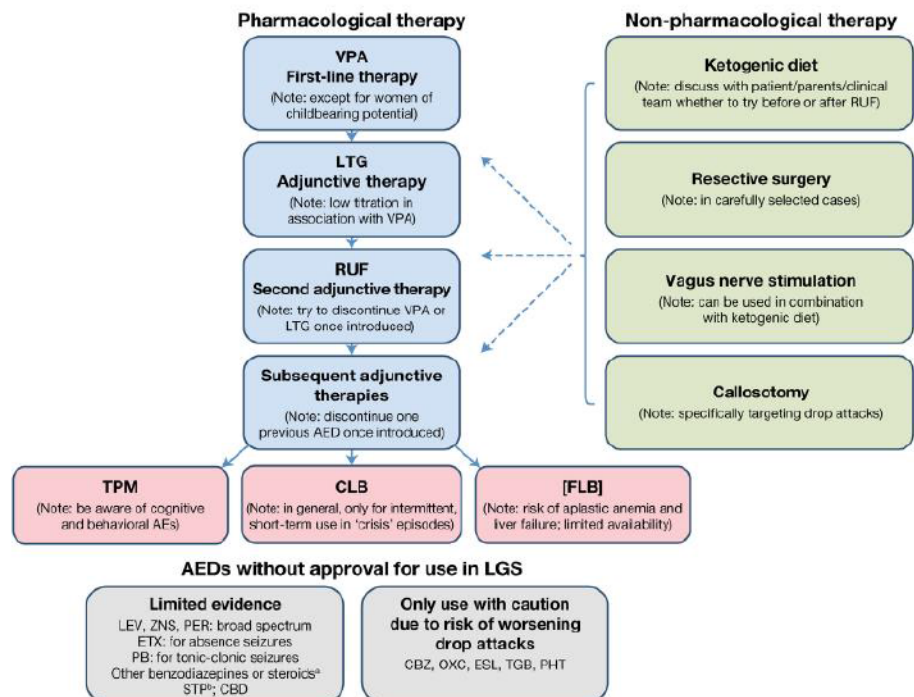


FIGURE 1 | Treatment algorithm for a newly diagnosed patient with LGS. ^aNot in combination and only for intermittent, short-term treatment of "crisis" episodes. ^bIn combination with VPA and/or CLB. AE, adverse event; AED, antiepileptic drug; CBD, cannabidiol; CBZ, carbamazepine; CLB, clobazam; ESL, eslicarbazepine acetate; ETX, ethosuximide; FLB, felbamate; LEV, levetiracetam; LGS, Lennox-Gastaut syndrome; LTG, lamotrigine; OXC, oxcarbazepine; PB, phenobarbital; PER, perampanel; PHT, phenytoin; RUF, rufinamide; STP, stiripentol; TGB, tiagabine; TPM, topiramate; VPA, sodium valproate; ZNS, zonisamide.

Figuur 1: Behandelalgoritme voor het Lennox-Gastautsyndroom (LGS) volgens een internationaal expertpanel [8]. AE: adverse event, AED: anti-epileptic drug, CBD: cannabidiol, CBZ: carbamazepine, CLB: clobazam, ESL: eslicarbazepine acetate, ETX: ethosuximide, FLB: felbamate, LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigine, OXC: oxcarbazepine, PB: phenobarbital, PER: perampanel, PHT: phenytoin, RUF: rufinamide, STP: stiripentol, TGB: tiagabine, TPM: topiramate, VPA: sodium valproate, ZNS: zonisamide.

Nederlandse klinisch experts hebben aangegeven dat het behandelalgoritme uit het consensusdocument grotendeels van toepassing is op Nederland. Topiramaat kan door sommige behandelaren al eerder ingezet worden, bijvoorbeeld wanneer behandeling met valproïnezuur niet volstaat. Daarnaast wordt benadrukt dat het ketogeen dieet en nervus vagus stimulatie vaak al na het falen van twee anti-epileptica wordt ingezet, aangezien ongeveer een kwart van de patiënten hier baat bij kan hebben.

Dravetsyndroom (DS)

Er bestaat een Nederlandse richtlijn voor de behandeling van DS (Federatie Medisch Specialisten, 2019) [9]. Het behandelalgoritme wat in de richtlijn wordt beschreven, is als volgt:

1. Start met topiramaat of valproïnezuur.
2. Voeg stiripentol toe, eventueel in combinatie met clobazam, als de frequentie van convulsieve aanvallen hoog blijft.
3. Overweeg de toevoeging van levetiracetam als de frequentie van convulsieve aanvallen nog steeds hoog blijft.
4. Als de aanvalscntrole ook dan onvoldoende blijft, kan gestart worden met ¹kaliumbromide.

¹ Kaliumbromidedrank is echter niet opgenomen in de G-standaard en is dus niet beschikbaar als handelspreparaat of als doorgeleverde bereiding. Het is dus alleen beschikbaar als magistrale bereiding.

Hierbij wordt gestreefd naar een behandeling met maximaal 3 anti-epileptica, aangezien een combinatie van 4 anti-epileptica zelden een meerwaarde heeft en de kans op bijwerking toeneemt. Anti-epileptica die niet effectief zijn gebleken of hinderlijke bijwerkingen gaven, dienen afgebouwd te worden.

Andere anti-epileptica dienen te worden vermeden omdat ze, toegepast als onderhoudsmedicatie, talrijkere en heftigere aanvallen kunnen geven. Voorbeelden van anti-epileptica die moeten worden vermeden, zijn: lamotrigine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, vigabatrine, fenobarbital en rufinamide.

In de richtlijn wordt tevens genoemd dat CBD nog wordt onderzocht en naar verwachting in de toekomst toegepast zal kunnen worden. Op basis van één onderzoek (de GWPCARE1-studie, Devinsky, 2017) wordt vooralsnog geconcludeerd dat het gebruik van CBD (ongeacht gebruik van CLB) bij patiënten met DS lijkt te resulteren in een grotere afname in het aantal convulsieve epileptische aanvallen dan bij gebruik van placebo, maar dat deze reductie niet klinisch relevant (lager dan 50%) is.

Als niet-medicamenteuze behandelopties worden het ketogeen dieet en nervus vagusstimulatie genoemd. Een ketogeen dieet kan worden overwogen bij kinderen en volwassenen waarbij gebruikte medicatie en preventie van uitlokkende factoren onvoldoende hebben geleid tot reductie in de ernst en/of het aantal epileptische aanvallen. Daarnaast moet de gezinssituatie geschikt zijn voor implementatie van het ketogeen dieet. Als het ketogeen dieet geen effect heeft of niet toegepast kan worden, valt nervus vagus stimulatie te overwegen.

Claim registratiehouder

De vergoedingsaanvraag betreft patiënten met **therapieresistent** LGS of DS, die met de huidige beschikbare behandelingen onvoldoende aanvalscntrole hebben bereikt. Therapieresistentie wordt gedefinieerd als het bereiken van onvoldoende aanvalscntrole op ten minste 2 anti-epileptica. DS en LGS zijn beide zeer therapieresistente vormen van epilepsie, wat inhoudt dat patiënten veelal niet aanvalsvrij zullen worden. Het vinden van een optimale behandeling voor deze patiënten is dan ook vaak een kwestie van uitproberen welke combinatie van geneesmiddelen en niet-medicamenteuze behandelopties het beste werkt voor een individuele patiënt (*trial and error*). Bij DS en LGS is er daarom niet zozeer sprake van verschillende behandellijnen.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van CBD (Epidyolex®) in combinatie met CLB als adjuvante therapie bij therapieresistente patiënten met LGS of DS, vergeleken met de standaardbehandeling? Patiënten worden beschouwd als therapieresistent wanneer zij onvoldoende aanvalscontrole hebben bereikt op ten minste 2 anti-epileptica.

2.1.1 PICO

Tabel 1: PICO **Lennox-Gastaut syndroom (LGS)**

Patiëntenpopulatie	Patiënten met therapieresistent LGS van 2 jaar of ouder, die onvoldoende aanvalscontrole hebben bereikt op ten minste 2 andere anti-epileptica.
Interventie	CBD (Epidyolex®) in combinatie met CLB, toegevoegd aan de standaardbehandeling. De standaardbehandeling kan bestaan uit een combinatie van verschillende geneesmiddelen en niet-medicamenteuze interventies. De meest gebruikte geneesmiddelen bij LGS in Nederland zijn valproïnezuur, lamotrigine, rufinamide en topiramaat. Een ketogeen dieet of nervus vagus stimulatie kan aan de medicamenteuze behandeling worden toegevoegd.
Controle-interventie	Placebo, toegevoegd aan de standaardbehandeling.
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"> - Percentage patiënten met een afname van ≥50% in de frequentie van valaanvallen - Verandering in globale klinische beoordeling (door patiënt of verzorger; S/CCIG) - Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten - Incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	De minimale periode van de onderhoudsperiode (na de titratieperiode) moet minimaal 12 weken omvatten om een uitspraak te kunnen doen over het effect van het middel op de frequentie van valaanvallen ^[10] .
Studiedesign	Bij een adjuvante therapie is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd studie design haalbaar en vereist ^[10] .

Tabel 2: PICO Dravetsyndroom (DS)

Patiëntenpopulatie	Patiënten met therapieresistent DS van 2 jaar of ouder, die onvoldoende aanvalscntrole hebben bereikt op ten minste 2 andere anti-epileptica.
Interventie	CBD (Epidyolex®) in combinatie met CLB, toegevoegd aan de standaardbehandeling. De standaardbehandeling kan bestaan uit een combinatie van verschillende geneesmiddelen en niet-medicamenteuze interventies. De meest gebruikte geneesmiddelen bij DS zijn topiramaat, valproïnezuur, stiripentol en levetiracetam. Een ketogeen dieet of nervus vagus stimulatie kan aan de medicamenteuze behandeling worden toegevoegd.
Controle-interventie	Placebo, toegevoegd aan de standaardbehandeling.
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"> - Percentage patiënten met een afname van ≥50% in de frequentie van convulsies. - Verandering in globale klinische beoordeling (door patiënt of verzorger; S/CCIG) - Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten - Incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	De minimale periode van de onderhoudsperiode (na de titratieperiode) moet minimaal 12 weken omvatten om een uitspraak te kunnen doen over het effect van het middel op de frequentie van convulsies ^[10] .
Studiedesign	Bij een adjuvante therapie is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd studie design haalbaar en vereist ^[10] .

2.1.2

Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen voor zowel LGS als DS
Percentage patiënten met een afname van ≥50% in de frequentie van valaanvallen/convulsies

De EMA heeft een richtlijn opgesteld voor klinische studies naar (add-on) medicatie voor epileptische aandoeningen. Hierin wordt het percentage responders als cruciale uitkomstmaat benoemd. Respons bij anti-epileptica wordt doorgaans gedefinieerd als een klinisch relevante afname van ≥50% in de frequentie van aanvallen. Hierbij dient met name gekeken te worden naar de aanvallen die het meest voorkomen bij een bepaald type syndroom; dat betreft valaanvallen voor LGS en convulsies voor DS. De periode waarin de aanvalsfrequentie wordt bepaald, dient vooraf gedefinieerd te worden (meestal per 28 dagen). De absolute afname van het aantal aanvallen kan hierbij tevens worden gerapporteerd ^[10].

Klinische relevantiegrens: In de Dravetsyndroom-richtlijn van de FMS wordt een afname van ≥50% klinisch relevant genoemd voor patiënten met DS ^[9]. In de EPAR van CBD wordt een afname van ≥50% voor zowel patiënten met DS als patiënten met LGS klinisch relevant genoemd ^[1].

Verandering in globale klinische beoordeling

Patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs) worden ook benoemd in de richtlijn van de EMA. Bij voorkeur dienen vragenlijsten gevalideerd te zijn voor specifieke aandoeningen ^[10]. Voor LGS en DS bestaan er geen gevalideerde vragenlijsten. Een algemene vragenlijst die kan worden gebruikt is de *Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/CGIC)*; hierbij moet de patiënt of de verzorger inschatten of de algehele gezondheid is veranderd ten opzichte van baseline op een 7-puntsschaal die loopt van 'heel erg verbeterd' (score 1) tot 'heel erg verslechterd' (score 7) ^[11]. De kans dat algehele gezondheid is verbeterd (dus bij de categorieën heel veel/veel/enigszins verbeterd; score 1 t/m 3), kan worden vergeleken tussen beide behandelarmen.

Incidentie ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten

Het aantal ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling wordt als een cruciale uitkomstmaat beschouwd. Daarnaast wordt er een overzicht gegeven van de ernstige ongunstige effecten en van de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij de behandeling met CBD in combinatie met CLB.

Incidentie stakers vanwege interventiegerelateerde ongunstige effecten

Het aantal patiënten wat de behandeling staakt als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt meegenomen als cruciale uitkomstmaat in de Gradebeoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in oktober 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over CBD in combinatie met CLB bij patiënten met therapieresistent DS of LGS. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. RCTs met CBD (in combinatie met CLB) als adjuvante therapie bij patiënten van 2 jaar of ouder met LGS of DS;
2. Engelstalige artikelen

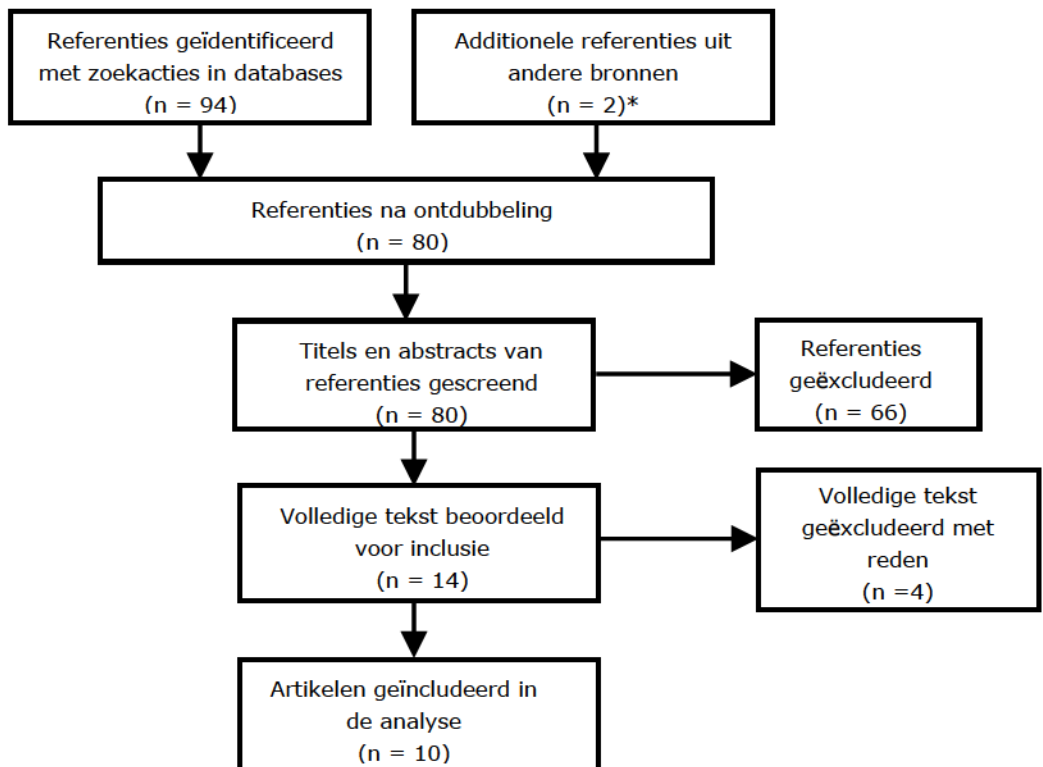
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen;
2. Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews);
3. Case-reports

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 94 referenties, waarvan 10 gepubliceerde artikelen voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



*betreft de EPAR en SmPC van Epidyolex®.

Er zijn 6 artikelen geïncludeerd die betrekking hadden op de GWPCARE-1B studie (Devinsky, 2017), GWPCARE-2 studie (Miller, 2020), GWPCARE-3 studie (Devinsky, 2018), GWPCARE-4 studie (Thiele, 2018) en GWPCARE-5 studie (Patel, 2021 en Scheffer, 2021) ^[11-16]. Daarnaast zijn er 2 meta-analyses geïncludeerd; de meta-analyse van Gunning et al. (2020) had betrekking op de GWPCARE 1B-4 studies en de meta-analyse van Lattanzi et al. (2020) had enkel betrekking op de GWPCARE-1B en -2 studies naar DS ^[17, 18]. Tevens zijn de SmPC en EPAR van CBD geïncludeerd ^[1, 19].

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Lennox-Gastaut syndroom ^[11, 12]

De GWPCARE-3-studie en de GWPCARE-4-studie zijn beide gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebo-gecontroleerde, fase-3 onderzoeken waarin de effectiviteit en veiligheid van CBD bij patiënten van 2-55 jaar met LGS is onderzocht. Patiënten moesten refractair zijn, wat in beide studies werd

gedefinieerd als: gedocumenteerd falen op minstens 2 anti-epileptica. Geïnccludeerde patiënten ervoeren ≥2 valaanvallen gedurende een baseline-periode van 28 dagen, terwijl zij ≥4 weken stabiel waren ingesteld op ≥1 anti-epilepticum. Na de baselineline-periode volgde er een dosistitratie-periode van 2 weken, waarbij de streefdosis 10 óf 20 mg/kg/dag was in de GWPCARE-3-studie en 20 mg/kg/dag was in de GWPCARE-4-studie. Na de dosistitratieperiode volgde een onderhoudsperiode van 12 weken met daarna een optionele open-label extensieperiode. De primaire uitkomstmaat in beide studies was de verandering in frequentie van valaanvallen vanaf de baselineperiode ten opzichte van de behandelperiode (dosistitratie + onderhoudsperiode). Belangrijke secundaire uitkomstmaten waren onder andere het percentage patiënten wat een afname van ≥50% in de frequentie van valaanvallen vanaf baseline ten opzichte van de behandelperiode ervoerde en de CGIC bij de laatste visit.

Dravetsyndroom [14, 13]

Zowel deel B van de GWPCARE-1-studie (deel A was de farmacokinetische *dose finding* studie [20]) als de GWPCARE-2-studie zijn gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebo-gecontroleerde, fase-3 onderzoeken waarin de effectiviteit en veiligheid van CBD bij patiënten van 2-18 jaar met DS is onderzocht. Geïnccludeerde patiënten ervoeren ≥4 convulsies gedurende een baseline-periode van 28 dagen, terwijl zij ≥4 weken stabiel waren ingesteld op ≥1 anti-epilepticum. Daarnaast ervoeren zij onvoldoende aanvalscontrole met de behandelcombinatie van anti-epileptica waarop ze waren ingesteld. Na de baselineline-periode volgde er een dosistitratie-periode van 2 weken, waarbij de streefdosis 10 óf 20 mg/kg/dag was in de GWPCARE-1-studie en 20 mg/kg/dag was in de GWPCARE-2-studie. Na de dosistitratieperiode volgde een onderhoudsperiode van 12 weken met daarna een optionele open-label extensieperiode. De primaire uitkomstmaat in beide studies was de verandering in frequentie van convulsies vanaf de baselineperiode ten opzichte van de behandelperiode (dosistitratie + onderhoudsperiode). Belangrijke secundaire uitkomstmaten waren onder andere het percentage patiënten wat een afname van ≥50% in de frequentie van convulsies vanaf baseline ten opzichte van de behandelperiode ervoerde en de CGIC bij de laatste visit.

In de bovengenoemde GWPCARE-studies gebruikten de patiënten mediaan 3 andere anti-epileptica, naast CBD of placebo. Ongeveer de helft van de geïnccludeerde patiënten (47%-68%) gebruikte CLB gedurende de studies. De CHMP heeft op basis van de GWPCARE-studies geconcludeerd dat het effect van CBD onvoldoende is aangetoond in patiënten met LGS/DS die géén CLB gebruikten. Het effect van CBD in de gehele studiepoulatie werd namelijk met name gedreven door het effect in patiënten die ook CLB gebruikten. De EMA heeft gebruik van CBD als adjuvante behandeling bij patiënten met LGS/DS daarom alleen goedgekeurd wanneer het in combinatie met CLB wordt gebruikt. De belangrijkste resultaten van de gehele studiepoulaties uit de GWPCARE-1B t/m -4 studies zijn weergegeven in bijlage 8. De verschillende studies zijn echter niet gepowderd op de subgroepen, de subgroepanalyses zijn niet vooraf gespecificeerd in de studieprotocollen en daarnaast is er niet vooraf gestratificeerd op gebruik van CLB.

GWPCARE-5 [16, 15]

Patiënten uit de GWPCARE-1 t/m -4 studies konden deelnemen aan een optionele, open-label extensiestudie. Van de 698 patiënten die de eerdere studies voltooiden, namen 681 patiënten deel aan de GWPCARE-5 extensiestudie (97,6%). Patiënten mochten in dit onderzoeksverband maximaal 1 jaar (Verenigd Koninkrijk, Spanje, Nederland, Australië), 3 jaar (Israël) of 4 jaar (Verenigde Staten, Frankrijk, Polen) behandeld worden of konden behandeling continueren indien CBD geregistreerd werd in een land. De mediane behandelduur met CBD was 444 dagen (range 18-

1535 dagen) voor patiënten met DS en 1096 dagen (range 3-1421) voor patiënten met LGS. In de beschikbare data is er geen onderscheid gemaakt tussen patiënten die wel/geen CLB gebruikten tijdens het gebruik van CBD.

Placebopreparaat

In 2017 heeft het Zorginstituut een verkenning gedaan over de pakketwaardigheid van cannabisproducten [21]. In dit advies werd benadrukt dat er op dat moment onvoldoende bewijs beschikbaar was voor cannabispreparaten en dat het beperkt beschikbare bewijs vaak van lage methodologische kwaliteit was (o.a. kleine groepsgrootte, niet-gerandomiseerd, korte follow-up). Hierbij speelde mee dat er toen geen placebo-cannabispreparaten beschikbaar waren die qua structuur, smaak en geur overeenkomen met actieve cannabisproducten. De GWPCARE-studies zijn wel placebogecontroleerd. Het placebopreparaat bevat alle hulpstoffen die Epidyolex® ook bevat, waaronder aardbeiensmaak. Hoewel het mogelijk is dat er een verschil in smaak kan worden waargenomen tussen Epidyolex® en het placebopreparaat, is de EMA van mening dat het geen invloed heeft gehad op de studieresultaten [1].

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van totale populaties en van de CLB-subgroepen van de geïncludeerde studies.

3.3

Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

Bij de beschrijving van de gunstige effecten zijn de resultaten uit de verschillende de GWPCARE-1 t/m -4 studies gepoold per indicatie (LGS of DS) door het Zorginstituut. Hierbij zijn niet de resultaten uit de meta-analyse van Gunning et al. (2020) gebruikt, omdat daar een odds ratio werd bepaald en geen hazard ratio. De voorkeur van het Zorginstituut gaat uit naar de bepaling van een hazard ratio,

Percentage patiënten met een afname van ≥50% in de frequentie van valaanvallen/convulsies

LGS

De afname in frequentie van de valaanvallen in de GWPCARE-3 en -4 studies is descriptief weergegeven in Tabel 3. Gemiddeld was er een afname van 43% in het aantal valaanvallen in vergelijking met placebo.

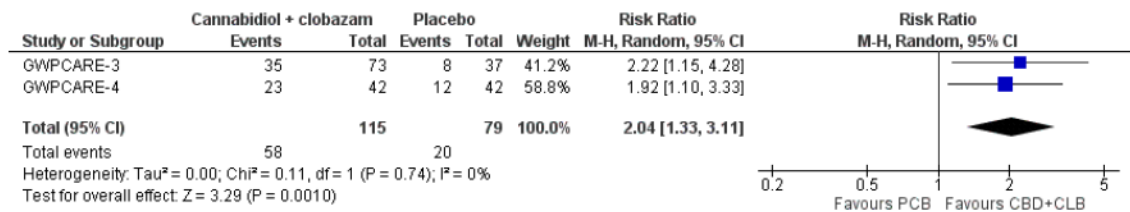
Tabel 3: Procentuele afname in de frequentie van valaanvallen bij patiënten met Lennox-Gastautsyndroom.

	Subgroep met clobazam	N
VALAANVALLEN PER 28 DAGEN		
Procentuele afname ten opzichte van baseline		

GWPCARE-3	Placebo	22,7%	37
	10 mg/kg/dag	45,6%	37
	20 mg/kg/dag	64,3%	36
GWPCARE-4	Placebo	30,7%	42
	20 mg/kg/dag	62,4%	42
Vershil of procentuele afname in vergelijking met placebo (95% BI), p-waarde			
GWPCARE-3	10 mg/kg/dag	29,6% (2,4%-49,2%), p=0,0355	
	20 mg/kg/dag	53,8% (35,7%-66,8%), p<0,0001	
GWPCARE-4	20 mg/kg/dag	45,7% (27,0%-59,6%), p<0,0001	

In de GWPCARE-3 studie hadden 40,5% van de patiënten in de 10 mg/kg/dag CBD + CLB-groep (n=15/37) en 55,6% van de patiënten in de 20 mg/kg/dag CBD + CLB-groep (n=20/36) een afname van ≥50% in de frequentie van valaanvallen, ten opzichte van 21,6% in de placebogroep (n=8/37). In de GWPCARE-4 studie bedroeg dit 54,8% in de 20 mg/kg/dag CBD + CLB-groep (n=23/42), ten opzichte van 28,6% in de placebogroep (n=12/42).

Wanneer de resultaten worden gepoold, resulteert dit een relatief risico (RR) van 2,04 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 1,33-3,11). De individuele en gepoolde RRs zijn weergegeven in Figuur 2.



Figuur 2: Forest plot - effect van cannabidiol in combinatie met clobazam versus placebo op het percentage patiënten met LGS wat een aanvalsreductie van minstens 50% ervaart.

DS

De frequentie van de convulsies in de GWPCARE-1 en -2 studies is descriptief weergegeven in Tabel 4. Gemiddeld was er een afname van 37% in het aantal convulsies in vergelijking met placebo.

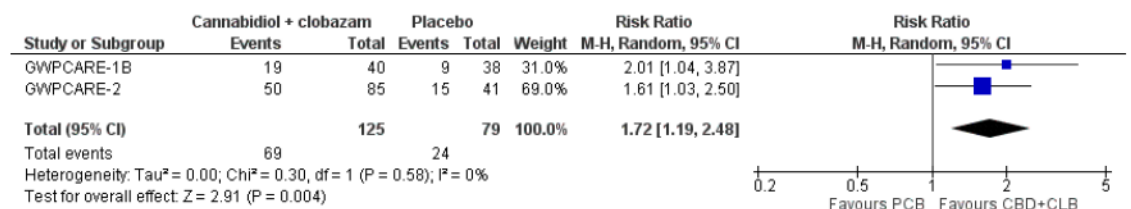
Tabel 4: Procentuele afname in de frequentie van convulsies bij patiënten met Dravetsyndroom.

	Subgroep met clobazam	N	
CONVULSIES PER 28 DAGEN			
Procentuele afname ten opzichte van baseline			
GWPCARE-2	Placebo	37,6%	
	10 mg/kg/dag	60,9%	
	20 mg/kg/dag	56,8%	
GWPCARE-1	Placebo	18,9%	
	20 mg/kg/dag	53,6%	
Vershil of procentuele afname in vergelijking met placebo (95% BI), p-waarde			
GWPCARE-2	10 mg/kg/dag	37,4% (13,9%-54,5%), p=0,0042	
	20 mg/kg/dag	30,8% (3,6%-50,4%), p=0,0297	
GWPCARE-1	20 mg/kg/dag	42,8% (17,4%-60,4%),	

		p=0,0032	
--	--	----------	--

In de GWPCARE-2 studie hadden 55,6% van de patiënten in de 10 mg/kg/dag CBD + CLB-groep (n=25/45) en 62,5% van de patiënten in de 20 mg/kg/dag CBD + CLB-groep (n=25/40) een afname van ≥50% in de frequentie van convulsies, ten opzichte van 36,6% in de placebogroep (n=15/41). In de GWPCARE-1 studie bedroeg dit 47,5% in de 20 mg/kg/dag CBD + CLB-groep (n=19/40), ten opzichte van 23,7% in de placebogroep (n=9/38).

Wanneer de resultaten worden gepoold, resulteert dit een RR van 1,72 (95% BI: 1,19-2,48). De individuele en gepoolde RRs zijn weergegeven in Figuur 3.



Figuur 3: Forest plot - effect van cannabidiol in combinatie met clobazam versus placebo op het percentage patiënten met DS wat een aanvalsreductie van minstens 50% ervaart.

Gradeconclusie:

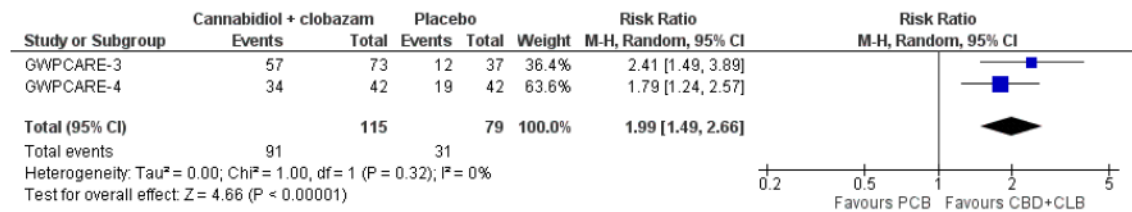
CBD in combinatie met CLB heeft waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) een klinisch relevant effect op het aantal patiënten met LGS wat een afname van ≥50% in de frequentie van valaanvallen ervaart. Bij patiënten met DS resulteert CBD in combinatie met CLB weliswaar in een statistisch significant effect op het aantal patiënten wat een afname van ≥50% in de frequentie van convulsies ervaart, maar het is nog onzeker (bewijs van lage kwaliteit) of dit een klinisch relevant effect is. Bij de Gradebeoordeling is afgewaardeerd voor risico op bias [de resultaten zijn gebaseerd op een subgroep-analyse en bij randomisatie is er niet gestratificeerd op CLB-status, wat confounding kan introduceren] en bij DS tevens voor onnauwkeurigheid [één default klinische relevantiegrens wordt overschreden (1,25)].

Verandering in globale klinische beoordeling (S/CGIC-score)

Bij zowel LGS als DS worden score 1 tot en met 3 (i.e. 'enigszins verbeterd', 'veel verbeterd' en 'heel veel verbeterd') allemaal als verbetering van de algemene conditie beschouwd.

LGS

In de GWPCARE-3 studie waren er meer zorgverleners en patiënten die verbeteringen in de algemene conditie meldden in zowel de 10 mg/kg/dag CBD + CLB-groep als de 20 mg/kg/dag CBD + CLB-groep vergeleken met de placebogroep; namelijk 76% (n=28/37) en 80% (n=29/36) vergeleken met 31% (n=12/27) respectievelijk. Dit geldt ook voor de GWPCARE-4 studie; 80% van de zorgverleners en patiënten in de 20 mg/kg/dag groep (n=34/42) vergeleken met 46% in de placebogroep (n=19/42) meldden verbeteringen in de algemene conditie. Wanneer de resultaten worden gepoold, resulteert dit een RR van 1,99 (95% BI: 1,49-2,66). De individuele en gepoolde RRs zijn weergegeven in Figuur 4.

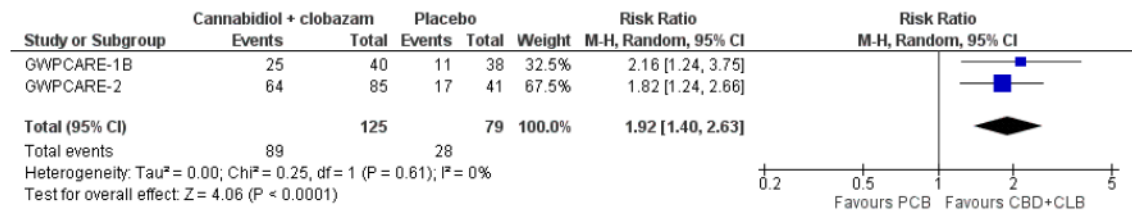


Figuur 4: Forest plot - effect van cannabidiol in combinatie met clobazam versus placebo op het percentage patiënten met LGS wat verbetering in S/CGIC-score ervaart.

DS

In de GWPCARE-2 studie waren er meer zorgverleners en patiënten die verbeteringen in de algemene conditie meldden in zowel de 10 mg/kg/dag CBD + CLB-groep als de 20 mg/kg/dag CBD + CLB-groep vergeleken met de placebogroep; namelijk 73% en 77% vergeleken met 41% respectievelijk. Dit geldt ook voor de GWPCARE-1 studie; 62% van de zorgverleners en patiënten in de 20 mg/kg/dag groep vergeleken met 30% in de placebogroep meldden verbeteringen in de algemene conditie.

Wanneer de resultaten worden gepoold, resulteert dit een RR van 1,92 (95% BI: 1,40-2,63). De individuele en gepoolde RRs zijn weergegeven in Figuur 5.



Figuur 5: Forest plot - effect van cannabidiol in combinatie met clobazam versus placebo op het percentage patiënten met DS wat verbetering in S/CGIC-score ervaart.

Gradeconclusie:

CBD in combinatie met CLB heeft waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) een klinisch relevant effect op het aantal patiënten met LGS of DS wat een verbetering in S/CGIC-score ervaart. Bij de Gradebeoordeling is er ook bij deze uitkomstmaat afgewaardeerd voor risico op bias.

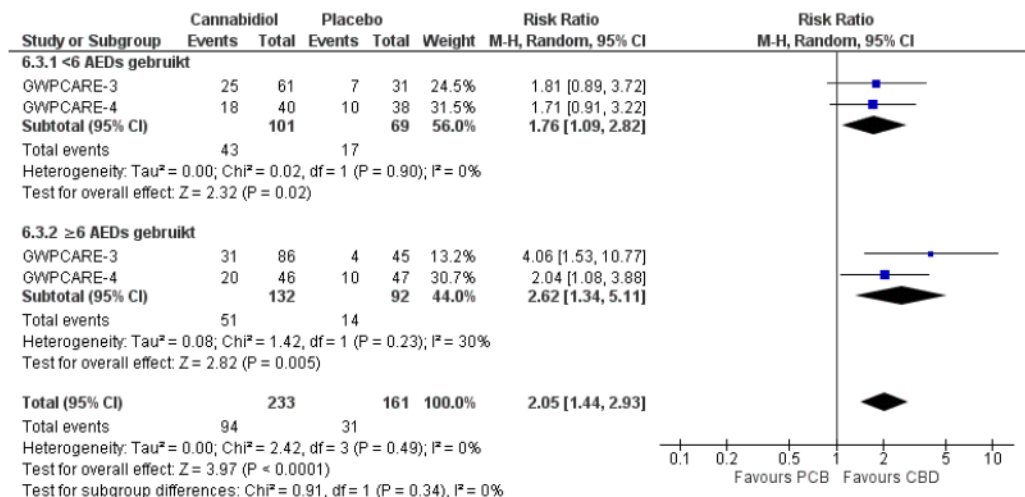
3.3.1

Overige overwegingen

Bij de Grade-beoordeling is er afgewaardeerd voor risico op bias, omdat de resultaten zijn gebaseerd op een niet-vooraf gespecificeerde subgroep-analyse en omdat er bij randomisatie niet is gestratificeerd op CLB-status, wat confounding kan introduceren. De EMA beschrijft in de EPAR dat het effect van CBD groter is in de subgroep die CLB gebruikt vergeleken met de subgroep die geen CLB gebruikt. Hoewel een klein effect in de groep die geen CLB gebruikt, niet kan worden uitgesloten, is de klinische relevantie onvoldoende bewezen. De klinische relevantie van het effect van CBD in combinatie met CLB is volgens de EMA duidelijk vastgesteld. De meest voor de hand liggende verklaring voor het verschil in effect tussen de groep die wel of geen CLB gebruikt, is de farmacokinetische interactie tussen CBD en CLB. CBD remt enzym CYP2C19, wat verantwoordelijk is voor het metabolisme van de actieve metaboliet van CLB, namelijk N-desmethylclobazam (N-CLB). Dit resulteert in de 2- tot 4-voudige stijging van N-CLB-spiegel en tevens tot een 1,5-voudige stijging van de spiegel van het actieve metaboliet van CBD (7-OH-CBD). CLB kent meerdere interacties met andere anti-epileptica, bijvoorbeeld

met stiripentol. Stiripentol is daarom tevens geregistreerd voor gebruik in combinatie met CLB (en valproïnezuur) [22]. Omdat interacties tussen verschillende anti-epileptica vaker invloed hebben op de respons, heeft de EMA de effectiviteit van CBD uitgebreid geëvalueerd in de verschillende subgroepen, ondanks dat dit niet vooraf in het studieprotocol was gespecificeerd.

Zoals eerder in het rapport is vermeld, kan CBD in combinatie met CLB worden ingezet bij therapieresistente patiënten met DS of LGS, waarbij er dus onvoldoende aanvalscntrole op ten minste 2 anti-epileptica is bereikt. In de RCTs was de mediane hoeveelheid van anti-epileptica die patiënten eerder hadden gebruikt 5-6 bij patiënten met LGS (range 0-19) en 4 bij patiënten met DS (range 0-20). Dit reflecteert de hoge mate van therapieresistentie bij beide syndromen. Zoals eerder in de beoordeling is vermeld, is er bij LGS en DS niet echt sprake van behandellijnen, aangezien de kans dat een patiënt aanvalsvrij wordt, zeer klein is. Het vinden van een optimale behandeling voor een individuele patiënt is een kwestie van *trial and error*. Het is echter mogelijk dat de patiënten in de Nederlandse praktijk gemiddeld minder anti-epileptica hebben uitprobeerd dan de patiënten in de GWPCARE-studies. Daarom zijn er subgroepanalyses uitgevoerd naar het effect van aantal eerder gebruikte anti-epileptica op de aanvalsreductie. Uit deze subgroepanalyses die door de registratiehouder zijn aangeleverd (data on file) blijkt echter dat er geen significant verschil is in het effect van CBD (ongeacht gebruik van CLB) tussen patiënten met LGS die eerder <6 anti-epileptica hebben gebruikt en patiënten die eerder ≥6 anti-epileptica hebben gebruikt (P-term voor verschillen in subgroep: 0,34). Dit is dan ook de reden dat er bij de Gradebeoordeling niet is afgewaardeerd voor indirectheid. De analyses zijn echter niet uitgevoerd in subgroep van CLB-gebruikers en tevens niet met de data uit de studies naar DS. De data van de betreffende subgroepen uit de GWPCARE-3 en -4 studies zijn gepoold en weergegeven in Figuur 6.



Figuur 6: Forest plot - effect van cannabidiol (ongeacht gelijktijdig gebruik van clobazam) versus placebo op het percentage patiënten met LGS wat een aanvalsreductie van minstens 50% ervaart, waarbij er onderscheid is gemaakt tussen patiënten die eerder al <6 of ≥6 anti-epileptica (AEDs) hebben gebruikt.

In vergelijking met placebo werd CBD in combinatie met CLB in beide onderzoeken bij patiënten met LGS geassocieerd met een toename in het aantal valaanval-vrije dagen tijdens de behandelperiode. Dit was equivalent aan 3,3 dagen per 28 dagen (10 mg/kg/dag) en 5,5 tot 7,6 dagen per 28 dagen (20 mg/kg/dag). Ook bij patiënten met DS werd CBD in combinatie met CLB in beide onderzoeken geassocieerd met een toename in het aantal convulsie-vrije dagen tijdens de

behandelperiode in vergelijking met placebo. Dit was equivalent aan 2,7 dagen per 28 dagen (10 mg/kg/dag) en 1,3 tot 2,2 dagen per 28 dagen (20 mg/kg/dag) ^[19].

In de GWPCARE-studies ondervonden patiënten met LGS die CBD in combinatie met CLB kregen, een grotere mediane procentuele afname in het totaal aantal aanvallen (ongeacht type aanval) in vergelijking met placebo (53% 10 mg/kg/dag, 64% tot 66% 20 mg/kg/dag, 25% voor elke groep met placebo; $p=0,0025$ voor 10 mg/kg/dag en $p<0,0001$ voor elke 20 mg/kg/dag-groep vs. placebo). In de studies naar DS ondervonden patiënten die CBD in combinatie met CLB kregen, een grotere procentuele afname in het totaal aantal aanvallen in vergelijking met placebo (66% 10 mg/kg/dag, 54% tot 58% 20 mg/kg/dag, 27% tot 41% placebo; $p = 0,0003$ voor 10 mg/kg/dag en $p = 0,0341$ en $0,0211$ voor 20 mg/kg/dag vs. placebo) ^[19]. Het is niet bekend hoeveel patiënten een afname van minstens 50% van het totaal aantal aanvallen ervaart.

Uit de open-label GWPCARE-5 studie blijkt dat de mediane afname in frequentie van convulsies 45%–74% was voor patiënten met DS in de periode tot week 156 (gemeten in periodes van 12 weken). 83% van de verzorgers/patiënten gaven gedurende alle metingen (week 24 t/m 156) aan dat de algemene conditie was verbeterd (S/CGIC-score). Ten tijde van de analyse had 54% ($n=157/291$) de behandeling voltooid (bij een maximale toegestane behandelduur in onderzoeksverband van 1 jaar) en 5% ($n=15/291$) werd nog behandeld (bij een maximale toegestane behandelduur in onderzoeksverband van ≥ 3 jaar) ^[15]. Voor de patiënten met LGS geldt dat de mediane afname in frequentie van aanvallen 48%–71% was in de periode tot week 156. Daarnaast gaf 87% van de verzorgers/patiënten gedurende alle metingen aan dat de algemene conditie was verbeterd. Ten tijde van de analyse had 62% ($n=228/366$) de behandeling voltooid (bij een maximale toegestane behandelduur in onderzoeksverband van 1 jaar) en 4% ($n=16/366$) werd nog behandeld (bij een maximale toegestane behandelduur in onderzoeksverband van ≥ 3 jaar) ^[16]. Er zijn geen gegevens bekend uit de GWPCARE-5 studie voor de subgroep CLB-gebruikers.

3.4 Ongunstige effecten

De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld werden voor CBD in het aanbevolen dosisbereik van 10 tot 25 mg/kg/dag zijn somnolentie, verminderde eetlust, diarree, pyrexie, vermoeidheid en braken. De meest voorkomende oorzaak van stopzetting is een verhoging van de transaminasewaarden.

Tabel 1: Ongunstige effecten van cannabidiol bij patiënten met LGS of DS

	Systeem/orgaanklasse	Cannabidiol
Zeer vaak	Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust
	Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie, sedatie
	Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, braken
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie, vermoeidheid
Vaak	Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie, urineweginfectie
	Psychische stoornissen	Prikkelbaarheid, agressie
	Zenuwstelselaandoeningen	Lethargie, aanval
	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten

	Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid
	Lever- en galaandoeningen	ASAT/ALAT/GGT verhoogd
	Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag
	Onderzoeken	Gewichtsverlies
Ernstig	Levertoxiciteit	

Incidentie ernstige ongunstige effecten (*treatment emergent serious adverse events*)

In de meta-analyse van Gunning et al. (2021) zijn de resultaten uit de GWPCARE-studies gepoold en uitgesplitst naar indicatie (LGS/DS). Deze gepoolde gegevens zijn gebruikt voor de Grade-beoordeling van de ongunstige effecten. Het is niet beoordeeld of de ongunstige effecten gerelateerd zijn aan de behandeling, maar de ongunstige effecten zijn in ieder geval tijdens de behandeling opgetreden. De ernstige ongunstige effecten zijn met name infectiegerelateerd (o.a. pneumonie) of gerelateerd aan de leverfunctie.

LGS

Uit de resultaten blijkt dat 23% van de patiënten in de 10 mg/kg/dag CBD + CLB-groep (n=8/35) en 23% van de patiënten in de 20 mg/kg/dag CBD + CLB-groep (n=18/79) een ernstig ongunstig effect ervaarde, ten opzichte van 8% in de placebogroep (n=6/80). Dit resulteert in een RR van 3,01 (95% BI: 1,30-6,99).

DS

Uit de analyse blijkt dat 22% van de patiënten in de 10 mg/kg/dag CBD + CLB-groep (n=11/50) en 23% van de patiënten in de 20 mg/kg/dag CBD + CLB-groep (n=20/88) een ernstig ongunstig effect ervaarde, ten opzichte van 11% in de placebogroep (n=9/84). Dit resulteert in een RR van 2,10 (95% BI: 1,05-4,18).

Gradeconclusie:

CBD in combinatie met CLB resulteert waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de incidentie ernstige ongunstige effecten bij patiënten met LGS. Bij patiënten met DS resulteert CBD in combinatie met CLB in een statistisch significante verhoging van de incidentie ernstige ongunstige effecten, maar het is onzeker (bewijs van lage kwaliteit) of dit effect klinisch relevant is. Bij de Gradebeoordeling is afgewaardeerd voor risico op bias en bij DS tevens voor onnauwkeurigheid.

Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten

Ook bij deze cruciale uitkomstmaat zijn de gepoolde gegevens uit de meta-analyse van Gunning et al. gebruikt. Een staker is hierbij gedefinieerd als een patiënt die de behandeling met CBD staakt.

LGS

Uit de gepoolde analyse blijkt dat 3% van de patiënten in de 10 mg/kg/dag CBD + CLB-groep (n=1/35) en 14% van de patiënten in de 20 mg/kg/dag CBD + CLB-groep (n=11/79) de behandeling staakte vanwege een ongunstig effect, ten opzichte van 0% in de placebogroep (n=0/80). Dit resulteert in een RR van 17,61 (95% BI: 1,06-293,19).

DS

Uit de gepoolde analyse blijkt dat 0% van de patiënten in de 10 mg/kg/dag CBD + CLB-groep (n=0/50) en 11% van de patiënten in de 20 mg/kg/dag CBD + CLB-groep (n=10/88) de behandeling staakte vanwege een ongunstig effect, ten opzichte van 1% in de placebogroep (n=1/84). Dit resulteert in een RR van 6,08 (95% BI: 0,79-46,70).

Gradeconclusie:

CBD in combinatie met CLB resulteert in een statistisch significante verhoging van de incidentie stakers als gevolg van ongunstige interventiegerelateerde effecten bij patiënten met LGS, maar het is onzeker (bewijs van lage kwaliteit) of dit effect klinisch relevant is. Bij patiënten met DS is het, mede door het brede 95% betrouwbaarheidsinterval, onzeker (bewijs van lage kwaliteit) of CBD in combinatie met CLB kan resulteren in een klinisch relevante verhoging van de incidentie stakers als gevolg van ongunstige interventiegerelateerde effecten.

3.4.1

Overige overwegingen

Uit de meta-analyse van Gunning et al. blijkt dat de frequentie van somnolentie, sedatie (waaronder lethargie) en verhoogde transaminasenwaarden hoger is bij patiënten die gelijktijdig CLB gebruikten dan bij patiënten die geen CLB gebruikten. Andere veelvoorkomende ongunstige effecten zoals verminderde eetlust en diarree kwam niet vaker voor bij patiënten die naast CBD ook CLB gebruikten vergeleken met patiënten die geen CLB gebruikten. Ook blijkt dat de incidentie ernstige ongunstige effecten en de incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten in populatie die CBD in combinatie met CLB gebruikte vergelijkbaar is met die van de gehele studiepopulatie (CBD-gebruikers ongeacht gebruik van CLB) [19, 17].

Uit de resultaten van de meta-analyse van Gunning et al. blijkt tevens dat sommige ongunstige effecten vaker voorkomen bij patiënten die CBD in een dosering van 20 mg/kg/dag krijgen vergeleken met patiënten die een dosering van 10 mg/kg/dag krijgen, bijvoorbeeld diarree, pyrexie, lethargie en sedatie. Er lijken echter geen verschillen te zijn in de incidentie ernstige ongunstige effecten en de incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten tussen beide doseringen [17].

Uit de lange-termijndata van de open-label GWPCARE-5 studie kwamen geen nieuwe ongewenste effecten naar boven. Het veiligheidsprofiel van CBD op lange termijn is vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel uit de RCTs [16, 15].

3.5

Ervaring

De ervaring met CBD en CLB is weergegeven in tabel 2. CBD-drank is de afgelopen jaren beschikbaar geweest als doorgeleverde apotheekbereiding. Het is onbekend hoe vaak dat is geleverd aan patiënten met LGS of DS.

Tabel 2: Ervaring met cannabidiol en clobazam.

	<i>Cannabidiol</i>	<i>Clobazam</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X	

voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en
> 100.000 voorschriften/20.000
patiëntjaren

ruim: > 10 jaar op de markt

X

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC [19]. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

CBD is gecontra-indiceerd bij patiënten met een verhoging van de transaminasewaarden (>3 x ULN) en een verhoging van het bilirubinegehalte (>2x ULN) [19].

Specifieke groepen

Uit voorzorg mag CBD niet tijdens de zwangerschap en niet tijdens het geven van borstvoeding worden gebruikt. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken en ook zijn toxicologische veranderingen aangetoond bij zogende dieren wanneer het moederdier werd behandeld met CBD. Gegevens over gebruik van CBD bij zwangere vrouwen en bij vrouwen die borstvoeding geven zijn beperkt/niet beschikbaar.

Bij patiënten met een lichte/matige/ernstige nierfunctiestoornis kan CBD zonder dosisaanpassing worden gebruikt. Bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis moet CBD voorzichtig worden gebruikt en wordt een lagere startdosis aanbevolen [19].

Interacties

De farmacokinetiek van CBD is complex; interacties met andere geneesmiddelen en/of kruidenpreparaten die gelijktijdig worden toegediend zijn mogelijk. Krachtige CYP3A4- en/of CYP2C9-inductoren, zoals rifampicine, carbamazepine, enzalutamide, mitotaan en sint-janskruid kunnen een daling van de plasmaconcentraties van CBD en zijn actieve metaboliet (7-OH-CBD) veroorzaken, wat kan leiden tot een afname in werkzaamheid. CBD is tevens een substraat voor UGT1A7, UGT1A9 en UGT2B7, waardoor voorzichtigheid moet worden geboden bij gelijktijdige toediening van UGT-remmers.

Gelijktijdige behandeling van CBD met andere anti-epileptica moet onder regelmatig medisch toezicht worden bijgestuurd en de patiënt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen in verband met alle mogelijke interacties.

Gelijktijdige toediening van CBD en CLB leidt tot verhoogde niveaus van het actieve metaboliet van CLB (N-desmethyl-CLB) en van 7-OH-CBD. Gelijktijdige toediening van CBD en valproaat kan zorgen voor een verhoging van de transamine-enzymen, maar het mechanisme achter deze interactie is onbekend. Ook stijgt de incidentie van diarree en verminderde eetlust. Wanneer CBD in combinatie met stiripentol wordt toegediend, neemt de stiripentolconcentratie toe, maar de klinische relevantie van deze stijging is onbekend. De patiënt moet daarom nauwgezet gecontroleerd worden op bijwerkingen. Bij gelijktijdige toediening van CBD en lamotrigine kunnen lamotrigine-gehalten verhoogd zijn. Er zijn echter geen klinische studies uitgevoerd waarin deze interactie werd onderzocht [19].

Waarschuwingen en voorzorgen

CBD kan leiden tot verhoging van de transaminasewaarden in de lever. Daarom

dienen voorafgaand aan de behandeling de gehalten ASAT, ALAT en totaal bilirubine in serum gemeten te worden. Vervolgens dient er routinematige monitoring plaats te vinden en intensievere monitoring bij patiënten die gelijktijdig valproaat gebruiken en bij patiënten die symptomen ontwikkelen die kunnen duiden op een gestoorde leverfunctie.

CBD kan gewichtsverlies of verminderde gewichtstoename veroorzaken en dit lijkt dosisgerelateerd te zijn. Een constant gewichtsverlies/afwezigheid van gewichtstoename moet regelmatig worden gecontroleerd om te beoordelen of de behandeling met CBD moet worden voortgezet.

Net als bij andere anti-epileptica kan er tijdens de behandeling met CBD een klinisch relevante toename in de frequentie van aanvallen optreden. Ook is een verhoogd risico op suïcidaal gedrag en ideatie niet uit te sluiten. Hierop dient dus adequaat gemonitord te worden ^[19].

Overig

CBD heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat het somnolentie en sedatie kan veroorzaken. Daarom moeten patiënten worden geadviseerd om geen auto te rijden of machines te bedienen totdat zij voldoende ervaring met het middel hebben opgedaan.

Epidyolex® bevat 79 mg/ml ethanol. Bij een maximale enkelvoudige dosis (12,5 mg/kg) zou een volwassen patiënt van 70 kg 691,3 mg ethanol binnen krijgen. Dat is het equivalent van 17 ml bier of 7 ml wijn per dosis. Deze hoeveelheid ethanol voor gebruik bij kinderen met LGS en DS is acceptabel bevonden door de EMA ^[19].

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van CBD en CLB is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Gebruiksgemak van cannabidiol en clobazam.

	<i>Cannabidiol</i>	<i>Clobazam</i>
Toedieningswijze	Oraal, drank	Oraal, tablet of drank
Toedieningsfrequentie	Twee maal daags	Eén tot twee maal daags

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

In vier, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, fase-3 studies (GWPCARE-1B t/m -4) is de effectiviteit van CBD als adjuvante behandeling bij patiënten met LGS en DS onderzocht. Geïnccludeerde patiënten ervoeren ondanks verschillende behandelingen onvoldoende controle van de epileptische aanvallen. CBD werd in deze studies toegevoegd aan de standaardbehandeling, welke kan bestaan uit een combinatie van verschillende anti-epileptica en niet-medicamenteuze behandelopties. Het effect van CBD in de gehele studiepopulatie werd met name gedreven door het effect in patiënten die ook CLB gebruikten. De klinische relevantie van het effect van enkel CBD, zonder gelijktijdig gebruik van CLB, is volgens de EMA onvoldoende bewezen. De klinische relevantie van het effect van CBD in combinatie met CLB is daarentegen volgens de EMA wel duidelijk vastgesteld. Op basis van deze studies is CBD goedgekeurd als adjuvante behandeling in combinatie met CLB voor patiënten met LGS of DS van 2 jaar en ouder. Vergoeding wordt aangevraagd voor therapieresistente patiënten met DS of LGS van 2 jaar en ouder. Doorgaans worden therapieresistente patiënten gedefinieerd als patiënten die onvoldoende aanvalscontrole hebben bereikt op ten minste 2 anti-epileptica. Daarnaast kunnen ook niet-medicamenteuze behandelopties zijn geprobeerd.

Uit subgroepanalyses blijkt dat CBD in combinatie met CLB waarschijnlijk een klinisch relevant effect heeft op het aantal patiënten met LGS wat een afname van ≥50% in de frequentie van valaanvallen ervaart (RR 2,04; 95% BI: 1,33-3,11). Gemiddeld was er een afname van 43% in het aantal valaanvallen in vergelijking met placebo. Bij patiënten met DS resulteert CBD in combinatie met CLB weliswaar in een statistisch significant effect op het aantal patiënten wat een afname van ≥50% in de frequentie van convulsies ervaart, maar het is nog onzeker of dit een klinisch relevant effect is (RR 1,72; 95% BI: 1,19-2,48). Gemiddeld was er een afname van 37% in het aantal convulsies in vergelijking met placebo. Daarnaast heeft de geneesmiddelcombinatie waarschijnlijk een klinisch relevant effect op het aantal patiënten met LGS of DS wat een verbetering in S/CGIC-score ervaart, wat tevens als een cruciale patiënt/verzorger-gerapporteerde uitkomstmaat wordt beschouwd. Ook wordt CBD in combinatie met CLB geassocieerd met een numerieke toename in het aantal valaanval/convulsievrije dagen en met een grotere mediane procentuele afname in het totaal aantal aanvallen bij patiënten met LGS/DS vergeleken met placebo.

Omdat de subgroepanalyses niet vooraf gespecificeerd waren en er bij randomisatie niet gestratificeerd is op gebruik van CLB, kan er confounding optreden. Toch heeft de EMA CBD enkel geregistreerd voor gebruik in combinatie met CLB. Hierbij speelt de farmacokinetische interactie met CLB een rol, welke ook wordt gezien bij andere anti-epileptica, zoals stiripentol.

De mediane hoeveelheid van anti-epileptica die patiënten eerder hadden gebruikt was 5-6 bij patiënten met LGS (range 0-19) en 4 bij patiënten met DS (range 0-20) in de studies. Dit komt mogelijk niet overeen met de te behandelen Nederlandse populatie, waarbij patiënten onvoldoende baat bij ten minste 2 anti-epileptica moeten hebben gehad. Uit subgroepanalyses blijkt echter dat het effect van CBD (ongeacht gebruik van CLB) niet significant verschilt tussen patiënten met LGS die eerder <6 anti-epileptica hebben gebruikt en patiënten die eerder ≥6 anti-epileptica hebben gebruikt (p-waarde voor interactie p=0,34). De analyses zijn echter niet

uitgevoerd in de subgroep van CLB-gebruikers en tevens niet met de data uit de studies naar DS. Daarnaast is het van belang om te benadrukken dat LGS en DS beide zeer therapieresistente vormen van epilepsie zijn, wat inhoudt dat patiënten over het algemeen nooit aanvalsvrij zullen worden met medicatie. Het vinden van een optimale behandeling met de meeste aanvalsreductie en de minste bijwerkingen bij een individuele patiënt is een kwestie van *trial and error*.

CBD in combinatie met CLB verhoogt de incidentie ernstige ongunstige effecten (met name infectie- of leverfunctiegerelateerd) vergeleken met placebo. Bij patiënten met LGS is dit waarschijnlijk klinisch relevant maar bij patiënten met DS is het nog onzeker of dit klinisch relevant is. Tevens is het nog onzeker of de geneesmiddelcombinatie resulteert in een klinisch relevante verhoging van de incidentie stakers vergeleken met placebo. Het percentage patiënten wat de behandeling staakt vanwege de ongunstige effecten is laag (<10,5%) en de oorzaak is meestal een verhoging van transaminasenwaarden.

Uit lange-termijndata blijkt dat meer dan de helft van alle patiënten de behandeling met CBD gedurende de maximaal toegestane behandelduur in onderzoeksverband continueerden (1 jaar in bepaalde landen) of nog steeds voortzetten indien toegestaan (≥3 jaar in andere landen) (ongeacht gebruik van CLB). Daarnaast kwamen er geen nieuwe ongewenste effecten naar boven bij langdurig gebruik van CBD.

Bij patiënten met leverfunctiestoornissen moet CBD voorzichtig worden gebruikt. Gelijktijdige behandeling van CBD met andere anti-epileptica, waaronder CLB, moet onder regelmatig medisch toezicht worden bijgestuurd en de patiënt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen in verband met alle mogelijke interacties.

4.2

Eindconclusie

Cannabidiol in combinatie met clobazam voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als adjuvante behandeling van therapieresistente patiënten van 2 jaar of ouder met Lennox-Gastautsyndroom of Dravetsyndroom. Het Zorginstituut concludeert op basis van de beschikbare data dat toevoeging van cannabidiol in combinatie met clobazam aan de standaardbehandeling een meerwaarde heeft ten opzichte van alleen de standaardbehandeling.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Niet van toepassing.

5.2 Nieuw advies

Cannabidiol kan in combinatie met clobazam als adjuvante behandeling bij patiënten van 2 jaar en ouder met therapieresistent Lennox-Gastautsyndroom of therapieresistent Dravetsyndroom worden toegepast indien er onvoldoende aanvalscontrole bereikt wordt met ten minste 2 andere anti-epileptica. Toevoeging van cannabidiol in combinatie met clobazam aan de standaardbehandeling kan met name het aantal valaanvallen bij therapieresistente patiënten met Lennox-Gastautsyndroom en het aantal convulsies bij therapieresistent patiënten met Dravetsyndroom verminderen.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed in oktober 2021 met de volgende zoektermen:

("Dravet"[Title/Abstract] OR "Lennox-Gastaut"[Title/Abstract]) AND "cannabidiol"[Title/Abstract]

Met de filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial

In de Cochrane Library zijn de volgende zoektermen gebruikt:

((Dravet):ti,ab,kw OR (Lennox-Gastaut):ti,ab,kw) AND ("cannabidiol"):ti,ab,kw AND ("trial"):ti,ab,kw OR ("meta-analysis"):ti,ab,kw)

De search in PubMed leverde 23 hits op en de search in Cochrane 71 hits. Na ontdebellen bleven er in totaal 78 hits over. Tevens werden de EPAR en SmPC van cannabidiol geïnccludeerd, wat resulteert in 80 hits. Na exclusie op basis van abstracts bleven er 14 hits over. Na exclusie op basis van de volledige tekst bleven er 10 hits over, namelijk:

- 6 artikelen die betrekking hadden op de GWPCARE-1B studie (Devinsky, 2017), GWPCARE-2 studie (Miller, 2020), GWPCARE-3 studie (Devinsky, 2018), GWPCARE-4 studie (Thiele, 2018) en GWPCARE-5 studie (Patel, 2021 en Scheffer, 2021) ^[11-16];
- de meta-analyse van Gunning et al. (2020), welke betrekking had op de GWPCARE-1B-4 studies ^[17];
- de meta-analyse van Lattanzi et al. (2020), welke betrekking had op de GWPCARE-1B en -2 studie naar DS ^[18];
- de SmPC en EPAR van cannabidiol ^[1, 19].

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
GWPCARE-1B, Devinsky, 2017 ^[14]	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, fase-3 studie 18 weken follow-up	Totaal: N=120 waarvan Placebo: N=59 CBD 20: N=61 CLB-gebruikers: N=78 Placebo: N=38 CBD 20: N=40	<ul style="list-style-type: none"> - Patiënten met DS - 2-18 jaar - Gebruiken ≥1 AED - Ervaren onvoldoende aanvalscontrole op huidige behandelregime - Minstens 4 convulsies per week gedurende baselineperiode - Alle medicatie en non-farmacologische behandelingen moesten stabiel zijn gedurende 4 weken voor de screening en tijdens de studie 	Cannabidiol 20 mg/kg/dag of placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Afname in frequentie van valaanvallen (% tov baseline) - Aantal patiënten wat een afname van ≥50% tov de uitgangswaarde in valaanvallen ervaart - Afname in frequentie van alle aanvallen (% tov baseline) - Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/C-GIC score)
GWPCARE-2 Miller, 2020 ^[13]	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, fase-3 studie 18 weken follow-up	Totaal: N=199 waarvan Placebo: N=65 CBD 10: N=66 CBD 20: N=67 CLB-gebruikers: N=126 Placebo: N=41 CBD 10: N=45 CBD 20: N=40	<ul style="list-style-type: none"> - Patiënten met DS - 2-18 jaar - Gebruiken ≥1 AED - Ervaren onvoldoende aanvalscontrole op huidige behandelregime - Minstens 4 convulsies per week gedurende baselineperiode - Alle medicatie en non-farmacologische behandelingen moesten stabiel zijn gedurende 4 weken voor de screening en tijdens de studie 	Cannabidiol 10 of 20 mg/kg/dag of placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Afname in frequentie van valaanvallen (% tov baseline) - Aantal patiënten wat een afname van ≥50% tov de uitgangswaarde in valaanvallen ervaart - Afname in frequentie van alle aanvallen (% tov baseline) - Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/C-GIC score)

GWPCARE-3 Devinsky, 2018 ^[12]	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, fase-3 studie 18 weken follow-up	Totaal: N=225 waarvan Placebo: N=76 CBD 10: N=73 CBD 20: N=76 CLB-gebruikers: N=110 Placebo: N=37 CBD 10: N=37 CBD 20: N=36	<ul style="list-style-type: none"> - Patiënten met LGS - 2-55 jaar - Gebruiken 1-4 AEDs - Minstens 2 valaanvallen per week gedurende baselineperiode - Alle medicatie en non-farmacologische behandelingen moesten stabiel zijn gedurende 4 weken voor de screening en tijdens de studie - Gedocumenteerd falen op ≥2 AEDs 	Cannabidiol 10 of 20 mg/kg/dag of placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Afname in frequentie van convulsies (% tov baseline) - Aantal patiënten wat een afname van ≥50% tov de uitgangswaarde in convulsies ervaart - Afname in frequentie van alle aanvallen (% tov baseline) - Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/C-GIC score)
GWPCARE-4 Thiele, 2018 ^[11]	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, fase-3 studie 18 weken follow-up	Totaal: N=171 Waarvan Placebo: N=85 CBD 20: N=86 CLB-gebruikers: N=84 Placebo: N=42 CBD 20: N=42	<ul style="list-style-type: none"> - Patiënten met LGS - 2-55 jaar - Gebruiken 1-4 AEDs - Minstens 2 valaanvallen per week gedurende baselineperiode - Alle medicatie en non-farmacologische behandelingen moesten stabiel zijn gedurende 4 weken voor de screening en tijdens de studie - Gedocumenteerd falen op ≥2 AEDs 	Cannabidiol 20 mg/kg/dag of placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Afname in frequentie van convulsies (% tov baseline) - Aantal patiënten wat een afname van ≥50% tov de uitgangswaarde in convulsies ervaart - Afname in frequentie van alle aanvallen (% tov baseline) - Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/C-GIC score)
GWPCARE-5, Patel, 2021 ^[16] Scheffer, 2021 ^[15]	Open-label, extensie studie Tot 3 jaar follow-up	Totaal met LGS: N=366 Waarvan CLB-gebruikers: N=199 Totaal met DS: N=315 Waarvan CLB-gebruikers N=195	<ul style="list-style-type: none"> - Patiënten uit de GWPCARE-1 t/m -4 studies 	Cannabidiol tot maximaal 30 mg/kg/dag; Standaarddosering 20 mg/kg/dag	<ul style="list-style-type: none"> - Veiligheid/verdraagbaarheid - Afname in frequentie van valaanvallen/convulsies (% tov baseline) - Aantal patiënten wat een afname van ≥50% tov de uitgangswaarde in valaanvallen/convulsies ervaart - Afname in frequentie van alle aanvallen (% tov baseline) - Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/C-GIC score)

LGS: Lennox-Gastautsyndroom DS: Dravetsyndroom, AEDs: anti-epileptica, CBD 10: cannabidiol 10 mg/kg/dag, CBD 20: cannabidiol 20 mg/kg/dag.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Titel	Reden van exclusie
Lattanzi, 2018	Efficacy and Safety of Adjunctive Cannabidiol in Patients with Lennox–Gastaut Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis	Maakt geen onderscheid tussen wel/geen gebruik van clobazam.
Devinsky, 2020	Cannabidiol efficacy independent of clobazam: Meta-analysis of four randomized controlled trials	Maakt geen onderscheid tussen LGS en DS. Daarnaast is cannabidiol enkel geregistreerd voor gebruik in combinatie met clobazam en de vergoedingsaanvraag baseert zich op de geregistreeerde indicatie.
Lattanzi, 2020	Cannabidiol efficacy and clobazam status: A systematic review and meta-analysis	Maakt geen onderscheid tussen LGS en DS.
Lattanzi, 2018	Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis	Maakt geen onderscheid tussen wel/geen gebruik van clobazam.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[19]	2021	Samenvatting van de productkenmerken cannabidiol
EMA / CBG ^[1]	2021	European Public Assessment Report (EPAR) cannabidiol
Federatie Medische specialisten ^[9]	2019	Richtlijn Dravetsyndroom
Nederlandse Vereniging voor Neurologie ^[7]	2020	Richtlijn Epilepsie
Cross et al. ^[8]	2017	Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations.

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele ^[17]	Gepoolde LGS populatie						Gepoolde DS populatie					
	Gehele LGS populatie			LGS populatie - clobazamgebruikers			Gehele DS populatie			DS populatie - clobazamgebruikers		
	Placebo N=161	CBD10 N=73	CBD20 N=162	Placebo N=79	CBD10 N=37	CBD20 N=78	Placebo N=124	CBD10 N=66	CBD20 N=128	Placebo N=79	CBD10 N=45	CBD20 N=80
Leeftijd, jaren												
Gemiddeld	15,3	15,4	15,7	12,5	14,7	15,2	9,7	9,2	9,5	9,7	9,1	9,3
SD	9,5	9,5	9,7	7,5	7,8	9,3	4,7	4,3	4,5	5,0	4,1	4,3
Geslacht, n%												
Man	87 (54)	40 (55)	90 (56)	42 (53)	16 (43)	43 (55)	58 (47)	27 (41)	71 (56)	35 (44)	23 (51)	45 (56)
Regio												
Verenigde Staten	128 (80)	60 (82)	121 (75)	71 (90)	36 (97)	70 (90)	69 (56)	30 (46)	66 (52)	52 (66)	22 (49)	44 (55)
Overig	33 (21)	13 (18)	42 (25)	8 (10)	1 (3)	8 (10)	55 (44)	36 (55)	62 (48)	27 (34)	23 (51)	36 (45)
Gewicht, kg												
Gemiddeld	44,2	44,3	41,9	40,6	42,0	42,5	34,6	32,8	34,0	34,9	33,5	34,8
SD	23,0	26,2	21,6	21,9	21,0	21,4	16,5	16,6	18,0	17,5	17,3	20,
BMI, kg/m2												
Gemiddeld	20,5	20,9	20,1	19,9	20,0	21,1	18,9	18,5	18,6	19,0	18,9	19,0
SD	6,3	7,6	8,3	5,3	5,6	10,0	4,3	4,5	4,5	3,8	5,0	4,9
Frequentie van primaire aanvallen (convulsies bij DS en valaanvallen bij LGS) per 28 dagen												
Mediaan	79,0	86,9	78,1	80,5	87,0	64,9	15,5	13,5	10,4	17,0	13,1	10,4
Range	8,7-3174,6	14,0-7494,0	10,3-1092,0	8,7-3174,6	14,0-7494,0	10,3-682,3	3,0-770,5	0,0-467,0	3,9-1716,7	3,0-448,9	4,0-238,4	3,9-661,2
Aantal anti-epileptica, mediaan (range)												
Eerder gebruikt	6 (0,28)	6 (0,21)	6 (1,18)	5 (0,16)	6 (1,19)	5 (1,18)	4 (0,14)	4 (0,19)	4 (0,26)	4 (0,14)	4 (0,12)	4 (0,20)
Nu in gebruik	3 (1,5)	3 (1,5)	3 (0,5)	3 (1,5)	3 (1,5)	3 (1,5)	3 (1,5)	3 (1,5)	3 (1,5)	3 (1,5)	3 (1,5)	3 (1,5)
Meest gebruikte anti-epileptica nu in gebruik, n (%)												
Clobazam	79 (49)	37 (51)	78 (48)	79 (100)	37 (100)	78 (100)	79 (64)	45 (68)	80 (63)	79 (100)	45 (100)	80 (100)
Valproaat	63 (39)	27 (37)	64 (40)	24 (30)	7 (19)	22 (28)	82 (66)	44 (67)	84 (66)	50 (63)	30 (67)	56 (70)

Levetiracetam	58 (36)	22 (30)	47 (29)	32 (41)	9 (24)	26 (33)	31 (25)	19 (29)	37 (29)	17 (22)	11 (24)	15 (19)
Lamotrigine	56 (35)	22 (30)	53 (33)	22 (28)	10 (27)	29 (37)	5 (4)	0	2 (2)	3 (4)	0	1 (1)
Topiramaat	24 (15)	13 (18)	22 (14)	12 (15)	4 (11)	11 (14)	32 (26)	11 (17)	34 (27)	18 (23)	8 (18)	18 (23)
Rufinamide	41 (26)	19 (26)	51 (32)	19 (24)	12 (32)	22 (28)	3 (2)	2 (3)	9 (7)	3 (4)	1 (2)	5 (6)
Stiripentol	-	-	-	-	-	-	45 (36)	25 (38)	52 (41)	31 (39)	17 (38)	41 (51)

DS: Dravetsyndroom, LGS: Lennox-Gastautsyndroom, CBD10: cannabidiol 10 mg/kg/dag, CBD20: cannabidiol 20 mg/kg/dag, SD: standaarddeviatie.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
GWPCARE-1B	+	+	+	+	+	+	-
GWPCARE-2	+	+	+	+	+	+	-
GWPCARE-3	+	+	+	+	+	+	-
GWPCARE-4	+	+	+	+	+	+	-

Toelichting: Bij de verschillende GWPCARE-studies bestaat er een hoog risico op 'other bias', aangezien er bij randomisatie niet gestratificeerd is voor gebruik van clobazam, wat kan zorgen voor confounding. Daarnaast zijn de subgroep analyses met clobazamgebruikers niet vooraf gespecificeerd.

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking cannabidiol in combinatie met clobazam versus placebo als adjuvante behandeling van patiënten van 2 jaar of ouder met therapieresistent **Lennox-Gastaut-syndroom** GRADE evidence profile.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Cannabidiol + clobazam	Placebo	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Percentage patiënten met een afname van ≥50% in de frequentie van valaanvallen												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	58/115 (50.4%)	20/79 (25.3%)	RR 2.04 (1.33 tot 3.11)	263 meer per 1.000 (van 84 meer tot 534 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Verandering in globale klinische beoordeling (vastgesteld met: S/CGIC)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	91/115 (79.1%)	31/79 (39.2%)	RR 1.99 (1.49 tot 2.66)	388 meer per 1.000 (van 192 meer tot 651 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Incidentie ernstige ongunstige effecten (treatment emergent serious adverse events)												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	36/114 (31.6%)	6/80 (7.5%)	RR 3.01 (1.30 tot 6.99)	151 meer per 1.000 (van 23 meer tot 449 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten												
2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	12/114 (10.5%)	0/80 (0.0%)	RR 17.61 (1.06 tot 293.19)	220 meer per 1.000 (van 13 meer tot 1000 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; RR: Risk ratio, NB: niet beschikbaar

Verklaringen:

a. De resultaten zijn gebaseerd op een niet-vooraf gespecificeerde subgroep-analyse en bij randomisatie is er niet gestratificeerd op clobazam-status, wat confounding kan introduceren.

Hierdoor is het risico op bias ingeschat als 'ernstig'.

b. Eén default klinische relevantiegrens wordt overschreden (1,25), daarom is er afgewaardeerd met één niveau.

Directe vergelijking cannabidiol in combinatie met clobazam versus placebo als adjuvante behandeling van patiënten van 2 jaar of ouder met therapieresistent **Dravet**

-syndroom GRADE evidence profile.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risico op bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Cannabidiol + clobazam	Placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Percentage patiënten met een afname van ≥50% in de frequentie van convulsies

2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	69/125 (55.2%)	24/79 (30.4%)	RR 1.72 (1.19 tot 2.48)	219 meer per 1.000 (van 58 meer tot 450 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	----------------	---------------	----------------------------	--	--------------	----------

Verandering in globale klinische beoordeling (vastgesteld met: S/CGIC)

2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	89/125 (71.2%)	28/79 (35.4%)	RR 1.92 (1.40 tot 2.63)	326 meer per 1.000 (van 142 meer tot 578 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	----------------	---------------	----------------------------	---	------------------	----------

Incidentie ernstige ongunstige effecten (treatment emergent serious adverse events)

2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	30/138 (21.7%)	9/84 (10.7%)	RR 2.10 (1.05 tot 4.18)	118 meer per 1.000 (van 5 meer tot 341 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	----------------	--------------	----------------------------	---	--------------	----------

Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten

2	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^b	niet gevonden	10/138 (7.2%)	1/84 (1.2%)	RR 6.08 (0.79 tot 46.70)	60 meer per 1.000 (van 2 minder tot 544 meer)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	---------------	-------------	-----------------------------	--	--------------	----------

BI: Betrouwbaarheidsinterval; RR: Risk ratio, NB: niet beschikbaar

Verklaringen:

- a. De resultaten zijn gebaseerd op een niet-vooraf gespecificeerde subgroep-analyse en bij randomisatie is er niet gestratificeerd op clobazam-status, wat confounding kan introduceren. Hierdoor is het risico op bias ingeschat als 'ernstig'.
- b. Eén default klinische relevantiegrens wordt overschreden (1,25), daarom is er afgewaardeerd met één niveau.

Bijlage 8: Belangrijkste resultaten uit de GWPCARE1B-4 studies; totale populatie vs clobazam-subgroep

Lennox-Gastautsyndroom (GWPCARE3 en -4 studies)

		Totaal	N	Subgroep met clobazam	N
VALAANVALLEN PER 28 DAGEN					
Procentuele afname ten opzichte van baseline^a					
GWPCARE3	Placebo	17,2%	76	22,7%	37
	10 mg/kg/dag	37,2%	73	45,6%	37
	20 mg/kg/dag	41,9%	76	64,3%	36
GWPCARE4	Placebo	21,8%	85	30,7%	42
	20 mg/kg/dag	43,9%	86	62,4%	42
Vershil of procentuele afname in vergelijking met placebo (95% BI), p-waarde^b					
GWPCARE3	10 mg/kg/dag	19,2 (7,7; 31,2) p = 0,0016		29,6% (2,4%, 49,2%) p = 0,0355 ^c	
	20 mg/kg/dag	21,6 (6,7; 34,8) p = 0,0047		53,8% (35,7%, 66,8%) p < 0,0001 ^c	
GWPCARE4	20 mg/kg/dag	17,2 (4,1; 30,3) p = 0,0135		45,7% (27,0%, 59,6%) p < 0,0001 ^c	
AFNAME VAN ≥ 50% IN VALAANVALLEN (RESPONSANALYSE)					
Percentage met ≥ 50% respons, p-waarde^d					
GWPCARE3	Placebo	14,5%	76	21,6%	37
	10 mg/kg/dag	35,6% p = 0,0030	73	40,5% p = 0,0584 ^c	37
	20 mg/kg/dag	39,5% p = 0,0006	76	55,6% p = 0,0021 ^c	36
GWPCARE4	Placebo	23,5%	85	28,6%	42
	20 mg/kg/dag	44,2% p = 0,0043	86	54,8% p = 0,0140 ^c	42

BI = 95% betrouwbaarheidsinterval

^a Gegevens voor de algehele populatie zijn weergegeven als mediane procentuele afname ten opzichte van de baseline. Gegevens voor de subgroep met clobazam zijn weergegeven als procentuele afname ten opzichte van de baseline geschat op basis van een negatieve binomiale regressie-analyse.

^b Totale gegevens zijn weergegeven als geschat mediaan verschil en p-waarde op basis van een Wilcoxon-rangtekentoets. Gegevens voor de subgroep met clobazam zijn geschat op basis van een negatieve binomiale regressieanalyse.

^c Nominale p-waarde.

^d De totale p-waarde is gebaseerd op een Cochran-Mantel-Haenszel-toets. De nominale p-waarden voor de subgroep met clobazam zijn gebaseerd op een logistische regressieanalyse.

Dravetsyndroom (GWPCARE1B en -2 studies)

		Totaal	N	Subgroep met clobazam	N
CONVULSIES PER 28 DAGEN					
Procentuele afname ten opzichte van baseline^a					
GWPCARE2	Placebo	26,9%	65	37,6%	41
	10 mg/kg/dag	48,7%	66	60,9%	45
	20 mg/kg/dag	45,7%	67	56,8%	40
GWPCARE1	Placebo	13,3%	59	18,9%	38
	20 mg/kg/dag	38,9%	61	53,6%	40
Verskil of procentuele afname in vergelijking met placebo (95% BI), p-waarde^b					
GWPCARE2	10 mg/kg/dag	29,8% (8,4%, 46,2%) p = 0,0095		37,4% (13,9%, 54,5%) p = 0,0042 ^c	
	20 mg/kg/dag	25,7% (2,9%, 43,2%) p = 0,0299		30,8% (3,6%, 50,4%) p = 0,0297 ^c	
GWPCARE1	20 mg/kg/dag	22,8 (5,4; 41,1) p = 0,0123		42,8% (17,4%, 60,4%) p = 0,0032 ^c	
AFNAME VAN ≥ 50% IN CONVULSIES (RESPONSANALYSE)					
Percentage van ≥ 50% respons, p-waarde^d					
GWPCARE2	Placebo	26,2%	65	36,6%	41
	10 mg/kg/dag	43,9% p = 0,0332	66	55,6% p = 0,0623 ^c	45
	20 mg/kg/dag	49,3% p = 0,0069	67	62,5% p = 0,0130 ^c	40
GWPCARE1	Placebo	27,1%	59	23,7%	38
	20 mg/kg/dag	42,6% p = 0,0784	61	47,5% p = 0,0382 ^c	40

BI = 95% betrouwbaarheidsinterval

^a Voor de GWPCARE1-studie zijn de totale gegevens weergegeven als mediane procentuele afname ten opzichte van de baseline. Gegevens voor de GWPCARE2-studie en de subgroep met clobazam zijn weergegeven als procentuele afname ten opzichte van de baseline geschat op basis van een negatieve binomiale regressieanalyse.

^b Voor de GWPCARE1-studie zijn de totale gegevens weergegeven als geschat mediaan verschil en p-waarde op basis van een Wilcoxon-rangtekentoeft. Gegevens voor de GWPCARE2-studie en de subgroep met clobazam zijn geschat op basis van een negatieve binomiale regressieanalyse.

^c Nominale p-waarde.

^d De totale p-waarde is gebaseerd op een Cochran-Mantel-Haenszel-toets. De nominale p-waarde voor de subgroep met clobazam is gebaseerd op een logistische regressieanalyse.

Literatuur

1. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) cannabidiol (Epidyolex®). 2019.
2. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512-21.
3. Specchio N, Wirrel EC, Scheffer IE, et al. ILAE Classification and Definition of Epilepsy Syndromes with Onset in Childhood: Position Paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. 2021.
4. Orphanet. Lennox-Gastaut syndrome. pagina's. Geraadpleegd op 12-10-2021 via https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=2382.
5. Orphanet. Dravet syndrome. pagina's. Geraadpleegd op 12-10-2021 via https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10307.
6. Rosander C and Hallböök T. Dravet syndrome in Sweden: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57: 628-33.
7. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn: Epilepsie. 2020.
8. Cross JH, Auvin S, Falip M, et al. Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Front Neurol* 2017; 8: 505.
9. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn: Dravetsyndroom. 2019.
10. EMA. Guideline: Clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders (draft). 2018.
11. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391: 1085-96.
12. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1888-97.
13. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77: 613-21.
14. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 2011-20.
15. Scheffer IE, Halford JJ, Miller I, et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62: 2505-17.
16. Patel AD, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RF, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62: 2228-39.
17. Gunning B, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RFM, et al. Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand* 2021; 143: 154-63.
18. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, et al. Adjunctive Cannabidiol in Patients with Dravet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *CNS Drugs* 2020; 34: 229-41.
19. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) cannabidiol (Epidyolex®). 2021.
20. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology* 2018; 90: e1204-e11.

21. Nederland Z. Verkenning naar mogelijke herbeoordeling medicinale cannabis. 2017.
22. EMA. Diacomit (stiripentol): EPAR - Scientific Discussion. 2009.



Budgetimpactanalyse van cannabidiol
(Epidyolex®) als adjuvante therapie (in
combinatie met clobazam) bij aanvallen die
geassocieerd worden met het Lennox-Gastaut
syndroom of het syndroom van Dravet

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 11 april 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020023663
Volgnummer	2020028376
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur	dhr. dr. M. El Alili
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Geneesmiddelen
Fabrikant	GW Pharma B.V.

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—9
2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
2.4	Aannames—10
3	Budgetimpactanalyse—13
3.1	Budgetimpact—13
4	Conclusie—15
5	Referenties—17

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als cannabidiol (Epidyolex®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Dit middel kan in combinatie met clobazam worden ingezet als adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastaut syndroom (LGS) of het syndroom van Dravet (DS).

Het doel van deze budgetimpactanalyse (BIA) is een schatting te maken van de kosten die gelieerd zijn aan het gebruik van het middel. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Cannabidiol (Epidyolex®) is geregistreerd voor 'adjuvante therapie (in combinatie met clobazam) bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastaut syndroom of het syndroom van Dravet bij patiënten van 2 jaar en ouder'.¹

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Voor de behandeling van LGS en DS is het Zorginstituut uitgegaan van het behandelplan voor gegeneraliseerde epilepsie zoals beschreven in het Farmacotherapeutisch Kompas (FK).² LGS en DS vallen onder maligne kinderepilepsiesyndromen die moeilijk behandelbaar zijn. Dit vertaalt zich in een omvangrijk behandelalgoritme waarin meerdere stappen worden doorlopen om epileptische aanvallen onder controle te krijgen. De Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) heeft ook een behandelrichtlijn voor epilepsie.³ Deze behandelstappen wijken wat af van het behandelplan van het FK. Dit zorgt voor een aanzienlijke onduidelijkheid wat betreft de behandelstappen zoals geïmplementeerd door de beroepsgroep.

Wanneer eerste keus middelen zoals valproïnezuur, lamotrigine of levetiracetam onvoldoende aanvalscntrole bieden, gaat men over tot behandeling met tweede keus middelen. Deze tweedelijns behandeling bestaat uit behandeling met clobazam (als add-on), perampanel of topiramaat. Wanneer ook deze tweede keus middelen niet het gewenste effect bereiken, gaat men over naar derde keus middelen bestaande uit clonazepan of zonisamide. Voor LGS is een aparte aanbeveling opgenomen in het FK, namelijk het gebruik van rufinamide als tweede of derde keus add-on middel. En voor DS wordt stiripentol als add-on behandeling bij clobazam en valproïnezuur aanbevolen.²

De registratiehouder gaat er in het aangeleverde dossier van uit dat cannabidiol als derde keus middel zal worden gebruikt in de praktijk. Het gebruik van cannabidiol als derde keus middel is bevestigd door de door het Zorginstituut geconsulteerde beroepsgroep. Gelet op de geregistreerde indicatie en het behandelalgoritme is de exacte plaats van cannabidiol volgens het Zorginstituut echter nog onzeker. Volgens het Zorginstituut kan cannabidiol namelijk meerdere plaatsen innemen.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

LGS en DS zijn zeldzame aandoeningen, waardoor de epidemiologie onzeker is.

Lennox-Gastaut-syndroom

De prevalentieschattingen voor LGS lopen erg uiteen. De Horizonscan Geneesmiddelen gaat uit van 181.800 individuen geregistreerd bij de huisarts met de diagnose epilepsie. De prevalentie van LGS wordt geschat tussen de 1-2% van alle geregistreerde patiënten met epilepsie.⁴ Tevens zijn er een aantal publicaties beschikbaar, samengevat in het Orphan Maintenance Assessment Report van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA), waarin prevalentieschattingen worden gegeven voor het LGS in verschillende landen binnen de EU.⁵ Deze prevalentieschattingen lopen uiteen van 3 tot 21 patiënten per 100.000 individuen.

Tabel 1: Minimaal en maximaal aantal patiënten met LGS in Nederland

Leeftijdscategorie	Bevolking ⁱ	Basis voor berekening	Minimaal aantal patiënten met LGS ⁱⁱ	Maximaal aantal patiënten met LGS ⁱⁱⁱ
0 – 20 jaar	3.791.838	100%	125	785
20 – 50 jaar	6.571.094	100%	217	1.360
> 50 jaar	6.944.906	85%	195	1.222
Totaal Nederland	17.307.838		537	3.367

ⁱ volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS)⁶

ⁱⁱ gebaseerd op de laagste prevalentieschatting van 3,3 patiënten per 100.000 individuen

ⁱⁱⁱ gebaseerd op de hoogste prevalentieschatting van 20,7 patiënten per 100.000 individuen

Het Zorginstituut heeft gerekend met de laagste en de hoogste schatting wat betreft prevalentie (Tabel 1). Volgens de richtlijn Dravet syndroom van de Federatie Medisch Specialisten, overlijdt 15 tot 21% van de patiënten voortijdig. Het Zorginstituut neemt ditzelfde percentage van 15% aan voor patiënten met LGS. Gecorrigeerd voor sterfte voor het 50^{ste} levensjaar resulteerde dit in een aantal patiënten met LGS lopend van minimaal 537 tot maximaal 3.367. Voor verdere schatting van de budgetimpact is het Zorginstituut uitgegaan van een concreet aantal patiënten midden tussenin het minimaal en maximaal aantal patiënten, namelijk 1.952.

Voor het schatten van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met cannabidiol heeft de registratiehouder gebruik gemaakt van data uit de GIP databank. De registratiehouder neemt aan dat cannabidiol een derde keus middel is wat kan worden gezien als volledige substitutie voor rufinamide. Volgens de GIP databank werd het middel rufinamide gebruikt door ongeveer 100 patiënten met LGS (2018).⁷ De registratiehouder verwacht dat het aantal potentiële patiënten dat behandeld zal worden cannabidiol gelijk is aan het aantal patiënten dat werd behandeld met rufinamide wanneer cannabidiol zou worden opgenomen in het pakket. Gezien de onduidelijkheid binnen het behandelalgoritme is rufinamide volgens het Zorginstituut geen betrouwbare proxy voor het aantal cannabidiol gebruikers voor LGS. Omdat het momenteel nog niet duidelijk is welke plaats de beroepsgroep ziet voor cannabidiol in het behandelalgoritme gaat het Zorginstituut er daarom van uit dat de helft van het aantal geschatte patiënten met LGS (976) potentieel behandeld zou kunnen worden met cannabidiol indien het zou worden opgenomen in het pakket.

Syndroom van Dravet

De prevalentieschattingen voor DS lopen erg uiteen waarbij de Horizonscan Geneesmiddelen uitgaat van een prevalentieschatting van 2 tot 5 patiënten per 100.000 individuen.⁴ Andere bronnen laten een vergelijkbare trend zien, met dezelfde prevalentieschatting van 2 tot 5 patiënten per 100.000 individuen.^{8,9}

Tabel 2: Minimaal en maximaal aantal patiënten met DS in Nederland

Leeftijdscategorie	Bevolking ⁱ	Basis voor berekening	Minimaal aantal patiënten met DS ⁱⁱ	Maximaal aantal patiënten met DS ⁱⁱⁱ
0 – 20 jaar	3.791.838	100%	76	190
20 – 50 jaar	6.571.094	100%	131	329
> 50 jaar	6.944.906	85%	118	295
Totaal Nederland	17.307.838		325	813

ⁱ volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS)⁶

ⁱⁱ gebaseerd op de laagste prevalentieschatting van 2 patiënten per 100.000 individuen

ⁱⁱⁱ gebaseerd op de hoogste prevalentieschatting van 5 patiënten per 100.000 individuen

Het Zorginstituut heeft gebruik gemaakt van de laagste en de hoogste schatting wat betreft prevalentie (Tabel 2). Volgens de richtlijn Dravet syndroom van de Federatie Medisch Specialisten, overlijdt 15 tot 21% van de patiënten voortijdig. Daarom neemt het Zorginstituut aan dat 15% van de patiënten overlijdt voor het 50^{ste} levensjaar. Dit resulteerde in een concreet aantal patiënten met DS van minimaal 325 tot maximaal 813. Voor verdere schatting van de budgetimpact is het Zorginstituut uitgegaan van een concreet aantal patiënten midden tussenin het minimaal en maximaal aantal patiënten, namelijk 569.

De registratiehouder ziet cannabidiol als een derde keus middel wat ingezet wordt indien stiripentol niet het gewenste effect heeft behaald. Volgens de GIP databank werd het middel stiripentol gebruikt door ongeveer 87 patiënten met DS (2018).¹⁰ De registratiehouder verwacht dat het aantal potentiële patiënten dat behandeld zal worden met cannabidiol ongeveer gelijk is aan het aantal patiënten dat werd behandeld met stiripentol wanneer cannabidiol zou worden opgenomen in het pakket. Gezien het onduidelijke behandelalgoritme en de aanzienlijke kans dat het middel eerder zal worden ingezet, gaat het Zorginstituut hier niet in mee. Het Zorginstituut gaat er daarom van uit dat de helft van het aantal patiënten met DS (285) potentieel behandeld zou kunnen worden met cannabidiol indien het zou worden opgenomen in het pakket.

Wanneer beide typen patiënten bij elkaar worden opgeteld, komen 1.261 patiënten met LGS en DS in aanmerking voor behandeling met cannabidiol (Tabel 3).

Tabel 3: Het geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met cannabidiol als adjuvante therapie (in combinatie met clobazam) bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastaut syndroom of het syndroom van Dravet

Jaar	Totaal aantal patiënten met LGS én DS	Marktpenetratie	Totaal aantal patiënten die behandeld worden met cannabidiol (Epidyolex®)
1	1.261	30%	378
2	1.261	60%	756
3	1.261	90%	1.135

Marktpenetratie

Gezien de ernst van beide aandoeningen alsook de grote impact van frequente en ernstige epileptische aanvallen, wordt verwacht dat het middel relatief vaak zal worden ingezet. Bovendien is er grote onzekerheid wat betreft de plaats in het behandelalgoritme. Daarom is het Zorginstituut uitgegaan van een oplopende marktpenetratie van 30%, 60% en 90% in de eerste drie jaar nadat cannabidiol is opgenomen in het pakket. Het Zorginstituut realiseert zich wel dat de marktpenetratie hoger of lager kan uitvallen. Dit is ruimer dan de marktpenetratie die de registratiehouder voorstelt.

Off-label gebruik en indicatieuitbreidingen

Het cannabisextract kent diverse potentiële toepassingen. Er is volgens het Zorginstituut dan ook een aanzienlijk risico op off-label gebruik bij niet-geregistreerde indicaties. Cannabidiol (Epidyolex®) is ook geïndiceerd voor gebruik als adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met tubereuze sclerose complex (TSC) bij patiënten van 2 jaar en ouder.

2.2 Substitutie

De registratiehouder neemt aan dat cannabidiol een derde keus middel is in het behandelalgoritme voor de syndromen van Lennox-Gastaut en Dravet. Hierbij veronderstelt de registratiehouder dat voor de behandeling van LGS rufinamide en voor de behandeling van DS levetiracetam worden gesubstitueerd.² Het Zorginstituut is van mening dat er nog te veel onzekerheid is wat betreft de plaatsing van cannabidiol binnen het behandelalgoritme, en berekent daarom geen substitutie.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Apotheekinkooprijds cannabidiol (Epidyolex®)

Cannabidiol (Epidyolex®) is beschikbaar als een fles met 100 ml drank met 100 mg cannabidiol per ml. De AIP bedraagt €1.224,79 per fles van 100 ml.

Behandelschema

Volgens het schema in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) is de aanbevolen startdosis cannabidiol 2,5 mg/kg tweemaal daags gedurende één week.¹ Op basis van klinische respons en verdraagbaarheid kan elke dosis wekelijks met 2,5 mg/kg tweemaal daags worden verhoogd tot een maximaal aanbevolen dosis van 10 mg/kg tweemaal daags (20 mg/kg per dag). Hogere doseringen dan de onderhoudsdosering van 10 mg/kg/dag zijn voorbehouden voor patiënten die een goede tolerantie en respons vertonen. In navolging van NICE gaat het Zorginstituut er voor deze BIA van uit dat 80% behandeld zal worden met 10 mg/kg/dag en 20% met 20 mg/kg/dag. Dit resulteert in een gemiddelde dagelijkse dosering van 12 mg/kg.^{11,12} In het bijbehorende farmaco-economisch rapport merkt het Zorginstituut een aantal zaken op. Er wordt voornamelijk gebruik gemaakt van de GWPCARE5 extensiestudie om de effectiviteit na de follow-up duur van de GWPCARE1 tot en met de GWPCARE4 studies te modelleren. In deze studie werd een aanbevolen maximale dosering van 20 mg/kg per dag gebruikt, tot maximaal 30 mg/kg per dag. Deze aanbevolen maximale dosering van 20 mg/kg per dag werd ook gebruikt in de GWPCARE1 (DS) en GWPCARE4 (LGS) studies. De registratiehouder geeft aan dat er geen significant verschil zit in respons tussen een dosering van 10 mg/kg per dag of 20 mg/kg dag. Daarmee geeft de registratiehouder aan dat een dosering van 10 mg/kg per dag hetzelfde effect heeft

als 20 mg/kg per dag. Het Zorginstituut plaatst hier een kanttekening bij. Het Zorginstituut verwacht dat de gehanteerde dosering in het model à 10 mg/kg per dag aan de lage kant is. De dosering is namelijk in de praktijk mogelijk hoger, en ligt meer in de buurt van 20 mg/kg per dag, zoals ook geobserveerd in de GWPCARE studies. Ook al zou er uitgegaan worden van een gelijke effectiviteit, wat volgens het Zorginstituut minder waarschijnlijk lijkt, dan heeft het verhogen dan de dosering nog steeds een grote impact op de kosten in de budgetimpactanalyse. Daarom rekent het Zorginstituut een scenario door waarin de dosering is gelijkgesteld aan de maximaal aanbevolen dosering per dag (20 mg/kg).

Therapietrouw

Het zorginstituut gaat uit van een therapietrouw van 100%.

Kosten per patiënt per jaar cannabidiol

De dosering van cannabidiol is op basis van lichaamsgewicht. Voor jongere patiënten van 0 tot 18 jaar is gebruik gemaakt van het lichaamsgewicht van jongens volgens de Denekamp-schaal van het kinderformularium.¹³ Voor volwassenen is gebruik gemaakt van de databank van het CBS.⁶ Met betrekking tot de verdeling van de patiëntenpopulatie wat betreft lichaamsgewicht is gebruik gemaakt van data uit een early access programma waarin patiënten zijn behandeld met cannabidiol in Duitsland, Italië en het Verenigd Koninkrijk. Er is uitgegaan van een gemiddeld gewicht van 17,3 kg voor kinderen tussen 2 en 8 jaar (23%), 48,1 kg voor kinderen tussen 9 en 17 jaar (34%) en 78 kg voor volwassenen ouder dan 17 jaar (43%). Hierdoor komt het gewogen gemiddelde gewicht uit op 53,87 kg. Op basis van het gewogen gemiddelde gewicht en de gemiddelde dosering komt de gemiddelde dosering uit op 646 mg per dag. Per jaar staat dit gelijk aan afgerond 24 flessen cannabidiol (Epidyolex®). De kosten per patiënt per jaar komen hiermee uit op €29.935 (Tabel 3). Wanneer er uitgegaan wordt van de maximaal aanbevolen dagelijkse dosering komen de kosten per patiënt per jaar uit op €48.992.

Tabel 4: Kosten per patiënt voor toepassing van cannabidiol als adjuvante therapie (in combinatie met clobazam) bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastaut syndroom of het syndroom van Dravet

		Cannabidiol (Epidyolex®) ⁱ
Dagelijkse dosering (12 mg/kg)		646 mg
Dagelijkse dosering (20 mg/kg)		1077 mg
Jaarlijkse dosering (12 mg/kg)	in mg	235.951 mg
	gelijk aan	24 flessen
Jaarlijkse dosering (20 mg/kg)	in mg	393.251 mg
	gelijk aan	40 flessen
Inkoopkosten per fles (AIP)		€ 1.224,79 per fles
Totale kosten per jaar (12 mg/kg)		€ 29.395
Totale kosten per jaar (20 mg/kg)		€ 48.992

ⁱ gebaseerd op een gemiddeld lichaamsgewicht van 53,87 kg

2.4 Aannames

De berekeningen voor het scenario vanuit het perspectief van het Zorginstituut zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het potentieel aantal patiënten dat behandeld zal worden met cannabidiol is bij gebrek aan een duidelijke plaatsbepaling gebaseerd op de helft van het aantal patiënten gediagnosticeerd met LGS en DS.

- 15% van de patiënten overlijdt voor het 50^{ste} levensjaar.
- De marktpenetratie start met 30% in het eerste jaar, neemt toe tot 60% in het tweede jaar en is gelijk aan 100% in het derde jaar.
- Er vindt geen substitutie plaats.
- Het Zorginstituut gaat uit van een therapietrouw van 100%.
- Er is geen sprake van off-label gebruik.
- Het gewogen gemiddelde lichaamsgewicht van de Nederlandse populatie is 53,87 kg.
- Patiënten gebruiken minstens 10 mg/kg cannabidiol per dag.
- Er komen jaarlijks 976 patiënten met LGS en 285 patiënten met DS in aanmerking voor behandeling met cannabidiol. Dit brengt het totaal aantal potentiële patiënten tot 1.261.

3 Budgetimpactanalyse

In deze BIA zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

3.1 Budgetimpact

In Tabel 5 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer cannabidiol aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie adjuvante therapie (in combinatie met clobazam) bij aanvallen die geassocieerd worden met LGS of DS. Dit betreft de budgetimpact wanneer er gebruik wordt gemaakt van een dosering van 12 mg/kg per dag. In Tabel 6 wordt een scenario weergegeven waarbij de maximaal aanbevolen dosering per dag is gebruikt om de budgetimpact te berekenen.

Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van cannabidiol aan het behandelarsenaal als adjuvante therapie (in combinatie met clobazam) bij aanvallen die geassocieerd worden met LGS of DS

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling	378	756	1135
Marktpenetratie	30%	60%	90%
Totale kosten/jaar gebruik cannabidiol	€11.111.310	€22.222.620	€33.363.325

*Berekend met gebruik van kosten per patiënt per jaar bij een dosering van 12 mg/kg per dag à €29.395

Tabel 6: Raming van de totale kosten van de toevoeging van cannabidiol aan het behandelarsenaal als adjuvante therapie (in combinatie met clobazam) bij aanvallen die geassocieerd worden met LGS of DS

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling	378	756	1135
Marktpenetratie	30%	60%	90%
Totale kosten/jaar gebruik cannabidiol	€18.518.976	€37.037.952	€55.605.920

*Berekend met gebruik van kosten per patiënt per jaar bij een dosering van 20 mg/kg per dag à €48.992

4 Conclusie

Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten volume, medicijngebruik, therapietrouw, marktpenetratie enzovoorts, zal opname van cannabidiol als adjuvante therapie (in combinatie met clobazam) bij aanvallen die geassocieerd worden met LGS en DS op lijst 1B van het GVS gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op €33,4 miljoen tot €55,6 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket.

Hierbij bestaat grote onzekerheid over de plaats van cannabidiol binnen het behandelalgoritme voor patiënten met LGS en DS. Daarom is het potentieel aantal patiënten dat behandeld zal worden met cannabidiol uiterst onzeker. Tevens is de indicatie van cannabidiol inmiddels uitgebreid. Dit zorgt voor een stijging van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met cannabidiol, wat ten gevolge heeft dat de budgetimpact hoger uitvalt. Daarnaast is de marktpenetratie onzeker en is het Zorginstituut van mening dat er een aanzienlijk risico op off-label gebruik bestaat. Het effect van onzekerheid in het potentieel aantal patiënten, de marktpenetratie en het risico op off-label gebruik op de geraamde meerkosten is niet onderzocht.

5 Referenties

1. European Medicines Agency. Summary of product characteristics Epidyolex. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf (2020).
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas Epilepsie. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl> (2020).
3. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Welke medicamenteuze behandeling heeft de voorkeur bij patiënten met aanvallen met een gegeneraliseerd begin? <https://epilepsie.neurologie.nl/cmssite7/index.php?pageid=604> (2013).
4. Zorginstituut Nederland. Horizonscan geneesmiddelen. <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/cannabidiol-neurologische-aandoeningen-epilepsie/versie2> (2020).
5. European Medicines Agency. Orphan maintenance assessment report Epidyolex (cannabidiol). https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/epidyolex-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf (2019).
6. Centraal Bureau voor de Statistiek. StatLine. <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/?fromstatweb> (2020).
7. Zorginstituut Nederland. GIP databank Rufinamide gebruik. https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=B_01-basis&geg=gebr&item=N03AF (2018).
8. Rosander, C. & Hallböök, T. Dravet syndrome in Sweden: a population-based study. *Dev. Med. Child Neurol.* **57**, 628–633 (2015).
9. Syvertsen, M. *et al.* Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county-A population based study. *Epilepsia* **56**, 699–706 (2015).
10. Zorginstituut Nederland. GIP databank Stiripentol gebruik. https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=B_01-basis&geg=gebr&item=N03AX17 (2018).
11. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615> (2019).
12. National Institute for Health and Care Excellence. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614> (2019).
13. Kinderformularium. Denekamp-schaal | Kinderformularium. <https://www.kinderformularium.nl/denekamp-schaal> (2010).



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor cannabidiol (Epidyolex®) als adjuvante therapie (in combinatie met clobazam) bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastaut syndroom of het syndroom van Dravet

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum April 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020023663
Volgnummer	2021036790
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	dhr. dr. M. El Alili
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Registratiehouder	Jazz Pharmaceuticals B.V.

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1	Inleiding—13
1.1	Geregistreerde indicatie—13
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte—13
1.3	Epidemiologie—13
1.4	Onderzoeksvraag—14
2	Methoden—15
2.1	Patiëntenpopulatie—15
2.2	Interventie—18
2.3	Vergelijkende behandeling—18
2.4	Klinische uitkomsten—19
2.5	Tijdshorizon—19
2.6	Analyse techniek—19
2.7	Economisch model—19
2.7.1	Modelstructuur en gezondheidstoestanden—19
2.7.2	Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom—21
2.7.3	Perspectief—21
2.7.4	Discontering—21
2.8	Inputgegevens—22
2.8.1	Transitiekansen—22
2.8.2	Utiliteiten—28
2.8.3	Kosten—31
2.8.4	Modelaannames—40
2.9	Validatie—44
2.9.1	Validatie van het conceptuele model—44
2.9.2	Validatie van de input data—44
2.9.3	Technische validatie—44
2.9.4	Output validatie—45
2.10	Gevoeligheids- en scenarioanalyses—45
2.10.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—45
2.10.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—45
2.10.3	Scenarioanalyses—45
2.10.4	Value Of Information (VOI) analyse—48
2.11	Literatuurstudie—49
3	Resultaten farmaco-economische evaluatie voor DS—53
3.1	Ziektelast—53
3.2	Incrementele en totale effecten—53
3.3	Incrementele en totale kosten—53
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—54
3.5	Gevoeligheidsanalyses—54
3.5.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—54
3.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—55
3.5.3	Scenarioanalyses—56
4	Resultaten farmaco-economische evaluatie voor LGS—59
4.1	Ziektelast—59

4.2	Incrementele en totale effecten—59
4.3	Incrementele en totale kosten—59
4.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—60
4.5	Gevoeligheidsanalyses—60
4.5.1	Univariate gevoeligheidsanalyses—60
4.5.2	Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—61
4.5.3	Scenarioanalyses—62
5	Discussie en Conclusies—65
6	Literatuur—69
7	Bijlagen—71
7.1	Transitiekansen DS—71
7.2	Transitiekansen LGS—75
7.3	Gebruikte prijzen in het model—79
7.4	Deterministische en probabilistische gevoeligheidsanalyses—81

Samenvatting

De minister voor Medische Zorg en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van cannabidiol (Epidyolex®) in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Cannabidiol (Epidyolex®) is geïndiceerd voor adjuvante therapie (in combinatie met clobazam) bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastaut syndroom of het syndroom van Dravet. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor cannabidiol als adjuvante therapie (in combinatie met clobazam) bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastaut syndroom of het syndroom van Dravet.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De registratiehouder heeft twee economische evaluaties uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Één voor het Dravet syndroom en één voor het Lennox-Gastaut syndroom. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van 27 maanden (follow-up duur GWPCARE5 extensie studie) zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 90 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In beide economische evaluatie is cannabidiol in combinatie met clobazam vergeleken met placebo in combinatie met de standaardbehandeling.

Effecten bij het Dravet syndroom

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 15,81 QALY per patiënt door inzet van cannabidiol in combinatie met clobazam. Bij placebo in combinatie met standaardbehandeling is dit 14,94 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 0,87 QALYs per patiënt ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling. Er is geen gezondheidswinst in LYGs per patiënt ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling.

Kosten bij het Dravet syndroom

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €2.278.931 voor cannabidiol in combinatie met clobazam en €2.246.291 voor placebo in combinatie met standaardbehandeling. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €32.640.

Kosteneffectiviteit bij het Dravet syndroom

De registratiehouder rapporteert alleen een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) per QALY ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling. Aangezien er geen gezondheidswinst of verlies is in LYG, kan er geen ICER worden berekend per LYG. Voor QALYs kan dit wel worden uitgedrukt in een ICER van €37.584 per QALY. Dit houdt in dat om 1 QALY te winnen er €37.584 moet worden geïnvesteerd ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor de gemiddelde dosering van cannabidiol, het aantal uren professionele zorg in de <12 epileptische aanvallen gezondheidstoestand, de gemiddelde leeftijd, de tijdskosten voor professionele hulp per uur en de proportie zorg geleverd door professionals.

De resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat cannabidiol in combinatie met clobazam kosteneffectief is ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY 76,85% is. De ICER op basis van het gemiddelde verschil in kosten en gemiddelde verschil in effecten over de 10.000 simulaties die de registratiehouder deed was €38.740 per QALY.

Effecten bij het Lennox-Gastaut syndroom

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 6,75 QALY per patiënt door inzet van cannabidiol in combinatie met clobazam. Bij placebo in combinatie met standaardbehandeling is dit 5,43 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 1,32 QALYs per patiënt ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling. Er is geen gezondheidswinst in LYGs per patiënt ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling.

Kosten bij het Lennox-Gastaut syndroom

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €2.430.569 voor cannabidiol in combinatie met clobazam en €2.337.538 voor placebo in combinatie met standaardbehandeling. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €93.032.

Kosteneffectiviteit bij het Lennox-Gastaut syndroom

De registratiehouder rapporteert alleen een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) per QALY ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling. Aangezien er geen gezondheidswinst of verlies is in LYG, kan er geen ICER worden berekend per LYG. Voor QALYs kan dit wel worden uitgedrukt in een ICER van €70.561 per QALY. Dit houdt in dat om 1 QALY te winnen er €70.561 moet worden geïnvesteerd ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor de gemiddelde dosering van cannabidiol, het aantal uren professionele zorg in de ≤55 en de >55 epileptische aanvallen gezondheidstoestanden, de utiliteiten van patiënten in de ≤55 epileptische gezondheidstoestanden met meer dan 15 aanvalvrije dagen en de gemiddelde leeftijd van de populatie.

De resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat cannabidiol in combinatie met

clobazam kosteneffectief is ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY 59,34% is. De ICER op basis van het gemiddelde verschil in kosten en gemiddelde verschil in effecten over de 10.000 simulaties die de registratiehouder deed was €71.124 per QALY.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende methodologische kwaliteit is. De uitkomsten van de analyse kunnen gebruikt worden voor besluitvorming.

Voor de populatie met het Dravet syndroom rapporteert de registratiehouder een ICER van €37.584 per QALY. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is cannabidiol in combinatie met clobazam kosteneffectief ten opzichte van placebo in combinatie met de standaardbehandeling. De kans dat cannabidiol in combinatie met clobazam kosteneffectief is ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is 76,85%.

Voor de populatie met het Lennox-Gastaut syndroom rapporteert de registratiehouder een ICER van €70.561 per QALY. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is cannabidiol in combinatie met clobazam kosteneffectief ten opzichte van placebo in combinatie met de standaardbehandeling. De kans dat cannabidiol in combinatie met clobazam kosteneffectief is ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is 59,34%.

Echter, gezien de niet realistische en langdurige extrapolatie van het behandelingseffect van cannabidiol, de beperkingen in de gebruikte data en het subjectieve karakter van het model, geeft het Zorginstituut aan dat er nog veel onzekerheid heerst rondom de kosteneffectiviteit. Gebaseerd op het scenario waarin een minder sterke assumptie voor extrapolatie van het behandelingseffect van cannabidiol wordt gebruikt, zou de prijs van cannabidiol met 20% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY uit te komen.

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten:

- Het Zorginstituut merkt op dat de manier waarop validatie van het versimpelde farmaco-economische model heeft plaatsgevonden ondermaats is. Het model is namelijk door een enkele klinisch expert gevalideerd in plaats van door meerdere onafhankelijke experts. Daarnaast zijn de notulen van deze meeting erg summier beschreven wat een optimale beoordeling door het Zorginstituut bemoeilijkt. De registratiehouder heeft de resultaten van het model ook niet voorgelegd aan klinisch experts. Echter, het model is wel vergeleken met een model uit de studie van Elliot et al.^[1], wat een Canadese populatie betreft. In hoeverre deze resultaten vergelijkbaar zijn met de kosteneffectiviteitsresultaten voor de Nederlandse populatie blijft onzeker.

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij de volgende aspecten in het model:

- Het Zorginstituut merkt op dat de bijwerkingen te summier zijn beschreven wat betreft de kosten. In de bijbehorende publicaties van de GWPCARE studies, wordt er aangegeven dat cannabidiol is geassocieerd met hogere rates voor bijwerkingen. Bovendien wordt er in een meta-analyse van Gunning et al.^[2] een aantal voorbeelden van bijwerkingen benoemd, bijvoorbeeld diarree, pyrexie, lethargie en sedatie. Er wordt daarnaast ook geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende bijwerkingen, terwijl er in de literatuur wel degelijk kosten kunnen worden geïdentificeerd per bijwerking. Weliswaar niet specifiek voor dezelfde populatie en indicatie, maar bv. de kosten van diarree bij jonge kinderen zouden gebruikt kunnen worden als proxy. Verderop in de resultaten sectie is te zien dat door alleen het gebruik van een bezoek aan een gespecialiseerd verpleegkundige in het geval van een bijwerking, de kosten voor bijwerkingen erg laag zijn ten opzichte van andere kostencategorieën. De registratiehouder geeft aan geen passende kosten van bijwerkingen te hebben gevonden in de literatuur en heeft de invloed van kosten van bijwerkingen onderzocht in scenarioanalyses. Daarnaast wordt er door een klinisch expert aangegeven dat bijwerkingen zeer zelden voorkomen en dat het meenemen van andere typen bijwerkingen de kosten van bijwerkingen overschat.^[3] Toch is het Zorginstituut van mening dat een iets uitgebreidere uitwerking van de kosten van bijwerkingen op zijn plaats zou zijn geweest. In de scenarioanalyses worden de kosten voor bijwerkingen verdubbeld of verdrievoudigd wat een kleine invloed laat zien op de ICER. Dit is echter te verklaren, want het verdrievoudigen van bv. kosten van bijwerkingen à €189 in de cannabidiol arm voor patiënten met het Dravet syndroom leidt tot kosten van bijwerkingen van 'máár' €567 op totale kosten van €2.278.931 in deze cannabidiol arm.
- De deterministische gevoeligheidsanalyse voor de populatie met het Dravet syndroom lijkt niet correct te zijn uitgevoerd. Het Zorginstituut merkt op dat voor bv. gewicht de gemiddelde waarden in de base-case wel zijn veranderd, maar dat de onder- en bovenwaarden gelijk zijn gebleven aan de waarden uit het vorig ingediende dossier waarin de gemiddelden in de base-case anders waren. Een van de onder- en bovenwaarden is zelfs niet realistisch gezien het gemiddelde (zie tabel B1 in 7.4). Daarnaast lijken er een aantal variabelen niet meegenomen te zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyses. Mogelijk ontstaat hierdoor een vertekend beeld van de impact van extreme waarden van de betreffende parameters op de kosteneffectiviteit, maar dit heeft geen invloed op de belangrijkste resultaten.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- Het Zorginstituut heeft in een eerder overleg aangegeven dat een vignette benadering voor het schatten van de utiliteiten een subjectief karakter heeft, het hangt namelijk sterk af van hoe de onderzoekers de gezondheidstoestand hebben beschreven en hoe de respondent deze gezondheidstoestand interpreteert.^[4] De registratiehouder erkent de limitatie van deze benadering en geeft aan dat het volledig meten van de kwaliteit van leven van deze patiënten hiermee ook niet helemaal mogelijk is. Bovendien is de vignette studie uitgevoerd in het Verenigd

Koninkrijk en Zweden. Dit wekt vragen op over in hoeverre deze utiliteiten te extrapoleren zijn naar Nederlandse patiënten met het Dravet en Lennox-Gastaut syndroom. Rekening houdend met deze punten, geeft het Zorginstituut aan dat de gebruikte utiliteiten uiterst onzeker zijn. Aangezien de effectiviteit in het model uitsluitend voortkomt uit de gebruikte utiliteiten (geen voordeel in levensduur van cannabidiol) uit de vignette studie, moeten de resultaten van dit model erg voorzichtig worden geïnterpreteerd. Dit is een punt dat werd bevestigd in de technische validatie door een academisch instituut, wat aangeeft dat de grootte van de bias geïntroduceerd door de vignette studie niet te kwantificeren is. Daarnaast valt in een scenarioanalyse op dat gebruik van de visual analogue scale in plaats van de time trade-off benadering voor het waarderen van de gezondheidstoestanden ook een enorme impact heeft op de ICER. De ICER voor het Lennox-Gastaut syndroom verdubbelt wanneer er gebruik wordt gemaakt van de visual analogue scale in plaats van de time trade-off. Het Zorginstituut begrijpt de beperkingen in het goed meten van kwaliteit van leven van patiënten met Dravet en Lennox-Gastaut syndroom, en kan zich vinden in de gebruikte benadering. Echter, het Zorginstituut benadrukt nogmaals dat de resultaten uiterst voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd.

Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Er vindt een langdurige extrapolatie plaats van de effectiviteit van cannabidiol na de 9^e cyclus in het model (27 maanden). Dit is waarschijnlijk een te vereenvoudigd beeld van het werkelijke ziektebeeld over de lange termijn, gezien de grote wisselingen tussen gezondheidstoestand in de cycli hiervoor. Daardoor is het niet aannemelijk dat patiënten voor de rest van hun leven aanvalsvrij blijven. Dit is een kritiekpunt wat ook door de National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), de Ierse evenknie van het Zorginstituut, werd gemaakt.^[5, 6] In navolging van de NCPE heeft het Zorginstituut ook een scenario doorgerekend waarin er een minder sterke assumptie wordt toegepast wat betreft extrapolatie van het effect van cannabidiol. In tegenstelling tot de assumptie van de registratiehouder, kunnen in dit scenario patiënten na de 9^e cyclus nog steeds wisselen tussen gezondheidstoestanden. Dit leidt ertoe dat cannabidiol in combinatie met clobazam niet kosteneffectief is ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling.
- Het grootste kritiekpunt wat betreft de kosten is dat het volledige zorggebruik is gebaseerd op klinische expertise in plaats van literatuur of data. Uitzondering hierop zijn de kosten voor standaardbehandeling, die wel zijn gebaseerd op de verdeling van patiënten op elk soort geneesmiddel uit de GWPCARE1 en GWPCARE2 studie voor Dravet syndroom (tabel 19) en uit de GWPCARE3 en GWPCARE4 studie voor Lennox-Gastaut syndroom (tabel 20). Uit de resultaten is op te maken dat vooral kosten gebaseerd op klinisch expert opinie de grootste invloed hebben op de incrementele kosten. De registratiehouder heeft een poging gedaan om zorggebruik data uit de studie van Elliot et al.^[1] te gebruiken. Hier komen relatief dezelfde resultaten uit. Het Zorginstituut begrijpt dat voor deze populatie het goed schatten van zorggebruik erg moeilijk is, en kan zich vinden in deze benadering.
- Tezamen met de vignette benadering en door gebruik van voornamelijk klinische expert opinie ter bepaling van het zorggebruik, krijgt het farmaco-economisch model een subjectief karakter. Zoals beschreven in de richtlijn economische evaluaties, hecht het Zorginstituut groot belang

aan objectief bepaalde input parameters in een model.^[7] Hierbij mag expert opinie worden gebruikt bij gebrek aan data, het liefst in de vorm van bv. een Delphi studie. De selectie van een panel aan experts, de wijze van informatievergaring, consensus en de analyse methoden dienen vervolgens uitgebreid te worden beschreven met als doel de onafhankelijkheid en deskundigheid van de deelnemers na te kunnen gaan. Het subjectieve karakter van de inputparameters die in dit model gebruikt zijn, maakt dat het Zorginstituut uiterst voorzichtig is in het interpreteren van de resultaten.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 11 april 2022.

Afkortingen

CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
EVPI	Expected value of perfect information
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
ZIN	Zorginstituut Nederland

1 Inleiding

Op verzoek van de minister voor Medische Zorg en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebepaling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van cannabidiol (Epidyolex®) voor de indicatie adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastaut syndroom of het syndroom van Dravet in combinatie met clobazam. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten waarvoor vergoeding wordt aangevraagd. Hierbij gaat het om de volgende indicatie:

Cannabidiol (Epidyolex®) is geïndiceerd voor gebruik als adjuvante therapie (in combinatie met clobazam) bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastaut syndroom (LGS) of het syndroom van Dravet (DS) bij patiënten van 2 jaar en ouder. Vergoeding wordt gevraagd bij therapieresistente patiënten.

1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

Het Dravetsyndroom (DS) is een ernstige vorm van myoklonische epilepsie die zich presenteert op vroege leeftijd. Bij ongeveer 75% van de patiënten met DS bestaat er een mutatie in het natriumkanal- $\alpha 1$ -subeenheidgen (SCN1A).

Het Lennox-Gastaut syndroom (LGS) is een encefalopathische vorm van epilepsie waarbij de eerste klachten zich meestal presenteren bij een leeftijd van 3 tot 5 jaar. Er zijn genetische, structurele, metabole, immunologische en infectieuze oorzaken van LGS bekend, maar tevens bestaan er idiopathische gevallen.

1.3 **Epidemiologie**

DS kenmerkt zich door verschillende soorten aanvallen die optreden in het eerste levensjaar; aanvallen met en zonder koorts, gegeneraliseerd en unilateraal, clonisch of tonisch-clonisch. De eerste symptomen beginnen meestal tussen de vier en acht maanden oud en worden vaak uitgelokt door koorts. Naast convulsieve aanvallen, kunnen er ook myoklonische aanvallen, focale aanvallen en atypische absences

optreden. Ook bij DS is er sprake van ontwikkelingsproblemen, gedragsstoornissen en verstandelijke beperkingen.

Bij LGS is er met name sprake van tonische, atonische en atypische absence aanvallen, maar ook gegeneraliseerde tonisch-klonische, focale en myoklonische aanvallen komen voor. Status epilepticus kan voorkomen; hierbij duurt een aanval langer dan 5 minuten of vinden er meerdere kortere aanvallen achter elkaar plaats. Verder is er vaak sprake van een ontwikkelingsachterstand, cognitieve problemen en verschillende comorbiditeiten (o.a. ADHD en agressief gedrag).

Bij zowel LGS als DS is er sprake van een verhoogde mortaliteit, waarbij er een risico bestaat op plotseling onverwacht overlijden (SUDEP; *sudden unexpected death in epilepsy*).

1.4

Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van cannabidiol in combinatie met clobazam in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in cannabidiol in combinatie met clobazam in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van cannabidiol in combinatie met clobazam ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Patiëntenpopulatie

In deze farmaco-economische analyse zijn 4 studies als uitgangspunt gebruikt voor het modelleren van de kosteneffectiviteit van cannabidiol in combinatie met clobazam, toegevoegd aan de standaardbehandeling ten opzichte van placebo in combinatie met de standaardbehandeling. Het gaat om de GWPCARE1, GWPCARE2, GWPCARE3 en de GWPCARE4 studies.^[8-11] De GWPCARE1 en GWPCARE2 studies refereren naar de populatie met DS (tabel 1).^[8, 10] De GWPCARE3 en GWPCARE4 studies verwijzen naar de populatie met LGS (tabel 2).^[9, 11]

Tabel 1: Karakteristieken van patiënten met DS in de studies

	CEA model	GWPCARE1 (on-clobazam subgroup)	GWPCARE2 (on-clobazam subgroup)
Number randomised	10,000 per arm	Epidyolex: 40 Placebo: 38	Epidyolex: 45 Placebo: 41
Age, mean (SD)	9.41	Epidyolex: 9.0 (4.6) Range: 2.5 to 18.0 Placebo: 10.3 (5.1) Range 2.3 to 18.1	Epidyolex: 9.1 (4.1) Range 2.8 to 17.7 Placebo: 9.2 (4.9) Range 2.2 to 18.1
Gender, (number of males/females)	Uses pooled data from both GWPCARE1 and GWPCARE2	Epidyolex: 22 male, 18 female Placebo: 16 male, 22 female	Epidyolex: 23 male, 22 female Placebo: 19 male, 22 female
Baseline total seizure frequency per 28 days: median (range)	Uses pooled data from both GWPCARE1 and GWPCARE2	Epidyolex: 22.6 (4.3 to 2712.5) Placebo: 41.5 (4.0 to 3170.0)	Epidyolex: 23 (4.0 to 1665.0) Placebo: 46 (4.0 to 2659.0)
Baseline convulsive seizure frequency per 28 days: median (range)	Uses pooled data from both GWPCARE1 and GWPCARE2	Epidyolex: 10.8 (3.9 to 553.5) Placebo: 15.9 (3.7 to 448.9)	Epidyolex: 13.0 (4.0 to 238.0) Placebo: 18 (3.0 to 401.0)
Prior AED treatments	Uses pooled data from both GWPCARE1 and GWPCARE2	Epidyolex: Mean 4.4; SD 3.6 Placebo: Mean 5.1; SD 3.4	Epidyolex: Median 4.0, Range 0.0 to 12.0 Placebo: Median 4.0, Range 0.0 to 9.0
Concurrent AED use	Uses pooled data from both GWPCARE1 and GWPCARE2	Epidyolex: Mean: 3.0; SD 1.0 Placebo: Mean: 3.1; SD 0.8	Epidyolex and Placebo: Median 3.0 (Range 1.0 to 5.0)

		AEDs used: Clobazam Valproate Levetiracetam Topiramate Stiripentol VNS Ketogenic diet	AEDs used: Clobazam Valproate Levetiracetam Topiramate Stiripentol VNS Ketogenic diet
--	--	---	---

Abbreviations: AED, anti-epileptic drug; CEA, cost-effectiveness analysis; SD, standard deviation; VNS, vagus nerve stimulation.

Tabel 2: Karakteristieken van patiënten met LGS in de studies

	CEA model	GWPCARE3 (on-clobazam subgroup)	GWPCARE4 (on-clobazam subgroup)
Number randomised	10,000 per arm	Epidyolex: 37 Placebo: 37	Epidyolex: 42 Placebo: 42
Age, mean (SD)	14.01	Epidyolex: 14.7 (7.8) Range: 4.5 to 34.1 Placebo: 13.0 (7.5) Range: 2.6 to 43.2	Epidyolex: 14.4 (7.9) Range 3.0 to 38.5 Placebo: 12.1 (7.5) Range 3.0 to 45.1
Gender, (number of males/females)	Uses pooled data from both GWPCARE3 and GWPCARE4	Epidyolex: 16 male, 21 female Placebo: 21 male, 16 female	Epidyolex: 22 male, 20 female Placebo: 21 male, 21 female
Baseline total seizure frequency per 28 days: median (range)	Uses pooled data from both GWPCARE3 and GWPCARE4	Epidyolex: 150.5 (14.0 to 7494.0) Placebo: 138.1 (38.0 to 2999.5)	Epidyolex: 126.2 (21.0 to 1882.8) Placebo: 187.1 (28.0 to 4357.4)
Baseline drop seizures per 28 days: median (range)	Uses pooled data from both GWPCARE3 and GWPCARE4	Epidyolex: 87.0 (14.0 to 7494.0) Placebo: 76.3 (8.7 to 1278.3)	Epidyolex: 59.0 (10.3 to 551.0) Placebo: 83.5 (22.0 to 3174.6)
Prior AED treatments: median (range)	Uses pooled data from both GWPCARE3 and GWPCARE4	Epidyolex: 6 (1 to 19) Placebo: 5 (1 to 16)	Epidyolex: 5 (1 to 16) Placebo: 4.5 (0 to 14)
Concurrent AED use: median (range)	Uses pooled data from both GWPCARE3 and GWPCARE4	Epidyolex: 3 (1 to 5) Placebo: 3 (1 to 5) AEDs used: Clobazam Valproate	Epidyolex: 3 (2 to 5) Placebo: 3 (2 to 4) AEDs used: Clobazam Valproate

		Levetiracetam Lamotrigine Rufinamide VNS Ketogenic diet	Levetiracetam Lamotrigine Rufinamide VNS Ketogenic diet
--	--	---	---

Abbreviations: AED, anti-epileptic drug; CEA, cost-effectiveness analysis; SD, standard deviation; VNS, vagus nerve stimulation.

De registratiehouder beschrijft in het aangeleverde dossier ook nog een aantal andere baseline karakteristieken. Deze worden in tabel 3 weergegeven voor DS en in tabel 4 voor LGS. Wat opvalt is dat er een andere verdeling in epileptische aanvallen en het aantal dagen waarin deze aanvallen voorkomen wordt gehanteerd voor DS ten opzichte van LGS. Dit verschil is verder op in het rapport ook te zien in de modelstructuur. Door dit verschil worden de resultaten voor DS en LGS ook apart beschreven (hoofdstuk 3 voor DS en hoofdstuk 4 voor LGS).

Tabel 3: Baseline karakteristieken patiënten met DS

	≥ 2 years			
Demographic characteristics at baseline	2-5 years	6-11 years	12-17 years	18-55 years
% of patients	29.89%	38.59%	29.35%	2.17%
Mean age	11.50			
Mean weight (kg)	18.19	30.51	55.02	49.30
Health state allocation at baseline: Number of convulsive seizures per 3 months				
≤ 12 convulsive seizures	50.00%			
> 12 convulsive seizures	50.00%			
Health state allocation at baseline: Number of days without convulsive seizures per 3 months				
≤ 12 convulsive seizures				
≤ 18 days	1.09%			
> 18 days	98.91%			
> 12 convulsive seizures				
≤ 18 days	79.35%			
> 18 days	20.65%			

Abbreviations: kg, kilograms.

Tabel 4: Baseline karakteristieken patiënten met LGS

	≥ 2 years			
Demographic characteristics at baseline	2-5 years	6-11 years	12-17 years	18-55 years
% of patients	13.48%	35.96%	24.72%	25.84%
Mean age	13.15			
Mean weight (kg)	17.94	28.67	51.35	59.73
Health state allocation at baseline: Number of drop seizures per 3 months				
≤ 55 drop seizures	38.20%			
> 55 drop seizures	61.80%			
Health state allocation at baseline: Number of days without drop seizures per 3 months				

≤ 55 drop seizures	
≤ 15 days	80.88%
> 15 days	19.12%
> 55 drop seizures	
≤ 15 days	99.09%
> 15 days	0.91%

Abbreviations: kg, kilograms.

Conclusie patiëntenpopulatie:

- De registratiehouder heeft de baseline karakteristieken voor DS en LGS op verzoek van het Zorginstituut bijgewerkt met gebruik van de data uit alle GWPCARE studies waarin cannabidiol als add-on werd gebruikt bij clobazam (GWPCARE 1 en 2 voor DAS en 3 en 4 voor LGS). De registratiehouder heeft het model op verzoek van het Zorginstituut versimpeld en hierop de baseline karakteristieken aangepast en gebruik gemaakt van het gemiddelde gewicht in plaats van het mediane gewicht.

2.2 Interventie

Cannabidiol (Epidyolex®) is een pure voorbereiding van cannabidiol in de concentratie van 100 mg per ml. Door een kristallisatieproces worden andere typen cannabidoïden en plantenextracten verwijderd, wat resulteert in een puurheid van 98%. Het gehalte tetrahydrocannabidiol (THC), een psychoactieve actieve stof, is minder dan 0,015%.

De interventie bestaat uit cannabidiol (Epidyolex®) in combinatie met clobazam, toegevoegd aan de standaardbehandeling. De standaardbehandeling kan bestaan uit een combinatie van verschillende geneesmiddelen en niet-medicamenteuze interventies. De meest gebruikte geneesmiddelen bij DS zijn topiramaat, valproïnezuur, stiripentol, clobazam en leveritacetam. Een ketogeen dieet of nervus vagus stimulatie kan aan de medicamenteuze behandeling worden toegevoegd. De meest gebruikte geneesmiddelen bij LGS in Nederland zijn valproïnezuur, lamotrigine, rufinamide en topiramaat. Een ketogeen dieet of nervus vagus stimulatie kan aan de medicamenteuze behandeling worden toegevoegd.

2.3 Vergelijkende behandeling

Cannabidiol (Epidyolex®) in combinatie met clobazam, toegevoegd aan de standaardbehandeling is vergeleken met placebo in combinatie met de standaardbehandeling. De standaardbehandeling kan bestaan uit een combinatie van verschillende geneesmiddelen en niet-medicamenteuze interventies. De meest gebruikte geneesmiddelen bij DS zijn topiramaat, valproïnezuur, stiripentol, clobazam en leveritacetam. Een ketogeen dieet of nervus vagus stimulatie kan aan de medicamenteuze behandeling worden toegevoegd. De meest gebruikte geneesmiddelen bij LGS in Nederland zijn valproïnezuur, lamotrigine, rufinamide en topiramaat. Een ketogeen dieet of nervus vagus stimulatie kan aan de medicamenteuze behandeling worden toegevoegd. In de farmaco-economische analyse worden de niet-medicamenteuze interventies niet meegenomen. De registratiehouder neemt aan dat de interventie en controle patiënten dezelfde standaardbehandeling zullen krijgen, waardoor het excluderen van niet-medicamenteuze interventies geen invloed zal hebben op de ICER (zie tabel 1 en 2 voor de gebruikte standaardbehandeling per behandelarm).

2.4 Klinische uitkomsten

De relevante uitkomstmaten die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen in het model zijn gebaseerd op de GWPCARE1 tot en met de GWPCARE4 studies.^[8-11] Daarnaast is er gebruikt gemaakt van een open-label extensie studie, de GWPCARE5.^[12, 13] Klinische uitkomsten die zijn beschreven in het dossier zijn:

- Aantal epileptische aanvallen
- Aantal dagen zonder epileptische aanvallen
- Discontinuatie rates en stopregel voor de cannabidiol arm
- Mortaliteit
- Incidentie van bijwerkingen
- Kwaliteit van leven

Deze worden verderop in het rapport in detail beschreven (paragraaf 2.8.1) met uitzondering van kwaliteit van leven dat wordt beschreven in paragraaf 2.8.2.

2.5 Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De registratiehouder is uitgegaan van een levenslange tijdshorizon.

2.6 Analyse techniek

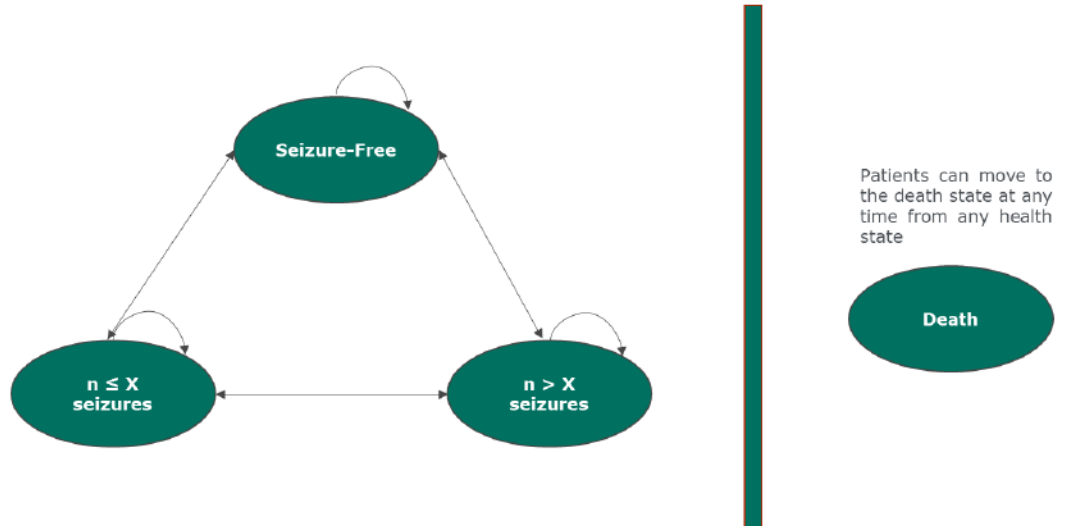
Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een KUA om de kosteneffectiviteit van behandeling met cannabidiol aan te kunnen tonen.

2.7 Economisch model

2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. Dit betreft een Markov model met vier gezondheidstoestanden (zie figuur 1). Alle patiënten beginnen in één van de gezondheidstoestanden met epileptische aanvallen ($n \leq X$ seizures of $n > X$ seizures). Patiënten kunnen blijven in de gezondheidstoestand waarin ze zijn gestart, naar minder epileptische aanvallen tot geen epileptische aanvallen voor 28 dagen, naar méér epileptische aanvallen of overlijden. Het valt op dat de gezondheidstoestanden voor het Markov model voor DS en LGS van elkaar verschillen in het aantal epileptische aanvallen. De registratiehouder geeft aan dat er geen consensus is wat betreft de verdeling van patiënten aan de hand van het aantal epileptische aanvallen. De keus voor de huidige verdeling in epileptische aanvallen (zie tabel 5) is gebaseerd op een 50% reductie van de bovengrens van de eerder gebruikte verdeling over de gezondheidstoestanden. Daarvoor was de rationale puur pragmatisch, namelijk om groepen te hebben die groot genoeg waren en van gelijke grootte waren. Om er zeker van te zijn dat deze nieuwe gezondheidstoestanden realistisch waren, heeft de registratiehouder deze gezondheidstoestanden voorgelegd aan een klinisch expert. De ondergrens van de huidige verdeling ($n \leq X$ seizures) correspondeert volgens de klinisch expert met een hoge respons op behandeling, en de bovengrens ($n > X$ seizures) met een gemiddelde tot lage respons op behandeling. De notulen van de expert meeting zijn relatief summier beschreven, waarbij bovenstaande assumptie niet benoemd werd en het onduidelijk is of dit is gevalideerd door de klinisch expert. In de notulen wordt door de registratiehouder simpelweg beschreven dat de klinisch expert zich kon vinden in de nieuwe modelstructuur zonder in detail te treden.^[3] Het Zorginstituut heeft eerder in het overleg met de registratiehouder opgemerkt dat een verandering in deze verdeling mogelijk een invloed kan hebben op de

resultaten.^[4] Dit is door de registratiehouder onderzocht in scenarioanalyses.



Figuur 1: Modelstructuur van het Markov model voor Cannabidiol bij adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastaut-syndroom of het syndroom van Dravet in combinatie met clobazam.

Tabel 5: Gezondheidstoestanden in het Markov model voor DS en LGS

Gezondheidstoestanden (aantal epileptische aanvallen)	DS	LGS
Seizure-Free	No seizures during 28 days	No seizures during 28 days
$n \leq X$ seizures	$n \leq 12$	$n \leq 55$
$n > X$ seizures	$n > 12$	$n > 55$

Naast bovenstaande gezondheidstoestanden, maakt de registratiehouder ook gebruik van een aantal sub-gezondheidstoestanden. Omdat het model is versimpeld, zijn deze sub-gezondheidstoestanden ook aangepast. Hierbij is de registratiehouder van drie sub-gezondheidstoestanden naar twee sub-gezondheidstoestanden gegaan. Voor DS gaat het om de volgende sub-gezondheidstoestanden:

- 1 $s \leq 18$ days without convulsive seizures
- 2 $s > 18$ days without convulsive seizures

Voor LGS gaat het om de volgende sub-gezondheidstoestanden:

- 1 $s \leq 15$ days without drop seizures
- 2 $s > 15$ days without drop seizures

Deze nieuwe sub-gezondheidstoestanden zijn toegevoegd omdat volgens de registratiehouder het aantal aanvalvrije dagen een invloed heeft op de kwaliteit van leven van een patiënt. Patiënten met veel epileptische aanvallen ten opzichte van patiënten met weinig epileptische aanvallen hebben een kleinere kans op aanvalvrije dagen en verschillen daarmee aanzienlijk in kwaliteit van leven vergeleken met patiënten met weinig epileptische aanvallen. Door het toevoegen van deze sub-gezondheidstoestanden kunnen er verschillende utiliteiten worden toegewezen aan patiënten op basis van het aantal aanvalvrije dagen. Deze verdeling verschilt ook voor DS en LGS. Deze sub-gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op de ondergrens voor DS (18 dagen) en op de bovengrens voor LGS (15 dagen) van in het eerder ingediende dossier gebruikte aanvalvrije dagen. Deze zijn nogmaals gevalideerd

door een klinisch expert (zie eerdere opmerking over notulen van expert meeting).^[3]

2.7.2 *Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom*

In het Markov model wordt een cyclusduur van 3 maanden gehanteerd. Er is geen gebruik gemaakt van een half-cyclus correctie, maar het model kan wel worden aangepast om dit toe te passen. 10.000 patiënten in de cannabidiol arm en 10.000 patiënten in de placebo arm beginnen in één van de gezondheidstoestanden waarin er sprake is van epileptische aanvallen ($n \leq X$ seizure of $n > X$ seizures, figuur 1).

Cannabidiol arm

Aan het einde van elke cyclus kan een patiënt verder behandeld worden met cannabidiol, stoppen met behandeling of overlijden. Wanneer een patiënt verder behandeld wordt, kan deze patiënt in dezelfde gezondheidstoestand blijven of overgaan naar een gezondheidstoestand met meer of minder aanvallen. Er wordt onderscheid gemaakt tussen cyclus 1 tot 9 en de opvolgende cycli:

- Cycli 1 tot 9: Patiënten kunnen van gezondheidstoestand wisselen tot het eind van cyclus 9 (27 maanden), in lijn met de follow-up duur van de GWPCARE5 extensie studie.^[12, 13]
- Vanaf cyclus 9: Patiënten blijven in hun laatste gezondheidstoestand totdat zij stoppen met behandeling of overlijden.
- Wanneer patiënten stoppen met behandeling, wordt de effectiviteit uit de placebo arm aan het einde van de eerste cyclus aangenomen. Deze patiënten kunnen ook niet meer worden herbehandeld met cannabidiol.

Placebo arm

Aan het einde van elke cyclus kan een patiënt verder behandeld worden met placebo toegevoegd aan standaardbehandeling, stoppen met behandeling of overlijden. Wanneer een patiënt verder behandeld wordt, kan deze patiënt in dezelfde gezondheidstoestand blijven of overgaan naar een gezondheidstoestand met meer of minder aanvallen. Er wordt onderscheid gemaakt tussen cyclus 1 en de opvolgende cycli:

- Cyclus 1: Patiënten kunnen van gezondheidstoestand wisselen of blijven in dezelfde gezondheidstoestand.
- Vanaf cyclus 2: Patiënten blijven in hun laatste gezondheidstoestand totdat zij overlijden.
- Patiënten in de placebo arm stoppen niet met behandeling, zij blijven standaardbehandeling krijgen.

2.7.3 *Perspectief*

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

2.7.4 *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

Discussie analyse techniek:

- De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut het model versimpeld. Hierbij is de registratiehouder van vijf gezondheidstoestanden, naar vier gezondheidstoestanden gegaan. Wat betreft de sub-gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder deze van drie naar twee

gereduceerd. Het Zorginstituut kan zich vinden in de gebruikte modelstructuur.

- De keus voor de huidige verdeling in epileptische aanvallen (zie paragraaf 2.7.1) volgt uit de vereenvoudiging van de modelstructuur. Dit is gebaseerd op een 50% reductie van de bovengrens van de eerder gebruikte verdeling van epileptische aanvallen over de gezondheidstoestanden. Daarvoor was de rationale puur pragmatisch, namelijk om groepen te hebben die groot genoeg waren en van gelijke grootte waren. Om er zeker van te zijn dat deze nieuwe gezondheidstoestanden realistisch waren, heeft de registratiehouder deze gezondheidstoestanden voorgelegd aan een klinisch expert. De ondergrens van de huidige verdeling ($n \leq X$ seizures) correspondeert volgens de klinisch expert met een hoge respons op behandeling, en de bovengrens ($n > X$ seizures) met een gemiddelde tot lage respons op behandeling. De sub-gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op de ondergrens voor DS (18 dagen) en op de bovengrens voor LGS (15 dagen) van de in het eerder ingediende dossier gebruikte aanvalvrije dagen en nogmaals gevalideerd door een klinisch expert. Het Zorginstituut heeft deze consultatie in kunnen zien, maar is van mening dat de notulen hiervan summier zijn beschreven.^[3] Het Zorginstituut heeft eerder in het overleg met de registratiehouder opgemerkt dat een verandering in deze verdeling mogelijk een invloed kan hebben op de resultaten.^[4] Dit is door de registratiehouder onderzocht in scenarioanalyses.

2.8 Inputgegevens

2.8.1 Transitiekansen

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn data gebruikt verkregen uit de volgende klinische studies:

- Voor **DS (aantal epileptische aanvallen)**: GWPCARE2 en GWPCARE5.^[10, 12, 13] De registratiehouder stelde in het eerder ingediende dossier uit te gaan van de gepoolde data met betrekking tot het aantal epileptische aanvallen uit de GWPCARE1 én GWPCARE2 studies (zie 2.1). Het Zorginstituut merkte destijds op dat voor de transitiekansen alleen de GWPCARE2 studie als uitgangspunt werd gebruikt. In de aangepaste versie van het dossier wordt door de registratiehouder aangegeven dat er is uitgegaan is van beide de GWPCARE1 én GWPCARE2 studies. Dit geldt alleen voor cyclus 1. Voor cyclus 2 tot 9 werd er gebruik gemaakt van de GWPCARE5 studie. Vanaf cyclus 10 werd er aangenomen dat patiënten in hun laatste gezondheidstoestand verblijven totdat ze stoppen met cannabidiol of overlijden. Dit betreft een langdurige extrapolatie van het effect van cannabidiol. De impact van deze manier van extrapolatie is onderzocht in een scenarioanalyse uitgevoerd door het Zorginstituut (zie paragraaf 2.10.3). Voor de placebo arm wordt er géén gebruik gemaakt van de GWPCARE5 extensiestudie, omdat dit een eenarmige studie betreft waarin alleen werd behandeld met cannabidiol in combinatie met clobazam. Op basis van de placebo arm uit de GWPCARE2 studie, werd het placebo effect alleen toegepast in de eerste cyclus van het model. Na de eerste cyclus in het model vindt er een langdurige extrapolatie van het effect plaats; er wordt aangenomen dat dit placebo effect aanhoudt tot overlijden. De impact hiervan op de resultaten is bekeken in een scenarioanalyse.
- Voor **LGS (aantal epileptische aanvallen)**: GWPCARE4 en GWPCARE5.^[12, 13, 11] De registratiehouder stelde in het eerder ingediende dossier uit te gaan van de gepoolde data met betrekking tot het aantal epileptische aanvallen uit de GWPCARE3 én GWPCARE4 studies (zie 2.1). Het Zorginstituut merkte destijds op dat voor de transitiekansen alleen

de GWPCARE4 studie als uitgangspunt werd gebruikt. De registratiehouder gaf aan hieruit de data van patiënten op 10 mg/kg per dag te hebben gebruikt. Uit tabel 31 is op te maken dat de GWPCARE4 studie géén patiënten omvat die behandeld werden met cannabidiol 10 mg/kg per dag. In de aangepaste versie van het dossier wordt door de registratiehouder aangegeven dat er is uitgegaan is van beide de GWPCARE3 én GWPCARE4 studies. Voor cyclus 2 tot 9 werd er gebruik gemaakt van de GWPCARE5 studie. Vanaf cyclus 10 werd er aangenomen dat patiënten in hun laatste gezondheidstoestand verblijven totdat ze stoppen met cannabidiol of overlijden. Dit betreft een langdurige extrapolatie van het effect van cannabidiol. De impact van deze manier van extrapolatie is onderzocht in een scenarioanalyse uitgevoerd door het Zorginstituut (zie paragraaf 2.10.3). Voor de placebo arm wordt er géén gebruik gemaakt van de GWPCARE5 extensiestudie, omdat dit een eenarmige studie betreft waarin alleen werd behandeld met cannabidiol in combinatie met clobazam. Op basis van de placebo arm uit de GWPCARE4 studie, werd het placebo effect alleen toegepast in de eerste cyclus van het model. Na de eerste cyclus in het model vindt er een langdurige extrapolatie van het effect plaats; er wordt aangenomen dat dit placebo effect aanhoudt tot overlijden. De impact hiervan op de resultaten is bekeken in een scenarioanalyse

In tabel B1 en B2 in bijlage 7.1 worden de transitiekansen weergegeven voor de cannabidiol en placebo arm voor DS:

- Cat 1 = $n \leq 12$ convulsive seizures per month (hoge respons).
- Cat 2 = $n > 12$ convulsive seizures per month (gemiddelde tot lage response).

In tabel B1 en B2 in bijlage 7.2 worden de transitiekansen weergegeven voor de cannabidiol en placebo arm voor LGS:

- Cat 1 = $n \leq 55$ drop seizures per month (hoge respons).
- Cat 2 = $n > 55$ drop seizures per month (gemiddelde tot lage respons).

Aantal dagen zonder epileptische aanvallen

Omdat er ook sprake is van sub-gezondheidstoestanden, namelijk het aantal dagen zonder epileptische aanvallen, werd er gebruik gemaakt van een verdeling van de patiënten over deze sub-gezondheidstoestanden. Voor DS was dit op basis van gepoolde data uit de GWPCARE1 en GWPCARE2 studies^[8, 10] en voor LGS op basis van de GWPCARE3 en GWPCARE4 studies.^[9, 11] Zie tabel 6 voor DS en tabel 7 voor LGS.

Tabel 6: Aantal dagen zonder epileptische aanvallen DS patiënten

		≥ 2 years	
		≤ 18 days	> 18 days
Epidyolex	Seizure-Free	0.00%	100.00%
	≤ 12 seizures	0.00%	100.00%
	> 12 seizures	40.82%	59.18%
Usual care	Seizure-Free	0.00%	100.00%
	≤ 12 seizures	3.03%	96.97%
	> 12 seizures	62.79%	37.21%

Tabel 7: Aantal dagen zonder epileptische aanvallen LGS patiënten

		≥ 2 years	
		≤ 15 days	> 15 days
Epidyolex	Seizure-Free	0.00%	100.00%
	≤ 55 seizures	20.00%	80.00%
	> 55 seizures	63.33%	36.67%
Usual care	Seizure-Free	0.00%	100.00%
	≤ 55 seizures	57.14%	42.86%
	> 55 seizures	90.00%	10.00%

Discontinuatie rates en stopregel voor cannabidiol arm

Discontinuatie rates werden alleen toegepast op de cannabidiol arm omdat deze patiënten cannabidiol adjuvant aan de standaardbehandeling toegediend kregen. Er werd aangenomen dat patiënten in de controle arm niet stoppen met behandeling omdat ze standaardbehandeling ontvingen. Er werden drie typen discontinuatie toegepast:

- "all-cause" discontinuatie:
"all-cause" discontinuatie werd opgesplitst aan de hand van modelcycli. In de eerste cyclus van het model werd de discontinuatie rate geschat op basis van het aantal patiënten dat clobazam ontving op baseline zoals geobserveerd in de GWPCARE1 en GWPCARE2 studie (DS) en de GWPCARE3 en GWPCARE4 studie (LGS). Discontinuatie van behandeling in de eerste drie maanden wordt voornamelijk gedreven door bijwerkingen en minder door het aantal epileptische aanvallen. De registratiehouder neemt daarom aan dat de discontinuatie rate niet verschilt tussen gezondheidstoestanden. In de cycli 2 tot 9 werd aangenomen dat discontinuatie voornamelijk gedreven wordt door een gebrek aan effect en minder door bijwerkingen. In deze cycli werd de discontinuatie rate geschat op basis van het aantal patiënten dat overging naar de extensiestudie GWPCARE5 en clobazam ontvingen op baseline. Hierin werd wel onderscheid gemaakt in rates tussen gezondheidstoestanden.
- Lange termijn discontinuatie:
Op de lange termijn, vanaf cyclus 10, werd de discontinuatie rate geschat op basis van real-world data uit de Extended Access Programmes (EAP) van de GWPCARE studies. Op basis van een Kaplan-Meier analyse van de meest recente data uit deze EAP heeft de registratiehouder een lange termijn discontinuatie rate van 4,17% voor DS en 4,35% voor LGS gehanteerd^[14]. In de vorige versie van het dossier werd er een lange termijn discontinuatie rate van 10% voor beide DS en LGS gehanteerd. Dit was gebaseerd op EAP data uit 2019, waarin een rate van ongeveer 5% voor beide DS en LGS werd gevonden. Op verzoek van NICE werd destijds deze rate verdubbeld naar 10% om een verlaagd behandelings-effect over tijd te simuleren. Er werd een onderscheid gemaakt tussen gezondheidstoestanden. Zie tabel 8 voor DS en tabel 9 voor LGS.
- Stopregel:

Als gevolg van een gebrek aan effectiviteit wordt verwacht dat patiënten zullen stoppen met behandeling met cannabidiol. Er is geen officiële stopregel, maar de NHS in Engeland heeft voorgesteld om te stoppen met behandeling wanneer het aantal epileptische aanvallen niet meer dan 30% vermindert ten opzichte van baseline. Dit werd bevestigd door klinisch experts. De stopregel werd als eenmalige discontinuatie rate toegepast op basis van de studiedata (GWPCARE1 en GWPCARE 2 voor DS en GWPCARE3 en GWPCARE4 voor LGS). Dit werd uitgedrukt in het percentage patiënten dat nog behandeld werd maar geen $\geq 30\%$ vermindering in symptomen heeft, maar dit bij het vorige tijdstip wel had bereikt. Er kunnen drie tijdstippen worden geselecteerd in het model, 6, 12 en 24 maanden. Het Zorginstituut merkt op dat de kansen om te stoppen voor het tweede en derde tijdstip (12 en 24 maanden) gebaseerd zijn op zeer kleine groepen. Zie tabel 10 voor DS en tabel 11 voor LGS.

Tabel 8: Discontinuatie rates a.h.v. cycli voor DS

		≥ 2 years		
		Cycle 1	Subsequent Cycles	Long-term Cycles
Epidyolex	Seizure-Free	4.45%	0.00%	0.50%
	≤ 12 seizures	4.45%	5.34%	4.17%
	> 12 seizures	4.45%	5.89%	4.17%

Tabel 9: Discontinuatie rates a.h.v. cycli voor LGS

		≥ 2 years		
		Cycle 1	Subsequent Cycles	Long-term Cycles
Epidyolex	Seizure-Free	4.01%	0.00%	0.50%
	≤ 55 seizures	4.01%	2.89%	4.35%
	> 55 seizures	4.01%	3.72%	4.35%

Tabel 10: Stopregel a.h.v. tijdstippen voor DS

	Stopping rules		
	1 st Stopping point	2 nd Stopping point	3 rd Stopping point
	6 months	1 year	2 years
Seizure-free	0.00%	0.00%	0.00%
≤ 12 seizures	25.86%	25.00%	0.00%
> 12 seizures	72.41%	12.50%	50.00%

Tabel 11: Stopregel a.h.v. tijdstippen voor LGS

	Stopping rules		
	1 st Stopping point	2 nd Stopping point	3 rd Stopping point

	6 months	1 year	2 years
Seizure-free	0.00%	0.00%	0.00%
≤ 55 seizures	10.91%	10.00%	5.88%
> 55 seizures	62.96%	31.25%	25.00%

Mortaliteit

Naast de transitiekansen naar dood op basis van Nederlandse mortaliteitsdata, werd DS- en LGS-specifieke mortaliteit ook meegenomen. De rates hiervan werden gebaseerd op de literatuur voor sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) en non-SUDEP.^[15] Deze rates waren hetzelfde voor DS en LGS en zijn weergegeven in tabel 12. Het Zorginstituut merkte in het eerder ingediende dossier op dat aan het einde van de tijdshorizon nog een twintigtal patiënten in leven zijn van 109 jaar oud. Ook al kunnen patiënten met epilepsie relatief oud worden, lijkt het onwaarschijnlijk dat zij een leeftijd bereiken die aanzienlijk hoger is dan de gemiddelde levensverwachting van de algemene Nederlandse populatie. Daarnaast overlijdt 15 tot 21% van de patiënten met een vorm van epilepsie zoals DS voortijdig.^[16] De registratiehouder heeft in het huidige model een correctie toegepast zodat patiënten maximaal 100 jaar oud kunnen worden.

Tabel 12: DS en LGS gerelateerde mortaliteitskansen

Dravet syndrome	SUDEP	Non-SUDEP
Seizure-free	0.23%	0.16%
≤ 12 seizures	0.23%	0.16%
> 12 seizures	0.23%	0.16%
Lennox-Gastaut syndrome	SUDEP	Non-SUDEP
Seizure-free	0.23%	0.16%
≤ 55 seizures	0.23%	0.16%
> 55 seizures	0.23%	0.16%

Abbreviations: SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy; non-SUDEP, non-sudden unexpected death in epilepsy. Reference: estimated based on Cooper *et al.* 2016.^[15]

Incidentie van bijwerkingen

Bijwerkingen (adverse events) en zware bijwerkingen (serious adverse events) zijn gebaseerd op de events geobserveerd in de GWPCARE1 en GWPCARE2 studie voor DS en de GWPCARE3 en GWPCARE4 studie voor LGS. De registratiehouder neemt aan dat bijwerkingen alleen plaatsvinden in cyclus 1 tot 9, en niet meer vanaf de 10e cyclus. Ernstige bijwerkingen treden alleen op in de eerste cyclus.

Tabel 13: incidentie rates van bijwerkingen voor DS

	Adverse events (used to assess the associated management costs) Cycle 1 – Cycle 9		Severe adverse events (used to assess the associated disutilities) Cycle 1	
Adverse Event	Epidyolex	Usual	Epidyolex	Usual

		care		care
Rash	3.09%	0.00%	0.52%	0.00%
Somnolence	23.71%	9.68%	2.06%	0.00%
Fatigue	13.40%	4.84%	1.03%	0.00%
Lethargy	5.15%	4.03%	0.52%	0.00%
Sedation	2.06%	0.00%	0.00%	0.00%
Diarrhoea	14.95%	6.45%	0.00%	0.00%
Decreased appetite	15.98%	5.65%	0.52%	0.00%
Aggression	2.06%	0.81%	0.00%	0.00%
Irritability	4.64%	1.61%	0.00%	0.00%

Tabel 14: Incidentie rates van bijwerkingen voor LGS

Adverse Event	Adverse events (used to assess the associated management costs) Cycle 1 – Cycle 9		Severe adverse events (used to assess the associated disutilities) Cycle 1	
	Epidyolex	Usual care	Epidyolex	Usual care
Rash	3.40%	0.62%	0.00%	0.00%
Somnolence	14.89%	4.35%	0.43%	0.00%
Fatigue	5.11%	0.00%	0.00%	0.00%
Lethargy	4.68%	1.24%	0.43%	0.00%
Sedation	4.26%	0.62%	0.43%	0.00%
Diarrhoea	4.68%	4.35%	0.00%	0.00%
Decreased appetite	5.96%	2.48%	0.00%	0.00%
Aggression	2.98%	0.00%	0.00%	0.00%
Irritability	2.13%	1.24%	0.00%	0.00%

Discussie transitiekansen:

- De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut het model versimpeld en hierop de transitiekansen aangepast. Verder is er volgens de registratiehouder gebruik gemaakt van gepoolde data voor DS (GWPCARE1 en GWPCARE2 studies) en LGS (GWPCARE3 en GWPCARE4 studies). Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder ook de dosering in het model verhoogd en gerekend met het gemiddelde gewicht in plaats van het mediane gewicht. Verder geeft de registratiehouder aan dat er geen bewijs is dat er een verschil in effectiviteit zit tussen de twee doseringen (10 vs. 20mg/kg).^[10] Het afnemen van de effectiviteit van cannabidiol over tijd is een scenarioanalyse meegenomen.
- Verschillende bijwerkingen worden meegenomen in het model, maar verderop in de kosten paragraaf worden hier niet apart kosten voor gespecificeerd. Hierbij gaat de registratiehouder alleen uit van een bezoek aan een gespecialiseerd verpleegkundige.
- Er vindt een langdurige extrapolatie plaats van de effectiviteit van cannabidiol. Dit is mogelijk een te vereenvoudigd beeld van het werkelijke ziektebeeld over de lange termijn.

2.8.2

Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder niet de GWPCARE1 tot en met GWPCARE5 studies als uitgangspunt genomen. Ook maakt de registratiehouder geen gebruik van een generiek kwaliteit van leven instrument zoals de EQ-5D-5L. De registratiehouder geeft hiervoor als reden op dat de EQ-5D-5L niet de volledige variatie in kwaliteit van leven van patiënten met epilepsie kan meten. De ene dag heeft een patiënt geen epileptische aanvallen, en daarmee een "goede" kwaliteit van leven. De andere dag kan de patiënt meerdere aanvallen op één dag hebben en daarmee een "slechte" kwaliteit van leven hebben. Daarnaast bevatte de GWPCARE studies een aantal exploratieve kwaliteit van leven patient reported outcome measures (PROMS), maar deze zijn niet gevalideerd voor DS en LGS en zijn mogelijk niet gevoelig genoeg om een verandering in behandel-effecten te meten in de korte follow-up duur van de trials. De vragenlijsten die werden gebruikt waren:

- Quality of life in Childhood Epilepsy (QOLCE);
- Sleep disruption;
- Epworth Sleepiness Scale;
- Vindeland II scores.

Gezien de tekortkomingen van de standaard kwaliteit van leven instrumenten in dit veld, heeft de registratiehouder een eigen vignette studie uitgevoerd op basis van de time trade-off. Het Zorginstituut heeft in een eerder overleg aangegeven dat een vignette benadering voor het schatten van de utiliteiten een subjectief karakter heeft, het hangt namelijk sterk af van hoe de onderzoekers de gezondheidstoestand hebben beschreven en hoe de respondent deze gezondheidstoestand interpreteert.^[4] De registratiehouder erkent de limitaties van deze benadering en geeft aan dat het volledig meten van de kwaliteit van leven van deze patiënten hiermee ook niet helemaal mogelijk is. Dit geldt dus niet alleen voor de vignette studie, maar ook voor de eerder benoemde kwaliteit van leven instrumenten. Uitdagingen in het optimaal meten van kwaliteit van leven bij patiënten met DS en LGS zijn onder andere:

- Er zijn geen gevalideerde ziekte-specifieke vragenlijsten;
- Algemene kwaliteit van leven instrumenten voor epilepsie hebben geen goede construct validiteit voor DS en LGS;
- De patiënten in de studies waren voornamelijk kinderen en jongvolwassenen met ernstige vormen van DS en LGS, waarvan velen niet optimaal kunnen communiceren en daarmee niet de volledige vragenlijsten kunnen invullen.

Beschrijving van de vignette studie

Er zijn zes vignettes behorend bij zes gezondheidstoestanden ontwikkeld voor een patiënt en een verzorgende voor de volgende ervaringen:

- Leven met DS of LGS;
- Zorg dragen voor een kind met DS of LGS.

In totaal zijn er dus 12 gezondheidstoestanden beschreven in DS of LGS vignettes. Hierin worden de ervaringen van patiënten en verzorgenden beschreven aan de hand van verschillende situaties met een variërend aantal epileptische aanvallen en aanvalsvrije dagen. Deze beschrijvingen zijn gebaseerd op een gericht literatuuronderzoek, interviews met klinisch experts en verzorgenden in het Verenigd Koninkrijk. De registratiehouder heeft ervoor gekozen niet alle gezondheidstoestanden te beschrijven met als reden om de last op de respondenten te verlichten. Voor de gezondheidstoestanden waar geen vignette voor was ontwikkeld, is het gemiddelde gebruikt van de twee naastliggende gezondheidstoestanden.

De vignettes bevatten beschrijvingen van epileptische aanvallen, comorbiditeiten en de impact op alle belangrijke kwaliteit van leven domeinen om er zeker van te zijn dat niet alleen informatie over epileptische aanvallen werd gebruikt om de gezondheidstoestanden te informeren. De vignettes voor de verzorgenden beschreven de gezondheid van de verzorgende zelf en de gezondheid van de patiënt, met de nadruk om hun eigen gezondheid te evalueren en niet vanuit het perspectief van hun kind.

Waardering van de gezondheidstoestanden

Om tot utiliteiten te komen voor elk gezondheidstoestand is er gebruik gemaakt van de time trade-off (TTO) benadering waarmee gezondheidstoestanden werden gewaardeerd. In totaal werden er 100 interviews afgenomen voor DS en 100 interviews voor LGS met vignettes van patiënten en verzorgenden. Deze werden afgenomen bij de algemene Britse en Zweedse populatie. De registratiehouder vermeldt dat er geen significant verschil zat tussen de twee waarderingsmethoden, visual analog scale (VAS) ten opzichte van de TTO. Het Zorginstituut heeft toch een scenarioanalyse toegevoegd waarin de ICER aan de hand van de VAS wordt vergeleken met de ICER aan de hand van de TTO (zie 3.5.3 en 4.5.3). In tabel 15 worden de utiliteiten verkregen uit de TTO vignette studie weergegeven voor DS en in tabel 16 voor LGS. De utiliteiten uit het vorig ingediende dossier zijn aangepast naar de nieuwe gezondheidstoestanden in het versimpelde model. Negatieve utiliteiten geven aan dat de kwaliteit van leven nog slechter is dan overlijden. Dit is te verwachten gezien de ernstige impact DS en LGS kunnen hebben op het leven van een patiënt.

Tabel 15: Utiliteiten uit de TTO vignette studie voor de DS populatie

Number of Seizures	TTO Vignette Study	
	Number of Days Without Seizures	
	≤ 18 days	> 18 days
Seizure-Free	0.000	0.778
≤ 12 seizures	0.000	0.690
> 12 seizures	0.267	0.437

TTO, Time trade-off.

Tabel 16: Utiliteiten uit de TTO vignette studie voor de LGS populatie

Number of Seizures	TTO Vignette Study	
	Number of Days Without Seizures	
	≤ 15 days	> 15 days
Seizure-Free	0.000	0.754
≤ 55 seizures	0.375	0.565
> 55 seizures	-0.037	0.153

TTO, Time trade-off.

Kwaliteit van leven van verzorgenden

Gezien de ernst van de symptomen van DS en LGS, hebben patiënten vaak een verhoogd risico op verwondingen en dood door epileptische aanvallen, vaak meerdere comorbiditeiten en zijn afhankelijk van intensieve verzorging. Meerdere studies tonen aan dat de last op verzorgenden erg hoog is en dat het zorgen voor een patiënt met DS en LGS een grote impact heeft op hun kwaliteit van leven.^[17-20]

Vaak is er ook sprake van meerdere verzorgenden per patiënt. Volgens Lagae et al.^[18] meer dan 2 per patiënt. Aan de hand van een TTO vignette studie heeft de registratiehouder disutiliteiten bepaald voor verzorgenden. Dit is meegenomen in een scenarioanalyse en niet in de base-case. In tabel 17 worden disutiliteiten weergegeven voor DS en in tabel 18 voor LGS.

Tabel 17: Disutiliteiten voor verzorgenden DS

Number of Seizures	TTO Vignette Study	
	Number of Days Without Seizures	
	≤ 18 days	> 18 days
Seizure-Free	0.000	0.000
≤ 12 seizures	0.000	-0.068
> 12 seizures	-0.336	-0.220

TTO, Time trade-off.

Tabel 18: Disutiliteiten voor verzorgenden LGS

Number of Seizures	TTO Vignette Study	
	Number of Days Without Seizures	
	≤ 15 days	> 15 days
Seizure-Free	0.000	0.000
≤ 55 seizures	-0.238	-0.119
> 55 seizures	-0.635	-0.427

TTO, Time trade-off.

Disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. Het uitgevoerde systematische literatuuronderzoek door de registratiehouder heeft geen studies kunnen identificeren waarin disutiliteiten werden vermeld voor bijwerkingen. Een gericht literatuuronderzoek werd daarom verricht en daarin werd de studie van de Kinderen et al.^[21] geïdentificeerd. Hierin werd een regressiemodel gebruikt om relevante uitkomstmaten met betrekking tot epilepsie zoals epileptische aanvallen, ernst van de aanval en bijwerkingen. De regressiecoëfficiënt van -0,061 uit dit model is gebruikt voor de bijwerkingen op de volgende manier:

$$\text{Disutiliteit} = -0,061 \times 2 = -0,12.$$

De disutiliteit van -0,12 werd toegepast in de eerste cyclus van het model voor de bijwerkingen benoemd in tabel 13 en 14.

Discussie utiliteiten:

- Het Zorginstituut heeft in een eerder overleg aangegeven dat een vignette benadering voor het schatten van de utiliteiten een subjectief karakter heeft, het hangt namelijk sterk af van hoe de onderzoekers de gezondheidstoestand hebben beschreven en hoe de respondent deze gezondheidstoestand interpreteert.^[4] De registratiehouder erkent de limitatie van deze benadering en geeft aan dat het volledig meten van de kwaliteit van leven van deze patiënten hiermee ook niet helemaal mogelijk is. Bovendien is de vignette studie uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk en Zweden. Dit wekt vragen op over in hoeverre deze

utiliteiten te extrapoleren zijn naar Nederlandse DS en LGS patiënten. Rekening houdend met deze punten, geeft het Zorginstituut aan dat de gebruikte utiliteiten onzeker zijn en dat de grootte van de vertekening van resultaten onbekend blijft.

2.8.3

Kosten

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten is data uit verschillende studies gebruikt en is daarnaast veel gebruik gemaakt van expert opinie.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2020.

Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaat uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn die geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenario analyse.

Medicijnkosten

Medicijnkosten voor anti-epileptica zijn gebaseerd op de database www.medicijnkosten.nl van het Zorginstituut. Gezien er verschillende doseringen worden beschreven is er gebruik gemaakt van een gewogen gemiddelde om de prijs te bepalen aan de hand van de Prescription Cost analysis database.^[22] De prijzen per anti-epilepticum en andere typen zorggebruik worden weergegeven in tabel B1 in bijlage 7.3. De prijzen voor andere typen zorggebruik zijn gebaseerd op de kostenhandleiding van het Zorginstituut.^[23] Cannabidiol (Epidyolex®) is beschikbaar als een fles met 100 ml drank met 100 mg cannabidiol per ml. De AIP bedraagt €1.224,79 per fles van 100 ml.

Er worden geen toedieningskosten en monitoringskosten meegenomen in het model. Gezien alle medicijnen oraal worden ingenomen zijn toedieningskosten niet van toepassing. Daarnaast neem de registratiehouder aan dat de monitoringskosten tussen cannabidiol en de andere anti-epileptica gelijk zijn. Dit is bevestigd door klinisch experts.^[24]

Volgens het schema in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) is de aanbevolen startdosis cannabidiol 2,5 mg/kg tweemaal daags gedurende één week. Op basis van klinische respons en verdraagbaarheid kan elke dosis wekelijks met 2,5 mg/kg tweemaal daags worden verhoogd tot een maximaal aanbevolen dosis van 10 mg/kg tweemaal daags. Hogere doseringen dan de onderhoudsdosering van 10 mg/kg/dag zijn voorbehouden voor patiënten die een goede tolerantie en

respons vertonen.^[25] In navolging van NICE is het Zorginstituut er in de budgetimpactanalyse vanuit gegaan dat 80% behandeld zal worden met 10 mg/kg/dag en 20% met 20 mg/kg/dag. Dit resulteert in een gemiddelde dagelijkse dosering van 12 mg/kg.^[26] Ook is er een scenario doorgerekend waarbij de dosering is verhoogd naar 20 mg/kg per dag. Dit laat een erg grote invloed zien op de budgetimpact. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder de dosering in het base-case model verhoogd naar 20 mg/kg per dag.

Voor wat betreft de standaardbehandeling, bestaat deze uit meerdere therapieën. De verdeling van patiënten op elk soort geneesmiddel is gebaseerd op de GWPCARE1 En GWPCARE2 studie voor DS (tabel 19) en op de GWPCARE3 en GWPCARE4 studie voor LGS (tabel 20). De gebruikte geneesmiddelen in de standaardbehandeling zijn voorgelegd aan klinisch experts. Zij konden zich hierin vinden, maar gaven aan dat rufinamide en clonazepam niet routinematig worden gebruikt in Nederland voor behandeling dan DS.^[24] Dit betreft de oude verdeling uit het eerder ingediende dossier dat werd gevalideerd door klinisch experts. Het is onduidelijk of de registratiehouder de nieuwe gebruikte verdeling heeft laten controleren. Voor LGS valt op dat de selectie van geneesmiddelen ook verschilt van het eerder ingediende en gevalideerde dossier. Hier wordt geen onderbouwing voor gegeven.

Tabel 19: Verdeling van standaardbehandelingen voor DS

Drug	≥ 2 years
Clobazam	100%
Stiripentol	44%
Valproate sodium	22%
Valproic acid	64%
Topiramate	22%
Levetiracetam	20%
Zonisamide	11%
Clonazepam	7%
Rufinamide	5%

Tabel 20: Verdeling van standaardbehandelingen voor LGS

Drug	≥ 2 years
Clobazam	100%
Valproic Acid	24%
Stiripentol	0%
Levetiracetam	35%
Rufinamide	28%
Topiramate	14%
Valproate sodium	0%
Clonazepam	5%
Zonisamide	12%

Kosten en zorggebruik per gezondheidstoestand

De registratiehouder geeft aan dat de kosten zijn gebaseerd op de Nederlandse kostenhandleiding. Zie tabel 21 voor kosten per leeftijdscategorie weergegeven voor DS en LGS. Daarnaast presenteert de registratiehouder zorggebruik dat is gebaseerd op expert opinie. De registratiehouder presenteert een scenarioanalyse waarin data uit gepubliceerde literatuur is gebruikt. Voor zorggebruik wat betreft huisartsbezoeken en hospitalisaties werd het zorggebruik gebaseerd op expert opinie van Britse klinici. Alle typen zorggebruik zijn voorgelegd aan Nederlandse klinische experts in het eerder ingediende dossier.^[24] Deze zijn aangepast naar de nieuwe gezondheidstoestanden in het versimpelde model. Zie tabel 22 voor zorggebruik bij patiënten met DS en tabel 23 voor zorggebruik bij patiënten met LGS.

Het Zorginstituut merkt op dat het ingediende dossier geen informatie bevat over de specifieke kosten per gezondheidstoestand. De kosten per zorgtype en zorggebruik per gezondheidstoestand worden dus apart weergegeven.

Tabel 21: Kosten per zorgtype per leeftijdscategorie voor DS en LGS

	2 - 17 years	18 - 55 years	Reference
Visit Costs			
Nurse Visit	€ 34.66	€ 34.66	Updated Dutch costing tool
Paediatric Epileptologist (<12 years) / Neurologist (≥12 years) Visit	€ 106.09	N/A	Updated Dutch costing tool
Rehabilitation Physician Visit	€ 68.28	€ 68.28	Updated Dutch costing tool
Paediatrician Visit	€ 106.09	N/A	Updated Dutch costing tool
Emergency department	€ 272.05	€ 272.05	Updated Dutch costing tool
Phone Call Follow-up (Paediatric Epileptologist [<12 years] / Neurologist [≥12 years] Visit)	€ 18.16	€ 18.16	Updated Dutch costing tool
Orthopaedic surgeon	€ 76.68	€ 76.68	Updated Dutch costing tool
Dentist	€ 22.91	€ 22.91	
Hospitalisation Costs			
Hospitalisation in general ward	€ 499.99	€ 658.60	Updated Dutch costing tool

Tabel 21: Kosten per zorgtype per leeftijdscategorie voor DS en LGS

	2 - 17 years	18 - 55 years	Reference
Hospitalisation in ICU	€ 1,245.77	€ 1,245.77	Updated Dutch costing tool
Institutionalisation Costs			
Institutionalisation	N/A	€ 1,536.74	Based on: residential care mentally handicapped, per day, incl daily activities. Hakkaart-van Roijen, et al. ^[23]
Disease Management - Rescue Medication			
Cost of Rescue Medication by intake (Rescue medication consists of buccal midazolam - given to all patients across all ages)	€ 0.17	€ 0.17	Updated Dutch costing tool

ICU, Intensive care unit; N/A, not applicable.

Tabel 22: Zorggebruik per gezondheidstoestand voor DS

		2 - 17 years	18 - 55 years	Reference
Nurse Visit (number per year)	Seizure-Free	2.00	2.00	Clinical opinion
	≤ 12 seizures	4.00	4.00	Clinical opinion
	> 12 seizures	4.00	4.00	Clinical opinion
Rehabilitation Physician Visit (number per year)	Seizure-Free	2.00	1.00	Clinical opinion
	≤ 12 seizures	2.00	1.00	Clinical opinion
	> 12 seizures	2.00	1.00	Clinical opinion
Paediatric Epileptologist (<18 years) / Neurologist (≥18 years) Visit (number per year)	Seizure-Free	1.00	0.50	Clinical opinion
	≤ 12 seizures	2.00	0.50	Clinical opinion
	> 12 seizures	5.10	1.88	Clinical opinion
Paediatrician Visit (number per year)	Seizure-Free	2.00	0.00	Clinical opinion
	≤ 12 seizures	4.00	0.00	Clinical opinion
	> 12 seizures	10.21	0.00	Clinical opinion
Emergency department Visit (number per year)	Seizure-Free	0.00	0.00	Clinical opinion
	≤ 12 seizures	4.00	2.00	Clinical opinion
	> 12 seizures	6.00	3.00	Clinical opinion
Phone Call Follow- up (neurologist) (number per year)	Seizure-Free	0.00	0.00	Clinical opinion
	≤ 12 seizures	2.00	1.00	Clinical opinion
	> 12 seizures	9.31	4.43	Clinical opinion
Dentist visits	Seizure-Free	2.00	2.00	Clinical opinion

Tabel 22: Zorggebruik per gezondheidstoestand voor DS

		2 - 17 years	18 - 55 years	Reference
(number per year)	≤ 12 seizures	2.00	2.00	Clinical opinion
	> 12 seizures	2.00	2.00	Clinical opinion
Hospitalisation				
Hospitalisations* (number per year)	Seizure-Free	0.00	0.00	Clinical opinion
	≤ 12 seizures	3.00	1.50	Clinical opinion
	> 12 seizures	5.33	3.10	Clinical opinion
Institutionalisation** (% of patients)	Seizure-Free	0.00%	50.00%	Clinical opinion
	≤ 12 seizures	0.00%	90.00%	Clinical opinion
	> 12 seizures	0.00%	90.00%	Clinical opinion
Disease Management - Rescue Medication				
Rescue Medication intake (number of times per year)	Seizure-Free	0.00	0.00	Clinical opinion
	≤ 12 seizures	12.00	6.00	Clinical opinion
	> 12 seizures	37.24	18.62	Clinical opinion
Disease Management - Mortality				
Death	SUDEP	None	None	Clinical opinion
	Non-SUDEP	1 visit to the ED and 10 days in ICU	1 visit to the ED and 5 days in ICU	Clinical opinion
Disease Management - Adverse events				
TEAEs	Rash	1 visit to a specialised nurse		Clinical opinion
	Somnolence			Clinical opinion
	Fatigue			Clinical opinion
	Lethargy			Clinical opinion
	Sedation			Clinical opinion
	Diarrhoea			Clinical opinion
	Decreased appetite			Clinical opinion
	Aggression			Clinical opinion
	Irritability			Clinical opinion

Abbreviations: ED, emergency department; ICU, intensive care unit; SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy.

*Hospitalisation: according to the UK Key opinion leaders interviewed, 95% of the patients hospitalised will be admitted to a general ward, the rest (5%) will go to the ICU. ** Only patients over 18 are assumed to be institutionalised.

Tabel 23: Zorggebruik per gezondheidstoestand voor LGS

		2 - 17 years	18 - 55 years	Reference
Nurse Visit (number per year)	Seizure-Free	2.00	2.00	Clinical opinion
	≤ 55 seizures	4.00	4.00	Clinical opinion
	> 55 seizures	4.00	4.00	Clinical opinion
	Seizure-Free	2.00	1.00	Clinical opinion

Tabel 23: Zorggebruik per gezondheidstoestand voor LGS

		2 - 17 years	18 - 55 years	Reference
Rehabilitation Physician Visit (number per year)	≤ 55 seizures	2.00	1.00	Clinical opinion
	> 55 seizures	2.00	1.00	Clinical opinion
Paediatric Epileptologist (<18 years) / Neurologist (≥18 years) Visit (number per year)	Seizure-Free	1.00	0.50	Clinical opinion
	≤ 55 seizures	2.00	1.00	Clinical opinion
	> 55 seizures	4.77	1.89	Clinical opinion
Paediatrician Visit (number per year)	Seizure-Free	2.00	0.00	Clinical opinion
	≤ 55 seizures	4.00	0.00	Clinical opinion
	> 55 seizures	9.54	0.00	Clinical opinion
Emergency department Visit (number per year)	Seizure-Free	0.00	0.00	Clinical opinion
	≤ 55 seizures	2.00	1.00	Clinical opinion
	> 55 seizures	4.00	2.00	Clinical opinion
Phone Call Follow-up (neurologist) (number per year)	Seizure-Free	0.00	0.00	Clinical opinion
	≤ 55 seizures	2.00	1.00	Clinical opinion
	> 55 seizures	7.69	3.84	Clinical opinion
Dentist visits (number per year)	Seizure-Free	2.00	2.00	Clinical opinion
	≤ 55 seizures	2.00	2.00	Clinical opinion
	> 55 seizures	2.00	2.00	Clinical opinion
Hospitalisation				
Hospitalisations* (number per year)	Seizure-Free	0.00	0.00	Clinical opinion
	≤ 55 seizures	0.50	1.50	Clinical opinion
	> 55 seizures	2.77	2.77	Clinical opinion
Institutionalisation ** (% of patients)	Seizure-Free	0.00%	50.00%	Clinical opinion
	≤ 55 seizures	0.00%	90.00%	Clinical opinion
	> 55 seizures	0.00%	90.00%	Clinical opinion
Disease Management - Rescue Medication				
Rescue Medication intake (number of times per year)	Seizure-Free	0.00	0.00	Clinical opinion
	≤ 55 seizures	2.00	2.00	Clinical opinion
	> 55 seizures	6.15	6.15	Clinical opinion
Disease Management - Mortality				
Death	SUDEP	None	None	Clinical opinion
	Non-SUDEP	1 visit to the ED and 10 days in ICU	1 visit to the ED and 5 days in ICU	Clinical opinion
Disease Management - Adverse events				
TEAEs	Rash	1 visit to a specialised nurse		Clinical opinion
	Somnolence			Clinical opinion

Tabel 23: Zorggebruik per gezondheidstoestand voor LGS

		2 - 17 years	18 - 55 years	Reference
	Fatigue			Clinical opinion
	Lethargy			Clinical opinion
	Sedation			Clinical opinion
	Diarrhoea			Clinical opinion
	Decreased appetite			Clinical opinion
	Aggression			Clinical opinion
	Irritability			Clinical opinion

Abbreviations: ED, emergency department; ICU, intensive care unit; SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy.

*Hospitalisation: according to the UK Key opinion leaders interviewed, 95% of the patients hospitalised will be admitted to a general ward, the rest (5%) will go to the ICU. ** Only patients over 18 are assumed to be institutionalised.

Kosten van bijwerkingen

Volgens klinisch experts is het onwaarschijnlijk dat bijwerkingen zullen leiden tot intensief zorggebruik.^[24] Daarom gaat de registratiehouder ervan uit dat in het geval van een bijwerking er alleen een bezoek aan een gespecialiseerde verpleegkundige plaatsvindt à €34,66.

Het Zorginstituut merkt op dat dit aan de lage kant is. In de bijbehorende publicaties van de GWPCARE studies, wordt er aangegeven dat cannabidiol is geassocieerd met hogere rates voor bijwerkingen. In een meta-analyse van Gunning et al.^[2] worden er een aantal voorbeelden van bijwerkingen benoemd, bijvoorbeeld diarree, pyrexie, lethargie en sedatie. Er wordt daarnaast ook geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende bijwerkingen, terwijl er in de literatuur wel degelijk kosten kunnen worden geïdentificeerd per bijwerking. Weliswaar niet specifiek voor dezelfde populatie en indicatie, maar bv. de kosten van diarree bij jonge kinderen zouden gebruikt kunnen worden als proxy. Verderop in de resultaten sectie is te zien dat door alleen het gebruik van een bezoek aan een gespecialiseerd verpleegkundige in het geval van een bijwerking, de kosten voor bijwerkingen erg laag zijn ten opzichte van andere kostencategorieën. De registratiehouder geeft aan geen passende kosten van bijwerkingen te hebben gevonden in de literatuur en heeft de invloed van kosten van bijwerkingen onderzocht in scenarioanalyses. Daarnaast wordt er door een klinisch expert aangegeven dat bijwerkingen zeer zelden voorkomen en dat het meenemen van andere typen bijwerkingen de kosten van bijwerkingen overschat.^[3]

Kosten van overlijden

Kosten van overlijden zijn alleen toegepast op patiënten die een non-sudden unexpected death in epilepsy (non-SUDEP) krijgen in het model. Kosten voor overlijden bij een SUDEP waren €0. Deze zijn bevestigd door klinisch experts.^[24] In tabel 24 worden de kosten voor overlijden weergegeven.

Tabel 24: kosten van overlijden voor DS en LGS

	2 - 17 years		18 - 55 years		Reference
	Resource use	Unit Cost	Resource use	Unit Cost	

SUDEP	None	€0	None	€0	Clinical opinion
Non-SUDEP	1 visit to the ED	€ 272.05	1 visit to the ED	€ 272.05	
	10 days in ICU	€ 1,245.77	5 days in ICU	€ 1,245.77	

Abbreviations: ED, emergency department; ICU, intensive care unit; SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy.

Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

De registratiehouder neemt reiskosten en informele zorgkosten mee. Reiskosten en kosten voor informele zorg zijn gebaseerd op de Nederlandse kostenhandleiding (tabel 25).^[23] Hierbij is er rekening gehouden met hoe vaak een patiënt reisde naar het ziekenhuis. Het aantal ziekenhuisbezoeken werd gebaseerd op Britse data, wat door Nederlandse klinisch experts werd gevalideerd (tabel 26).^[24] Het aantal uur informele zorg is gebaseerd op een Zweeds onderzoek wat door Nederlandse klinische experts is gevalideerd (tabel 27).^[24] Dit is verder onderverdeeld in 60% zorg verleend door familieleden en 40% zorg verleend door professionals. Daarnaast werd er aangenomen dat het aantal uur informele zorg voor patiënten met LGS 10% hoger was dan voor patiënten met DS.

Tabel 25: Reis- en informele zorgkosten

	Unit cost	Reference
Travel costs		
Average distance to a hospital (km)	7	Costing manual
Cost per km	€ 0.20	Costing manual
Parking cost per visit	€ 3.20	Costing manual
Caregiver costs		
Time cost of family carer (replacement cost per hour)	€ 14.95	Costing manual
Time cost of professional care per hour	€ 53.40	Costing manual

Km, kilometer

Tabel 26: Aantal bezoeken aan het ziekenhuis

Patients with DS				
		2 - 17 years	18 - 55 years	Reference
	Seizure-Free	0.50	0.50	Clinical opinion

Number of Nurse visits per cycle (assumed in a hospital)	≤ 12 seizures	1.00	1.00	Clinical opinion
	> 12 seizures	1.00	1.00	Clinical opinion
Patients with LGS				
		2 - 17 years	18 - 55 years	Reference
Number of Nurse visits per cycle (assumed in a hospital)	Seizure-Free	0.50	0.50	Clinical opinion
	≤ 55 seizures	1.00	1.00	Clinical opinion
	> 55 seizures	1.00	1.00	Clinical opinion

Tabel 27: Aantal uur informele zorg

Patients with LGS				
		2 - 17 years	18 - 55 years	Reference
Hours of family care per week	Seizure-Free	30.90	6.18	Clinical opinion
	≤ 12 seizures	61.32	12.26	Clinical opinion
	> 12 seizures	66.08	13.22	Clinical opinion
Hours of professional care per week	Seizure-Free	20.60	4.12	Clinical opinion
	≤ 12 seizures	40.88	8.18	Clinical opinion
	> 12 seizures	44.05	8.81	Clinical opinion
Patients with LGS				
		2 - 17 years	18 - 55 years	Reference
Hours of family care per week	Seizure-Free	33.99	6.80	Clinical opinion
	≤ 55 seizures	67.45	13.49	Clinical opinion
	> 55 seizures	72.12	14.42	Clinical opinion
Hours of professional care per week	Seizure-Free	22.66	4.53	Clinical opinion
	≤ 55 seizures	44.97	8.99	Clinical opinion
	> 55 seizures	48.08	9.62	Clinical opinion

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte. De registratiehouder heeft geen productiviteitskosten meegenomen omdat er werd aangenomen dat patiënten met DS en LGS niet werken. Dit is bevestigd door klinisch experts.^[24]

Discussie kosten:

- Het Zorginstituut merkt op dat de bijwerkingen te summier zijn beschreven wat betreft de kosten. In de bijbehorende publicaties van de GWPCARE studies, wordt er aangegeven dat cannabidiol is geassocieerd met hogere rates voor bijwerkingen. Bovendien wordt er in een meta-analyse van Gunning et al.^[2] een aantal voorbeelden van bijwerkingen benoemd, bijvoorbeeld diarree, pyrexie, lethargie en sedatie. Er wordt daarnaast ook geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende bijwerkingen, terwijl er in de literatuur wel degelijk kosten kunnen

worden geïdentificeerd per bijwerking. Weliswaar niet specifiek voor dezelfde populatie en indicatie, maar bv. de kosten van diarree bij jonge kinderen zouden gebruikt kunnen worden als proxy. Verderop in de resultaten sectie is te zien dat door alleen het gebruik van een bezoek aan een gespecialiseerd verpleegkundige in het geval van een bijwerking, de kosten voor bijwerkingen erg laag zijn ten opzichte van andere kostencategorieën. De registratiehouder geeft aan geen passende kosten van bijwerkingen te hebben gevonden in de literatuur en heeft de invloed van kosten van bijwerkingen onderzocht in scenarioanalyses. Daarnaast wordt er door een klinisch expert aangegeven dat bijwerkingen zeer zelden voorkomen en dat het meenemen van andere typen bijwerkingen de kosten van bijwerkingen overschat.^[3]

- Het grootste kritiekpunt wat betreft de kosten is dat dat het volledige zorggebruik is gebaseerd op klinische expertise in plaats van literatuur of data. In het huidig ingediende dossier onderzocht de registratiehouder de invloed hiervan in een scenarioanalyse, waarbij gebruik is gemaakt van zorggebruik data uit de literatuur.^[1] Uit de resultaten is op te maken dat de uitkomsten van deze scenarioanalyse niet erg ver liggen van de base-case uitkomsten. Echter, in hoeverre deze Canadese resultaten representatief zijn voor de Nederlandse situatie is onduidelijk. Bovendien lijkt zorggebruik gebaseerd op klinisch expert opinie nog steeds de grootste invloed hebben op de incrementele kosten. Dit heeft volgens het Zorginstituut een subjectief karakter, wat maakt dat betreffende de kosten, de resultaten erg onzeker zijn. Daarnaast zijn de beschrijvingen van de klinische expert meetings erg summier.^[24, 3]
- De gebruikte geneesmiddelen in de standaardbehandeling zijn voorgelegd aan klinisch experts. Zij konden zich hierin vinden, maar gaven aan dat rufinamide en clonazepam niet routinematig worden gebruikt in Nederland voor behandeling dan DS.^[24] Dit betreft de oude verdeling uit het eerder ingediende dossier dat werd gevalideerd door klinisch experts. Het is onduidelijk of de registratiehouder de nieuwe gebruikte verdeling heeft laten controleren. Voor LGS valt op dat de selectie van geneesmiddelen ook verschilt van het eerder ingediende en gevalideerde dossier. Hier wordt geen onderbouwing voor gegeven.

2.8.4

Modelaannames

In tabel 28 en 29 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder voor DS en LGS, respectievelijk.

Tabel 28: Modelassumpties voor de DS populatie

Assumption	Justification
Time horizon	
A maximum lifetime horizon of 90 years is used.	A lifetime horizon was selected for the base case as this analysis period was considered to be sufficiently long enough for most patients to discontinue their therapy, and to take into account all relevant costs and outcomes associated with the DS.
Model structure	
Markov cohort model structure was used instead of a micro-simulation	Analysis of the patient-level data from the pivotal phase III trials for DS showed that the treatment effect was not significantly different across the patient subgroups stratified by age, gender, number of AEDs previously

Tabel 28: Modelassumpties voor de DS populatie

Assumption	Justification
	<p>taken and use of specific AEDs. Furthermore, all CEAs conducted for DS to date have also been based on the Markov cohort model structure.</p> <p>The model structure (including the health state distributions) have been ratified by a Dutch clinical expert.</p>
When patients discontinue Epidyolex, they are assumed to follow the disease severity distribution as observed in the usual care arm at the end of cycle 1	This assumption is made because there are no data on seizure outcomes following withdrawal of Epidyolex.
The distribution of patients in the different health states at the end of cycle 1 in the comparator arm was applied for the duration of the analysis (i.e. without re-transitioning): i.e., patients were assumed to remain in their final health state at the end of cycle 1 for the rest of the time horizon.	This was done because there are no longitudinal natural history data available in these very rare conditions to estimate transitions beyond 3 months on usual care. Therefore, this 'snapshot' of health states in the placebo arm at the end of the GWPCARE trials represents the best data available to predict the natural history of disease progression among patients not treated with Epidyolex.
Clinical effectiveness	
<p>In the model, patients experiencing seizures were assumed to be at risk of death from SUDEP and non-SUDEP causes (such as status epilepticus, drowning and asphyxia).</p> <p>It was assumed that the risk of SUDEP and non-SUDEP were the same for all health states where patients continue to experience seizures, and a lower risk was assumed only for the seizure-free health state (as a scenario analysis).</p>	Conservative assumption.
<p>It has been assumed that AEs occur during cycles 1-9. In our analyses, only the costs associated with managing AEs were considered.</p> <p>In addition to the management costs, disutilities associated with SAEs were also considered in the model and were assumed to affect patients only for a short period of time (i.e. one cycle).</p>	AEs generally occur within the first few months following treatment initiation. Once a patient is stable on Epidyolex or any of the conventional AEDs, the incidence of AEs is expected to be very low.
We have assumed a 0.5% discontinuation rate for the seizure-free health state from cycle 10 onwards ('long-term') as a conservative estimate.	Having no discontinuations in patients who are seizure-free in the long term is unlikely to be fully representative of a real-world clinical setting. Therefore a 0.5% discontinuation rate per long-term cycle has been assumed, reflecting that long-term persistence on any treatment is unlikely to be 100% in a chronic condition. This has been validated by a Dutch clinical expert.

Tabel 28: Modelassumpties voor de DS populatie

Assumption	Justification
We have assumed that patients under the age of 18 do not work, and that all patients with DS are unable to work.	This assumption is made to reflect current practice in the Netherlands.
We have assumed that all patients in the model are dead once they reach the age of 100.	Common modelling practice.

Abbreviations: AE, adverse events; AED, anti-epileptic drugs; CEA, cost-effectiveness analysis; DS, Dravet syndrome; EQ-5D, EuroQol-5 Dimensions; SAEs, serious adverse events; SG, standard gamble; SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy; TTO, time-trade-off.

Tabel 29: modelassumpties voor de LGS populatie

Assumption	Justification
Time horizon	
A maximum lifetime horizon of 90 years is used.	A lifetime horizon was selected for the base case as this analysis period was considered to be sufficiently long enough for most patients to discontinue their therapy, and to take into account all relevant costs and outcomes associated with the LGS.
Model structure	
Markov cohort model structure was used instead of a micro-simulation	Analysis of the patient-level data from the pivotal phase III trials for LGS showed that the treatment effect was not significantly different across the patient subgroups stratified by age, gender, number of AEDs previously taken and use of specific AEDs. Furthermore, all CEAs conducted for LGS to date have also been based on the Markov cohort model structure. The model structure (including the health state distributions) have been ratified by a Dutch clinical expert.
When patients discontinue Epidyolex, they are assumed to follow the disease severity distribution as observed in the usual care arm at the end of cycle 1	This assumption is made because there are no data on seizure outcomes following withdrawal of Epidyolex.
The distribution of patients in the different health states at the end of cycle 1 in the comparator arm was applied for the duration of the analysis (i.e. without re-transitioning): i.e., patients were assumed to remain in their final health state at the end of cycle 1 for the rest of the time horizon.	This was done because there are no longitudinal natural history data available in these very rare conditions to estimate transitions beyond 3 months on usual care. Therefore, this 'snapshot' of health states in the placebo arm at the end of the GWPCARE trials represents the best data available to predict the natural history of disease progression among patients not treated with Epidyolex.
Clinical effectiveness	
In the model, patients experiencing seizures were assumed to be at risk of death from SUDEP and non-SUDEP causes (such as status epilepticus, drowning and asphyxia). It was assumed that the risk of SUDEP and non-SUDEP were the same for all health states where patients continue to experience seizures, and a lower risk was assumed only for the seizure-free health state (as a scenario analysis).	Conservative assumption.
It has been assumed that AEs occur during cycles 1-9. In our analyses, only the costs associated with managing AEs were considered. In addition to the management costs, disutilities associated with SAEs were also considered in the	AEs generally occur within the first few months following treatment initiation. Once a patient is stable on Epidyolex or any of the conventional AEDs, the incidence of AEs is expected to be very low.

Tabel 29: modelassumpties voor de LGS populatie

Assumption	Justification
model and were assumed to affect patients only for a short period of time (i.e. one cycle).	
We have assumed a 0.5% discontinuation rate for the seizure-free health state from cycle 10 onwards ('long-term') as a conservative estimate.	Having no discontinuations in patients who are seizure-free in the long term is unlikely to be fully representative of a real-world clinical setting. Therefore a 0.5% discontinuation rate per long-term cycle has been assumed, reflecting that long-term persistence on any treatment is unlikely to be 100% in a chronic condition. This has been validated by a Dutch clinical expert.
We have assumed that patients under the age of 18 do not work, and that all patients with LGS are unable to work.	This assumption is made to reflect current practice in the Netherlands.
We have assumed that all patients in the model are dead once they reach the age of 100.	Common modelling practice.

Abbreviations: AE, adverse events; AED, anti-epileptic drugs; CEA, cost-effectiveness analysis; EQ-5D, EuroQol-5 Dimensions; LGS, Lennox-Gastaut syndrome; SAEs, serious adverse events; SG, standard gamble; SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy; TTO, time-trade-off.

2.9 Validatie

2.9.1 Validatie van het conceptuele model

Het conceptuele model is voorgelegd aan vier Nederlands klinisch experts.^[24] Over het algemeen konden zij zich vinden in de modelstructuur. De drempelwaarden voor het aantal epileptische aanvallen konden zij zich ook vinden. Één klinisch expert gaf aan dat er beter uit gegaan kon worden van myoklonische epileptische aanvallen in plaats van atonische aanvallen bij LGS. De registratiehouder geeft aan voor het huidige dossier nogmaals het versimpelde model te hebben gevalideerd bij een klinisch expert. Het Zorginstituut merkt op dat de notulen van de klinisch expert meeting summier zijn beschreven, wat een optimale beoordeling door het Zorginstituut bemoeilijkt.^[3]

2.9.2 Validatie van de input data

Klinisch experts hebben voornamelijk de gebruikte input parameters bekeken voor wat betreft zorggebruik.^[24] Hierbij ging het om het aantal uur informele zorg door familieleden of professionals, het aantal bezoeken aan de verpleegkundige, het aantal opnames in het ziekenhuis, en het aantal dagen dat patiënten spenderen in de intensive care afdeling in relatie tot een non-SUDEP overlijden. Op basis van expert opinie heeft de registratiehouder de input parameters voor het aantal bezoeken aan de verpleegkundige naar beneden bijgesteld. Het aantal ziekenhuisopnames en het aantal dagen dat patiënten spenderen in de intensive care afdeling in relatie tot een non-SUDEP overlijden zijn naar boven bijgesteld.

2.9.3 Technische validatie

Technische validatie van het model heeft plaatsgevonden op het gebied van input parameters en de resultaten. Hierbij werd gekeken of de input parameters overeenkwamen met studie data, gepubliceerde literatuur en expert opinie. Wat betreft de resultaten werd er gekeken of deze overeenkwamen met de praktijk. De resultaten lijken niet te zijn voorgelegd aan klinisch experts. De registratiehouder

heeft op verzoek van het Zorginstituut het model technisch laten valideren door een academisch instituut.^[27] Over het algemeen geeft het instituut aan dat het model in orde is en het niet resulteerde in abnormale waarden. In lijn met de commentaren van het Zorginstituut geeft het instituut aan:

- Er vindt een langdurige extrapolatie plaats van de lange termijn effectiviteit van cannabidiol. Dit is mogelijk een te vereenvoudigd beeld is van het werkelijke ziektebeeld over de lange termijn.
- Er is gebruik gemaakt van een vignette studie. Dit zou kunnen leiden tot een vertekening van de resultaten. Echter, hoe groot deze vertekening is blijft onduidelijk.

Naast deze limitaties benoemt het instituut een grote tekortkoming die aandacht behoeft, namelijk dat er geen onderscheid wordt gemaakt in leeftijd voor het aantal epileptische aanvallen en het aantal aanvalvrije dagen op baseline. Dit zou wel het geval moeten zijn.

2.9.4 *Output validatie*

De resultaten van het model zijn volgens de registratiehouder voorgelegd aan een klinisch expert. Het Zorginstituut heeft dit niet kunnen valideren omdat dit niet lijkt beschreven in de eerdere en de meest recente notulen van de expert meeting.^[24, 3] Wel heeft de registratiehouder het model vergeleken met een ander model uit de literatuur.^[1]

2.10 **Gevoeligheids- en scenarioanalyses**

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.10.1 *Univariate gevoeligheidsanalyses*

De registratiehouder heeft een deterministische gevoeligheidsanalyse (DSA) uitgevoerd. Wanneer de standaard fout niet bekend was, werd er aangenomen dat de standaard fout 20% van het gemiddelde was. In tabellen B1 (DS) en B2 (LGS) in bijlage 7.4 worden de gevarieerde parameters in de DSA weergegeven. Het Zorginstituut merkt op dat voor bv. gewicht de gemiddelde waarden in de base-case wel zijn veranderd, maar dat de onder- en bovenwaarden gelijk zijn gebleven aan de waarden uit het vorig ingediende dossier waarin de gemiddelden in de base-case anders waren. Dit suggereert dat de DSA mogelijk niet correct is uitgevoerd voor een aantal variabelen specifiek voor DS. Voor LGS lijkt dit wel goed te zijn gegaan, de gemiddelde waarden in base-case zijn veranderd alsook de bijbehorende onder- en bovenwaarden.

2.10.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

De registratiehouder heeft een PSA uitgevoerd met 10.000 simulaties. De grootte van het cohort, tijdshorizon, discontering en de stopregel zijn niet gevarieerd in de PSA. De gevarieerde parameters worden weergegeven in tabellen B1 (DS) en B2 (LGS) bijlage 7.4.

2.10.3 *Scenarioanalyses*

De scenarioanalyses die zijn uitgevoerd door de registratiehouder worden hieronder beschreven:

- 1 Aangepaste verdeling drempelwaarden van epileptische aanvallen: Ten opzichte van de base-case werd de verdeling van gezondheidstoestanden aangepast als volgt voor DS:

Overkoepelende gezondheidstoestanden (aantal epileptische aanvallen), berekend door het gemiddelde aantal aanvallen te verdubbelen:

- Aanvalvrij
- ≤ 25 aanvallen
- > 25 aanvallen

Sub-gezondheidstoestanden (aanvalvrije dagen), berekend door te kijken naar de base-case drempelwaarden met een vermindering van 20%:

- ≤ 15 dagen
- > 15 dagen

En als volgt voor LGS:

Overkoepelende gezondheidstoestanden (aantal epileptische aanvallen), berekend door te kijken naar patiënten met drie epileptische aanvallen in plaats van twee zoals in de base-case:

- Aanvalvrij
- ≤ 84 aanvallen
- > 84 aanvallen

Sub-gezondheidstoestanden (aanvalvrije dagen), berekend door te kijken naar de base-case drempelwaarden met een vermindering van 20%:

- ≤ 12 dagen
- > 12 dagen

- 2 Relatief behandel-effect (placebo effect): In de base-case werd voor de placebo arm het placebo effect alleen toegepast in de eerste cyclus op basis van de placebo arm uit de GWPCARE2 studie voor DS en op basis van de GWPCARE3 studie voor LGS. Na de eerste cyclus werd aangenomen dat dit placebo effect aanhield tot overlijden (beschreven als langdurige extrapolatie in 2.8.1). In dit scenario werd dit placebo effect alleen toegepast in de eerste cyclus van het model.
- 3 Variatie van de doelpopulatie: startleeftijd werd aangepast naar 2 jaar voor DS en LGS patiënten.
- 4 Gemiddeld gewicht: het gemiddelde gewicht van volwassenen werd gelijkgesteld aan het gemiddelde gewicht van 12 tot 17 jarigen.
- 5 Tijdshorizon: de tijdshorizon werd verkort naar 20 en 30 jaar.
- 6 Aantal verzorgenden: In de base-case werd aangenomen dat elke patiënt één verzorgende had. In dit scenario werd er aangenomen dat elke patiënt twee verzorgenden had.
- 7 Utiliteiten geassocieerd met DS/LGS: In het model voor DS werden utiliteiten toegepast van LGS en vice versa. De registratiehouder levert geen onderbouwing voor deze scenarioanalyse.
- 8 Disutiliteiten geassocieerd met niet-convulsieve epileptische aanvallen: In de base-case werden disutiliteiten geassocieerd met niet-convulsieve epileptische aanvallen niet meegenomen. In dit scenario werden ze als volgt meegenomen voor DS en LGS:

Tabel 30: disutiliteiten geassocieerd met niet-convulsieve epileptische aanvallen

DS		
Number of Seizures	Number of Days Without Seizures	
	≤ 18 days	> 18 days

Seizure-Free	0.000	0.000
≤ 12 seizures	0.000	-0.079
> 12 seizures	-0.122	-0.122
LGS		
Number of Seizures	Number of Days Without Seizures	
	≤ 15 days	> 15 days
Seizure-Free	0.000	0.000
≤ 55 seizures	-0.122	-0.122
> 55 seizures	-0.125	-0.125

- 9 10% lange termijn discontinuatie rate: In navolging van NICE heeft de registratiehouder een scenarioanalyse toegevoegd met een lange termijn discontinuatie rate van 10% (zie 2.8.1)
- 10 "Lag" discontinuatie: De registratiehouder heeft een scenario toegevoegd waarin patiënten die op het punt staan te stoppen met behandeling nog doorbehandeld worden voor 2 cycli, kosten voor behandeling met cannabidiol genereren maar geen behandelingseffect toegewezen krijgen.
- 11 Aanpassing van de disutiliteiten van bijwerkingen: de disutiliteiten geassocieerd met bijwerkingen worden in scenarioanalyses verdubbeld of verdrievoudigd.
- 12 Aanpassing van de kosten van bijwerkingen: de kosten geassocieerd met bijwerkingen worden in scenarioanalyses verdubbeld of verdrievoudigd.
- 13 Aantal cycli waarin disutiliteiten van bijwerkingen worden toegepast: In de base-case werden de disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen alleen toegepast in de eerste cyclus van het model. In dit scenario werd dit uitgebreid naar 9 cycli.
- 14 Mortaliteit: In de base-case werd aangenomen dat elke patiënt, ongeacht of deze werd behandeld met cannabidiol of met placebo, dezelfde kans op overlijden had. In dit scenario werd aangenomen dat patiënten met een hoger aantal epileptische aanvallen een hogere kans hebben op overlijden ten opzichte van patiënten met minder epileptische aanvallen. Dit werd toegepast op zowel SUDEP als non-SUDEP.
- 15 Toepassen van zorggebruik data uit de literatuur: Zorggebruik data uit de Canadese studie van Elliot et al.^[1] werd gebruikt in deze scenarioanalyse.
- 16 Hospitalisatie: In dit scenario werd aangenomen dat 50% van de patiënten werd opgenomen in een intensive care afdeling en 50% op een "normale" afdeling.
- 17 Aantal uren zorg per week: Het aantal uren informele zorg verschilde tussen informele zorg geleverd door familieleden of professionals per gezondheidstoestand in de base-case. In dit scenario werd aangenomen dat dit gelijk was in de gezondheidstoelstanden waarin epileptische aanvallen voorkwamen.
- 18 Percentage patiënten dat opgenomen wordt: in dit scenario werd dit percentage gelijkgesteld tussen patiënten zonder epileptische aanvallen en patiënten met het laagste aantal epileptische aanvallen.

Onderstaande scenarioanalyses zijn door het Zorginstituut zelf uitgevoerd:

- 19 Zorgperspectief: In dit scenario werden alleen zorgkosten meegenomen.
- 20 Inclusie van disutiliteiten van verzorgenden: In de base-case werden deze disutiliteiten niet meegenomen.
- 21 Gebruik van VAS in plaats van TTO: Om kwaliteit van leven te waarderen werd

- in de base-case de TTO benadering gebruikt. In dit scenario werd de VAS benadering gebruikt.
- 22 Doserings: In de base-case werd op verzoek van het Zorginstituut een dosering van 20 mg/kg per dag gehanteerd. De registratiehouder werd ook verzocht de 12 mg/kg per dag in lijn met de budgetimpactanalyse te hanteren in een scenarioanalyse.
- 23 Extrapolatie: In de cannabidiol arm werd er aangenomen dat na cyclus 9 patiënten in hun laatste gezondheidstoestand verblijven totdat ze stoppen met cannabidiol of overlijden. Dit betreft een langdurige extrapolatie van het effect van cannabidiol. Dit lijkt niet realistisch, gezien de grote wisselingen tussen gezondheidstoestand in de cycli hiervoor. Daardoor is het niet aannemelijk dat patiënten voor de rest van hun leven aanvalsvrij blijven. Dit is een kritiekpunt wat ook door de National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), de Ierse evenknie van het Zorginstituut, werd gemaakt. De NCPE heeft tijdens de beoordeling van cannabidiol de transitiekansen aangepast in het model zodat na de 9^e cyclus patiënten nog steeds kunnen wisselen van gezondheidstoestand.^[5, 6] Hiervoor doet de NCPE de aanname dat de transitiekansen na de 9^e cyclus gelijk zijn aan het gemiddelde van de transitiekansen van cyclus 1 tot en met 9. In de placeboarm werden de transitiekansen na de eerste cyclus niet aangepast door een gebrek aan data. In navolging van de NCPE, heeft het Zorginstituut de transitiekansen in het huidige aangeleverde model op dezelfde manier aangepast.

De registratiehouder heeft een scenarioanalyse achterwege gelaten die in het eerder ingediende dossier wel gepresenteerd werd. Het gaat hierbij om:

- Doorlopende transitie tussen gezondheidstoestanden werd gehanteerd: In de base-case werd aangenomen dat na cyclus 9, patiënten bleven in hun laatste gezondheidstoestand. In dit scenario werd er aangenomen dat ook na cyclus 9 patiënten konden veranderen van gezondheidstoestand.

2.10.4 Value Of Information (VOI) analyse

De registratiehouder heeft geen VOI analyse aangeleverd.

Discussie validatie en gevoeligheidsanalyses:

- Het Zorginstituut merkt op dat de notulen van de klinisch expert meetings summier zijn beschreven. Daarnaast lijkt het erop dat de resultaten van het model niet voorgelegd zijn aan klinisch experts.^[24, 3]
- De DSA voor een aantal parameters (bv. gewicht) voor DS lijkt niet correct te zijn uitgevoerd. De gemiddelden zijn bijgewerkt naar de nieuwe modelstructuur en het gebruik van gepoolde data uit de GWPCARE1 en GWPCARE 2 studies, maar de onder- en bovenwaarde rondom het (gestegen) gemiddelde gewicht zijn hetzelfde gebleven als in het eerder ingediende dossier. Voor LGS lijkt dit wel correct te zijn uitgevoerd. Ook in het model zijn de onder- en bovenwaarden rondom de bijgewerkte gemiddelde gewichten niet aangepast.
- De registratiehouder heeft een scenarioanalyse achterwege gelaten die in het eerder ingediende dossier wel gepresenteerd werd. Het gaat hierbij om:
 - o Doorlopende transitie tussen gezondheidstoestanden werd gehanteerd: In de base-case werd aangenomen dat na cyclus 9, patiënten bleven in hun laatste gezondheidstoestand. In dit scenario werd er aangenomen dat ook na cyclus 9 patiënten konden veranderen van gezondheidstoestand.

2.11 Literatuurstudie

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van Medline, Embase en Cochrane op 24 augustus 2019. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder dit literatuuronderzoek bijgewerkt naar 21 december 2021. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. De registratiehouder concludeert verschillende studies te hebben geïdentificeerd. Een samenvatting van alle geïdentificeerde studies is te vinden in de referentielijst.^[28] De studies die door een eenvoudige search uitgevoerd door het Zorginstituut werden gevonden zijn onderdeel van dit bijgewerkte literatuuronderzoek: Elliot et al.^[1], Neuberger et al.^[29] en Wijnen et al.^[30]. Twee van deze studies concluderen dat cannabidiol kosteneffectief is ten opzichte van placebo voor DS en/of LGS. Deze twee studies betreffen het gebruik van cannabidiol in Canada en het Verenigd Koninkrijk.^[1, 30] De derde studie concludeerde dat cannabidiol niet kosteneffectief was, en presenteerde een extreem hoge ICER van ong. €450.000 per QALY.^[29]

Alhoewel bovenstaande studies toepasbaar zijn op dit rapport, zijn er wel een aantal andere aannames gemaakt die mogelijk het verschil kunnen verklaren tussen resultaten van het model onder evaluatie en die van de studies. De modelstructuur in de studies van Elliot et al.^[1] en Neuberger et al.^[29] neemt een andere vorm aan. In het model van Neuberger et al.^[29] wordt ook de impact op de kwaliteit van leven van verzorgenden niet meegenomen. Het meest vergelijkbare model is het model uit Wijnen et al.^[30]. In dit model komt men uit op een positieve ICER, in lijn met de resultaten van de base-case in dit rapport met het aangepaste model en dosering. De studie van Wijnen et al.^[30] omvat een kritische evaluatie (Evidence Review Group) van het ingediende model bij NICE.

De registratiehouder vergelijkt het eigen ontwikkeld model met het farmaco-economisch model van Elliot et al.^[1] De resultaten van dit rapport en het model van Elliot et al.^[1] zijn relatief in lijn met elkaar. Echter, in hoeverre deze Canadese studie generaliseerbaar is naar de Nederlandse situatie blijft onzeker.

In tabel 31 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de studie die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag (pivotal studie).

Tabel 31: Studies gebruikt voor het farmaco-economisch model

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
GWPCARE-1B, Devinsky, 2017 ^[8]	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, fase-3 studie 18 weken follow-up	Totaal: N=120 waarvan Placebo: N=59 CBD 20: N=61 CLB-gebruikers: N=78 <u>Placebo: N=38</u> <u>CBD 20: N=40</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Patiënten met DS - 2-18 jaar - Gebruiken ≥1 AED - Ervaren onvoldoende aanvalscntrole op huidige behandelregime - Minstens 4 convulsies per week gedurende baselineperiode - Alle medicatie en non-farmacologische behandelingen moesten stabiel zijn gedurende 4 weken voor de screening en tijdens de studie 	Cannabidiol 20 mg/kg/dag of placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Afname in frequentie van valaanvallen (% tov baseline) - Aantal patiënten wat een afname van ≥50% tov de uitgangswaarde in valaanvallen ervaart - Afname in frequentie van alle aanvallen (% tov baseline) - Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/C-GIC score)
GWPCARE-2 Miller, 2020 ^[10]	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, fase-3 studie 18 weken follow-up	Totaal: N=199 waarvan Placebo: N=65 CBD 10: N=66 CBD 20: N=67 CLB-gebruikers: N=126 <u>Placebo: N=41</u> <u>CBD 10: N=45</u> CBD 20: N=40	<ul style="list-style-type: none"> - Patiënten met DS - 2-18 jaar - Gebruiken ≥1 AED - Ervaren onvoldoende aanvalscntrole op huidige behandelregime - Minstens 4 convulsies per week gedurende baselineperiode - Alle medicatie en non-farmacologische behandelingen moesten stabiel zijn gedurende 4 weken voor de screening en tijdens de studie 	Cannabidiol 10 of 20 mg/kg/dag of placebo	<ul style="list-style-type: none"> - Afname in frequentie van valaanvallen (% tov baseline) - Aantal patiënten wat een afname van ≥50% tov de uitgangswaarde in valaanvallen ervaart - Afname in frequentie van alle aanvallen (% tov baseline) - Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/C-GIC score)

<p>GWPCARE-3 Devinsky, 2018 ^[9]</p>	<p>Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, fase-3 studie</p> <p>18 weken follow-up</p>	<p>Totaal: N=225 waarvan Placebo: N=76 CBD 10: N=73 CBD 20: N=76</p> <p>CLB-gebruikers: N=110 <u>Placebo: N=37</u> <u>CBD 10: N=37</u> CBD 20: N=36</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patiënten met LGS - 2-55 jaar - Gebruiken 1-4 AEDs - Minstens 2 valaanvallen per week gedurende baselineperiode - Alle medicatie en non-farmacologische behandelingen moesten stabiel zijn gedurende 4 weken voor de screening en tijdens de studie - Gedocumenteerd falen op ≥2 AEDs 	<p>Cannabidiol 10 of 20 mg/kg/dag of placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Afname in frequentie van convulsies (% tov baseline) - Aantal patiënten wat een afname van ≥50% tov de uitgangswaarde in convulsies ervaart - Afname in frequentie van alle aanvallen (% tov baseline) - Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/C-GIC score)
<p>GWPCARE-4 Thiele, 2018 ^[11]</p>	<p>Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, fase-3 studie</p> <p>18 weken follow-up</p>	<p>Totaal: N=171 Waarvan Placebo: N=85 CBD 20: N=86</p> <p>CLB-gebruikers: N=84 <u>Placebo: N=42</u> <u>CBD 20: N=42</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patiënten met LGS - 2-55 jaar - Gebruiken 1-4 AEDs - Minstens 2 valaanvallen per week gedurende baselineperiode - Alle medicatie en non-farmacologische behandelingen moesten stabiel zijn gedurende 4 weken voor de screening en tijdens de studie - Gedocumenteerd falen op ≥2 AEDs 	<p>Cannabidiol 20 mg/kg/dag of placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Afname in frequentie van convulsies (% tov baseline) - Aantal patiënten wat een afname van ≥50% tov de uitgangswaarde in convulsies ervaart - Afname in frequentie van alle aanvallen (% tov baseline) - Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/C-GIC score)
<p>GWPCARE-5, Patel, 2021 ^[12] Scheffer, 2021 ^[13]</p>	<p>Open-label, extensie studie</p> <p>Tot 3 jaar follow-up</p>	<p>Totaal met LGS: N=366 Waarvan CLB-gebruikers: N=199</p> <p>Totaal met DS: N=315 Waarvan CLB-gebruikers N=195</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patiënten uit de GWPCARE-1 t/m -4 studies 	<p>Cannabidiol tot maximaal 30 mg/kg/dag; Standaarddosis 20 mg/kg/dag</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Veiligheid/verdraagbaarheid - Afname in frequentie van valaanvallen/convulsies (% tov baseline) - Aantal patiënten wat een afname van ≥50% tov de uitgangswaarde in valaanvallen/convulsies ervaart - Afname in frequentie van alle aanvallen (% tov baseline) - Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/C-GIC score)

3 Resultaten farmaco-economische evaluatie voor DS

3.1 Ziektebelasting

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektebelasting (Tabel 32) voor de huidige patiëntgroep. De ziektebelasting is berekend met de proportional shortfall methode. Omdat de ziektebelasting tussen de 0,71 en 1,0 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 32: Berekening ziektebelasting van adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastaut syndroom of het syndroom van Dravet in combinatie met clobazam

Resterende QALYs met standaard behandeling	10,42
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	72,35
Absoluut QALY verlies (fair innings)	61,93
Proportional shortfall	0,86

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met cannabidiol in combinatie met clobazam resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling (zie tabel 33).

Tabel 33: Incrementele effecten van behandeling met cannabidiol versus placebo, discontering 1,5%

	Cannabidiol i.c.m. clobazam	Placebo i.c.m. standaard-behandeling	Incrementeel
Discontering 1,5%			
Gewonnen levensjaren (LYG)	28,70	28,70	0
QALYs	15,81	14,944	0,87
Geen discontering			
Gewonnen levensjaren (LYG)	42,02	42,02	0
QALYs	22,99	21,89	1,11

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met cannabidiol in combinatie met clobazam resulteert in €32.640 meer kosten (verdisconteerd) ten opzichte van placebo. Zie tabel 34 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. Het Zorginstituut merkt op dat de meerkosten van cannabidiol ten opzichte van placebo vooral wordt gedreven door hogere behandelkosten. Bovendien lijken de kosten als gevolg van bijwerkingen erg laag. Hierin neemt de registratiehouder alleen kosten mee wanneer een bijwerking leidt tot een bezoek aan een gespecialiseerd verpleegkundige.

Tabel 34: Incrementele en totale kosten

Cost categories	Discount rate 4%
-----------------	------------------

	Epidyolex	Usual care	Difference
Treatment cost	€ 263.732	€ 123.028	€ 140.703
Health state cost	€ 775.746	€ 814.604	-€ 38.857
Adverse event cost	€ 189	€ 99	€ 90
Societal cost	€ 1.239.264	€ 1.308.560	-€ 69.296
Total cost	€ 2.278.931	€ 2.246.291	€ 32.640
Cost categories			
	Undiscounted		
	Epidyolex	Usual care	Difference
Treatment cost	€ 527.370	€ 302.147	€ 225.222
Health state cost	€ 2.249.526	€ 2.334.301	-€ 84.775
Adverse event cost	€ 193	€ 102	€ 91
Societal cost	€ 2.065.870	€ 2.166.857	-€ 100.986
Total cost	€ 4.842.958	€ 4.803.406	€ 39.552

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert positieve incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs) ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling (zie tabel 35). Voor LYG kan dit niet worden uitgedrukt in een ICER (geen incrementele winst in LYG, delen door nul is niet mogelijk). Voor QALYs kan de ICER wel worden uitgedrukt. De ICER van cannabidiol in combinatie met clobazam is €37.584 per QALY ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling. Dit betekent dat een winst van 1 QALY gepaard gaat met een investering van €37.584 in de interventiegroep vergeleken met de controle groep.

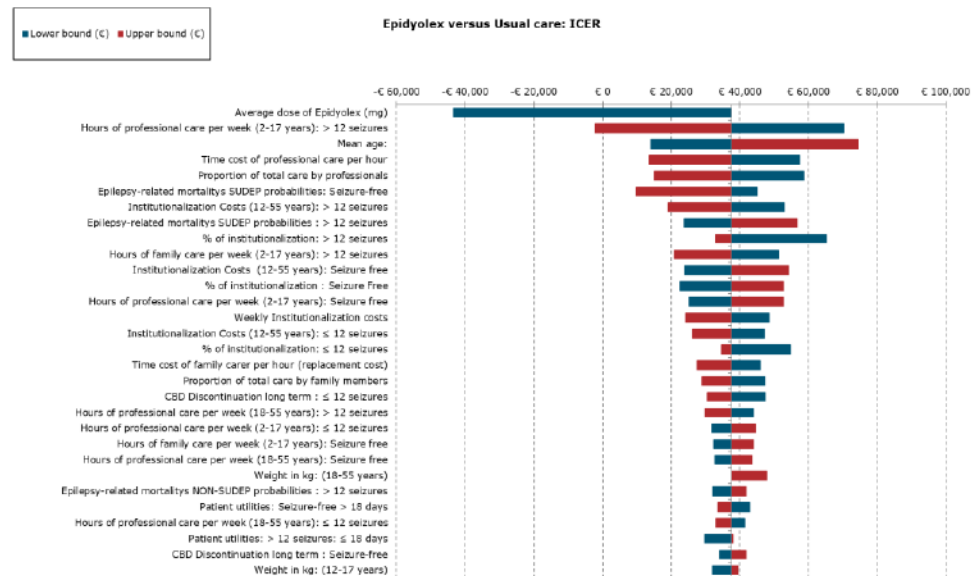
Tabel 35: Incrementele kosteneffectiviteit van cannabidiol in combinatie met clobazam versus placebo in combinatie met standaardbehandeling

Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€37.584/QALY
---	--------------

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Figuur 2 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Het model is vooral gevoelig voor de gemiddelde dosering van cannabidiol, het aantal uren professionele zorg in de <12 epileptische aanvallen gezondheidstoestand, de gemiddelde leeftijd, de tijdskosten voor professionele hulp per uur en de proportie zorg geleverd door professionals.

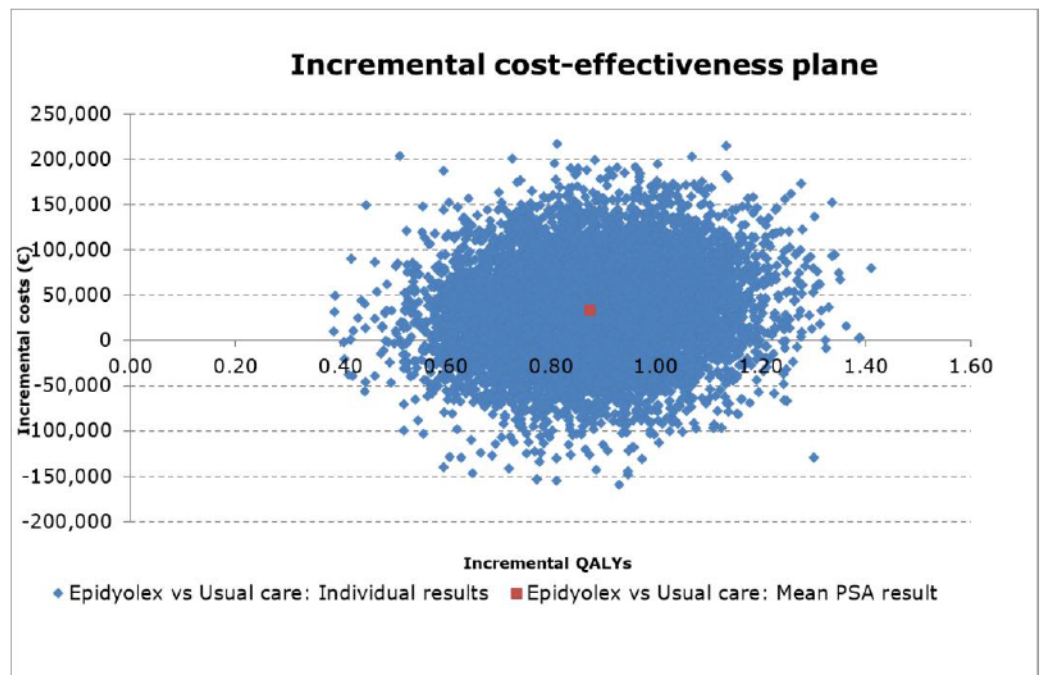


CBD, Cannabidiol; ICU, Intensive care unit; kg; kilograms; non-SUDEP, Non-sudden unexpected death in epilepsy.

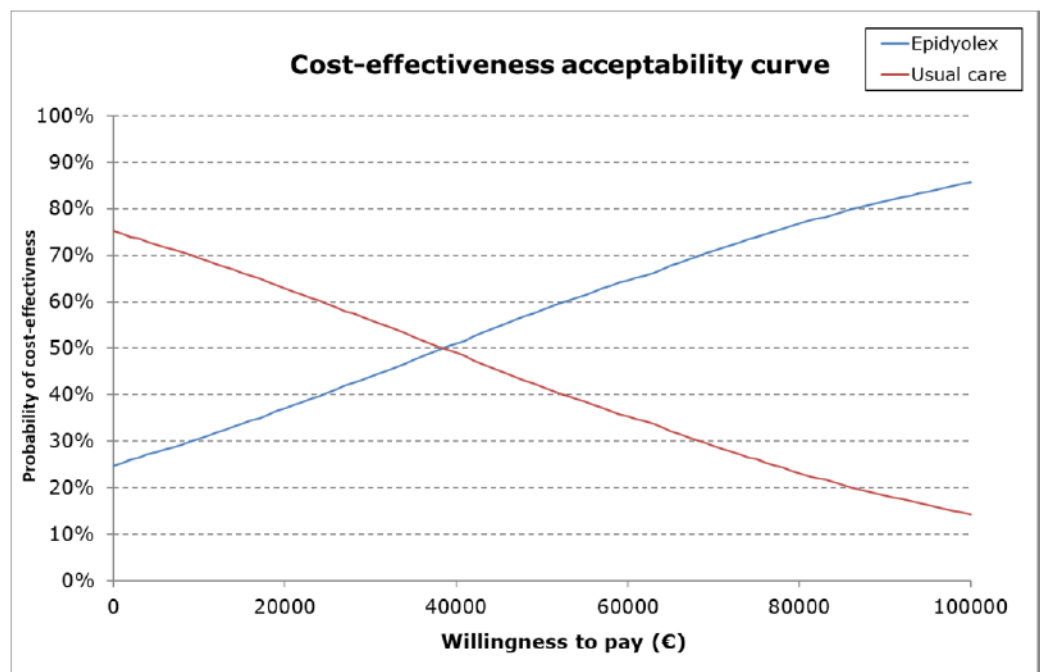
Figuur 2: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Figuur 3 en 4 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling weer. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is de kans dat cannabidiol in combinatie met clobazam kosteneffectief is ongeveer 76,85%. De gerapporteerde probabilistische ICER is €38.740 per QALY. In de CE-plane kan er worden geobserveerd dat ongeveer 75% van de puntenwolk zich bevindt boven de x-as (noordoost kwadrant) en 25% eronder (zuidoost kwadrant). Bij een betalingsbereidheid van €0 per QALY, is er dus een aanzienlijke kans dat het geneesmiddel niet kosteneffectief is.



Figuur 3: Incrementele kosten en effecten van cannabidiol in combinatie met clobazam ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling: PSA met 10.000 simulaties.



Figuur 4: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen cannabidiol in combinatie met clobazam en placebo in combinatie met standaardbehandeling (gebaseerd op PSA met 10.000 simulaties).

3.5.3

Scenarioanalyses

In tabel 36 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Bijna alle uitgevoerde scenarioanalyses laten dezelfde resultaten zien als de base-case. Uitzonderingen hierop zijn:

- Het zorgperspectief zorgt voor een enorme stijging van de ICER boven de referentiewaarde.
- Een minder sterke assumptie voor wat betreft extrapolatie van het behandelingseffect van cannabidiol zorgt voor een stijging van de ICER boven de referentiewaarde.
- Een andere verdeling van de drempelwaarden in de gezondheidstoestanden zorgt voor een stijging van de ICER.
- Relatief behandelingseffect.
- Doelpopulatie.
- Dosering omlaag naar 12 mg/kg per dag.

Bij de laatste drie genoemde scenarioanalyses draait de richting van de ICER om, en vindt er een kostenbesparing plaats om een winst in QALYs te bewerkstelligen ten opzichte van de base-case waarbij een QALY winst een investering benodigd.

Tabel 36: Door de registratiehouder uitgevoerde scenarioanalyses

Scenario	ICER (€/QALY)
Base case	37.584
Alternative seizure thresholds	58.848
Relative treatment effect: "No maintain"	Dominating
Target population: Starting age of 2	Dominating
Mean weight of adults assumed the same as the 12-17 years age group	45.471
Time horizon: 20 years	51.552
Time horizon: 30 years	44.575
Number of caregivers: 2	16.699
Utilities associated with non-convulsive seizures included	29.196
Mortality RR: 0.71	44.441
Varying the proportion for ICU admissions within hospitalisations: 50% in general ward vs ICU	33.357
10% long-term discontinuation rate applied to seizure health states	17.477
Lag discontinuation applied for six months	47.551
Varying the AE disutilities: Doubling	37.644
Varying the AE disutilities: Tripling	37.705
Varying the AE costs: Doubling	37.687
Varying the AE costs: Tripling	37.791
Number of cycles for which AE disutilities are applied: 9 cycles	37.829
Utility source: LGS utilities (TTO values)	23.916
Apply resource use estimates from the literature	42.762
Apply same hours of care for seizure health states	48.899
Apply same percentage of patients institutionalised for seizure-free and least severe seizure health states	49.485
Healthcare perspective	117.377
Inclusion of caregiver disutility	16.699
Using the visual analogue scale in the vignette study	38.289
Using the same dosing as in the budgetimpact analysis (12 mg/kg per day)	Dominating
Other assumption regarding extrapolation: patients can transition between health states after the 9 th cycle	109.769

AE, adverse event; ICU, intensive care unit; Kg, kilograms; LGS, Lennox-Gastaut syndrome; RR, risk ratio; TTO, time trade off.

4 Resultaten farmaco-economische evaluatie voor LGS

4.1 Ziektebelasting

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektebelasting (tabel 37) voor de huidige patiëntgroep. De ziektebelasting is berekend met de proportional shortfall methode. Omdat de ziektebelasting tussen de 0,71 en 1,0 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 37: Berekening ziektebelasting van adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastaut syndroom of het syndroom van Dravet in combinatie met clobazam.

Resterende QALYs met standaard behandeling	4,20
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	70,44
Absoluut QALY verlies (fair innings)	66,24
Proportional shortfall	0,94

4.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met cannabidiol in combinatie met clobazam resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling (zie tabel 38).

Tabel 38: Incrementele effecten van behandeling met cannabidiol versus placebo, discontering 1,5%

	Cannabidiol i.c.m. clobazam	Placebo i.c.m. standaard-behandeling	Incrementeel
Discontering 1,5%			
Gewonnen levensjaren (LYG)	28,51	28,51	0
QALYs	6,75	5,43	1,32
Geen discontering			
Gewonnen levensjaren (LYG)	41,52	41,52	0
QALYs	9,50	7,92	1,58

4.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met cannabidiol in combinatie met clobazam resulteert in €93.032 meer kosten (verdisconteerd) ten opzichte van placebo. Zie tabel 39 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. Het Zorginstituut merkt op dat de meerkosten van cannabidiol ten opzichte van placebo vooral wordt gedreven door hogere behandelkosten. Bovendien lijken de kosten als gevolg van bijwerkingen erg laag. Hierin neemt de registratiehouder alleen kosten mee wanneer een bijwerking leidt tot een bezoek aan een gespecialiseerd verpleegkundige.

Tabel 39: Incrementele en totale kosten

Cost categories	Discount rate 4%		
	Epidyolex	Usual care	Difference
Treatment cost	€ 208.711	€ 46.977	€ 161.735
Health state cost	€ 940.102	€ 963.403	-€ 23.301
Adverse event cost	€ 110	€ 45	€ 65
Societal cost	€ 1.281.646	€ 1.327.113	-€ 45.467
Total cost	€ 2.430.569	€ 2.337.538	€ 93.032
Cost categories	Undiscounted		
	Epidyolex	Usual care	Difference
Treatment cost	€ 335.990	€ 113.266	€ 222.724
Health state cost	€ 2.485.410	€ 2.531.114	-€ 45.704
Adverse event cost	€ 112	€ 46	€ 67
Societal cost	€ 2.190.613	€ 2.252.515	-€ 61.901
Total cost	€ 5.012.125	€ 4.896.940	€ 115.185

4.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs) ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling (zie tabel 40). Voor LYG kan dit niet worden uitgedrukt in een ICER (geen incrementele winst in LYG, delen door nul is niet mogelijk). Voor QALYs kan de ICER wel worden uitgedrukt. De ICER van cannabidiol in combinatie met clobazam is €70.561 per QALY ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling. Dit betekent dat een winst van 1 QALY gepaard gaat met een investering van €70.561 in de interventiegroep vergeleken met de controle groep.

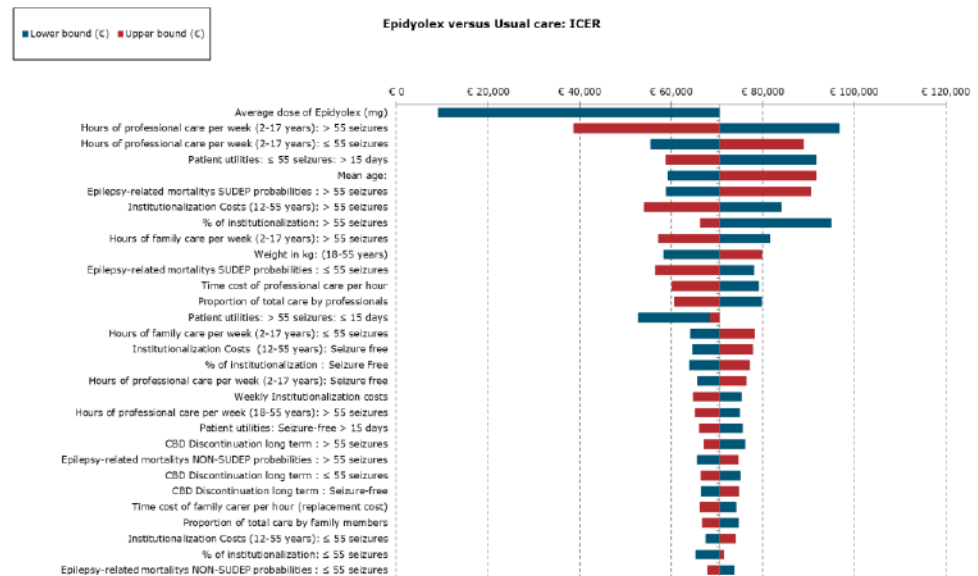
Tabel 40: Incrementele kosteneffectiviteit van cannabidiol in combinatie met clobazam versus placebo in combinatie met standaardbehandeling

Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€70.561/QALY
---	--------------

4.5 Gevoeligheidsanalyses

4.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Figuur 5 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Het model is vooral gevoelig voor de gemiddelde dosering van cannabidiol, het aantal uren professionele zorg in de ≤55 en de >55 epileptische aanvallen gezondheidstoestanden, de utiliteiten van patiënten in de ≤55 epileptische gezondheidstoestanden met meer dan 15 aanvalvrije dagen en de gemiddelde leeftijd van de populatie.

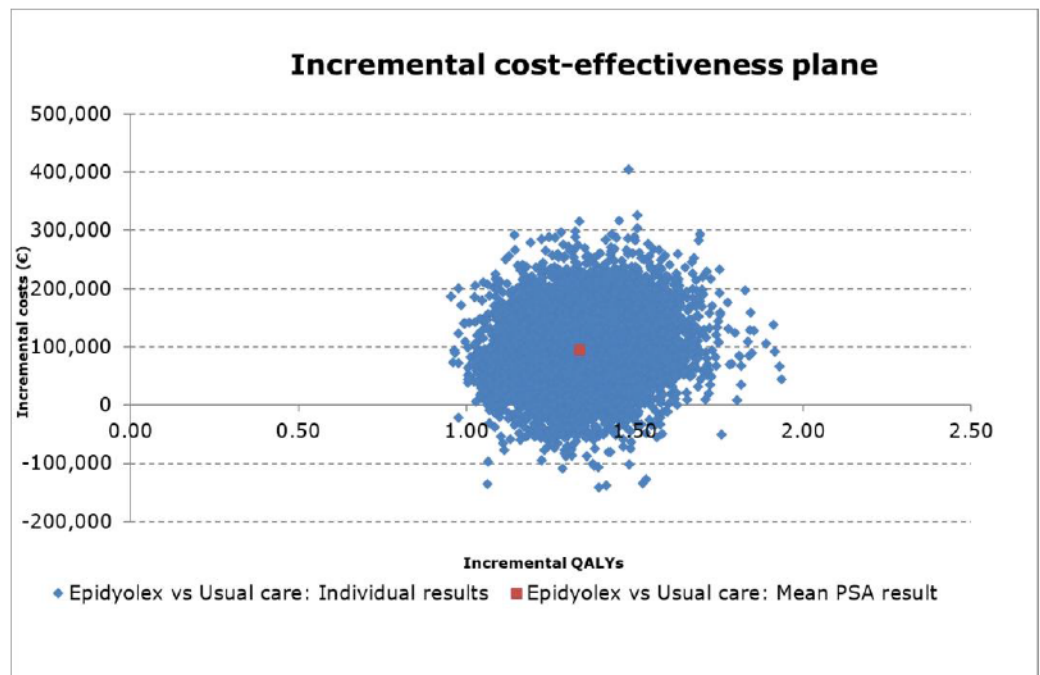


CBD, Cannabidiol; ICU, Intensive care unit; kg; kilograms; non-SUDEP, Non-sudden unexpected death in epilepsy.

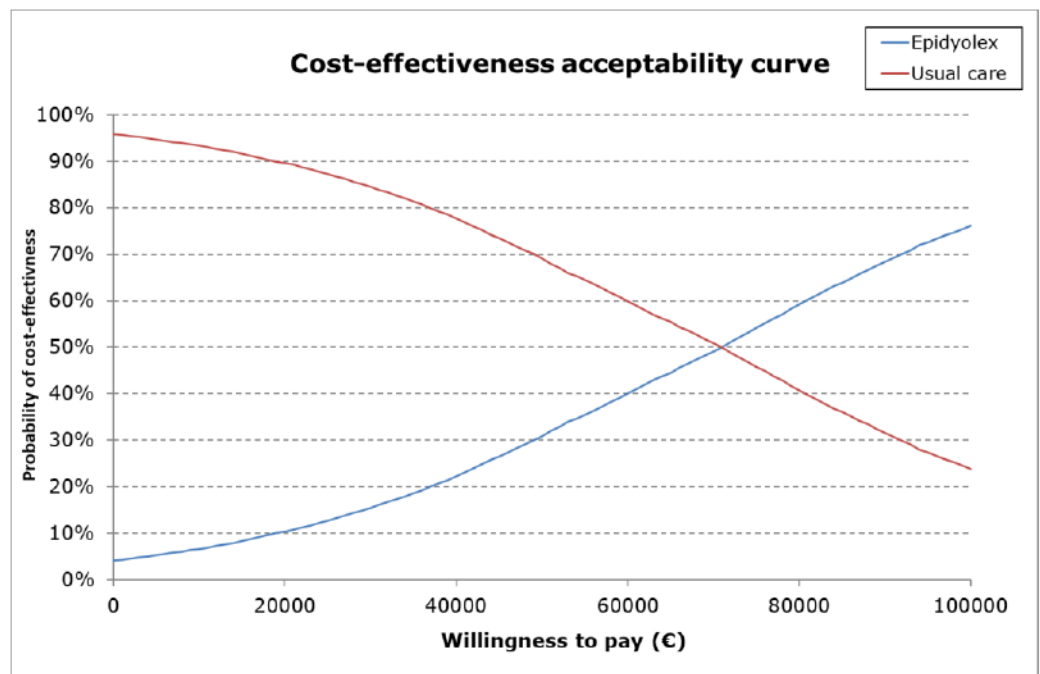
Figuur 5: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

4.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Figuur 6 en 7 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling weer. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is de kans dat cannabidiol in combinatie met clobazam kosteneffectief is ongeveer 59.34%. De gerapporteerde probabilistische ICER is €71.124 per QALY. In de CE-plane kan er worden geobserveerd dat ongeveer 95% van de puntenwolk zich bevindt boven de x-as (noordoost kwadrant) en 5% eronder (zuidoost kwadrant). Bij een betalingsbereidheid van €0 per QALY, is er dus een erg grote kans dat het geneesmiddel niet kosteneffectief is.



Figuur 6: Incrementele kosten en effecten van cannabidiol in combinatie met clobazam ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling: PSA met 10.000 simulaties.



Figuur 7: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen cannabidiol in combinatie met clobazam en placebo in combinatie met standaardbehandeling (gebaseerd op PSA met 10.000 simulaties).

4.5.3

Scenarioanalyses

In tabel 41 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Bijna alle uitgevoerde scenarioanalyses laten dezelfde resultaten zien als de base-case. Uitzonderingen hierop zijn:

- Het gebruik van de VAS in tegenstelling tot de TTO methode in de vignette

- studie zorgt voor een grote stijging van de ICER boven de referentiewaarde.
- Het zorgperspectief zorgt voor een aanzienlijke stijging van de ICER boven de referentiewaarde.
 - Een andere verdeling van de drempelwaarden in de gezondheidstoestanden zorgt voor een stijging van de ICER boven de referentiewaarde.
 - Een minder sterke assumptie voor wat betreft extrapolatie van het behandel-effect van cannabidiol zorgt voor een stijging van de ICER boven de referentiewaarde.
 - Het verdubbelen van het aantal verzorgenden zorgt voor een daling van ICER.
 - Het meenemen van disutiliteiten voor verzorgenden zorgt voor een aanzienlijke daling van de ICER.
 - Het verlagen van de dosering naar 12 mg/kg per dag zorgt voor een daling van de ICER.

Tabel 41: Door de registratiehouder uitgevoerde scenarioanalyses

Scenario	ICER (€/QALY)
Base case	70.561
Alternative seizure thresholds	95.986
Relative treatment effect: "No maintain"	50.015
Target population: Starting age of 2	49.287
Time horizon: 20 years	84.265
Time horizon: 30 years	77.768
Number of caregivers: 2	27.158
Utilities associated with non-drop seizures included	63.299
Mortality RR: 0.71	71.961
Varying the proportion for ICU admissions within hospitalisations: 50% in general ward vs ICU	69.218
10% long-term discontinuation rate applied to seizure health states	53.408
Lag discontinuation applied for six months	78.753
Varying the AE disutilities: Doubling	70.582
Varying the AE disutilities: Tripling	70.603
Varying the AE costs: Doubling	70.611
Varying the AE costs: Tripling	70.660
Number of cycles for which AE disutilities are applied: 9 cycles	70.659
Utility source: DS utilities (TTO values)	78.353
Apply resource use estimates from the literature	71.710
Apply same hours of care for seizure health states	78.533
Apply same percentage of patients institutionalised for seizure-free and least severe seizure health states	66.907
Healthcare perspective	105.046
Inclusion of caregiver disutility	27.158
Using the visual analogue scale in the vignette study	131.822
Using the same dosing as in the budgetimpact analysis (12 mg/kg per day)	21.493
Other assumption regarding extrapolation: patients can transition between health states after the 9 th cycle	108.877

AE, adverse event; DS, Dravet syndrome; ICU, intensive care unit; Kg, kilograms; RR, risk ratio; TTO, time trade off.

5 Discussie en Conclusies

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten:

- Het Zorginstituut merkt op dat de manier waarop validatie van het versimpelde farmaco-economische model heeft plaatsgevonden ondermaats is. Het model is namelijk door een enkele klinisch expert gevalideerd in plaats van door meerdere onafhankelijke experts. Daarnaast zijn de notulen van deze meeting erg summier beschreven wat een optimale beoordeling door het Zorginstituut bemoeilijkt. De registratiehouder heeft de resultaten van het model ook niet voorgelegd aan klinisch experts. Echter, het model is wel vergeleken met een model uit de studie van Elliot et al.^[1], wat een Canadese populatie betreft. In hoeverre deze resultaten vergelijkbaar zijn met de kosteneffectiviteitsresultaten voor de Nederlandse populatie blijft onzeker.

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij de volgende aspecten in het model:

- Het Zorginstituut merkt op dat de bijwerkingen te summier zijn beschreven wat betreft de kosten. In de bijbehorende publicaties van de GWPCARE studies, wordt er aangegeven dat cannabidiol is geassocieerd met hogere rates voor bijwerkingen. Bovendien wordt er in een meta-analyse van Gunning et al.^[2] een aantal voorbeelden van bijwerkingen benoemd, bijvoorbeeld diarree, pyrexie, lethargie en sedatie. Er wordt daarnaast ook geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende bijwerkingen, terwijl er in de literatuur wel degelijk kosten kunnen worden geïdentificeerd per bijwerking. Weliswaar niet specifiek voor dezelfde populatie en indicatie, maar bv. de kosten van diarree bij jonge kinderen zouden gebruikt kunnen worden als proxy. Verderop in de resultaten sectie is te zien dat door alleen het gebruik van een bezoek aan een gespecialiseerd verpleegkundige in het geval van een bijwerking, de kosten voor bijwerkingen erg laag zijn ten opzichte van andere kostencategorieën. De registratiehouder geeft aan geen passende kosten van bijwerkingen te hebben gevonden in de literatuur en heeft de invloed van kosten van bijwerkingen onderzocht in scenarioanalyses. Daarnaast wordt er door een klinisch expert aangegeven dat bijwerkingen zeer zelden voorkomen en dat het meenemen van andere typen bijwerkingen de kosten van bijwerkingen overschat.^[3] Toch is het Zorginstituut van mening dat een iets uitgebreidere uitwerking van de kosten van bijwerkingen op zijn plaats zou zijn geweest. In de scenarioanalyses worden de kosten voor bijwerkingen verdubbeld of verdrievoudigd wat een kleine invloed laat zien op de ICER. Dit is echter te verklaren, want het verdrievoudigen van bv. kosten van bijwerkingen à €189 in de cannabidiol arm voor

patiënten met het Dravet syndroom leidt tot kosten van bijwerkingen van 'máár' €567 op totale kosten van €2.278.931 in deze cannabidiol arm.

- De deterministische gevoeligheidsanalyse voor de populatie met het Dravet syndroom lijkt niet correct te zijn uitgevoerd. Het Zorginstituut merkt op dat voor bv. gewicht de gemiddelde waarden in de base-case wel zijn veranderd, maar dat de onder- en bovenwaarden gelijk zijn gebleven aan de waarden uit het vorig ingediende dossier waarin de gemiddelden in de base-case anders waren. Een van de onder- en bovenwaarden is zelfs niet realistisch gezien het gemiddelde (zie tabel B1 in 7.4). Daarnaast lijken er een aantal variabelen niet meegenomen te zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyses. Mogelijk ontstaat hierdoor een vertekend beeld van de impact van extreme waarden van de betreffende parameters op de kosteneffectiviteit, maar dit heeft geen invloed op de belangrijkste resultaten.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- Het Zorginstituut heeft in een eerder overleg aangegeven dat een vignette benadering voor het schatten van de utiliteiten een subjectief karakter heeft, het hangt namelijk sterk af van hoe de onderzoekers de gezondheidstoestand hebben beschreven en hoe de respondent deze gezondheidstoestand interpreteert.^[4] De registratiehouder erkent de limitatie van deze benadering en geeft aan dat het volledig meten van de kwaliteit van leven van deze patiënten hiermee ook niet helemaal mogelijk is. Bovendien is de vignette studie uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk en Zweden. Dit wekt vragen op over in hoeverre deze utiliteiten te extrapoleren zijn naar Nederlandse patiënten met het Dravet en Lennox-Gastaut syndroom. Rekening houdend met deze punten, geeft het Zorginstituut aan dat de gebruikte utiliteiten uiterst onzeker zijn. Aangezien de effectiviteit in het model uitsluitend voortkomt uit de gebruikte utiliteiten (geen voordeel in levensduur van cannabidiol) uit de vignette studie, moeten de resultaten van dit model erg voorzichtig worden geïnterpreteerd. Dit is een punt dat werd bevestigd in de technische validatie door een academisch instituut, wat aangeeft dat de grootte van de bias geïntroduceerd door de vignette studie niet te kwantificeren is. Daarnaast valt in een scenarioanalyse op dat gebruik van de visual analogue scale in plaats van de time trade-off benadering voor het waarderen van de gezondheidstoestanden ook een enorme impact heeft op de ICER. De ICER voor het Lennox-Gastaut syndroom verdubbelt wanneer er gebruik wordt gemaakt van de visual analogue scale in plaats van de time trade-off. Het Zorginstituut begrijpt de beperkingen in het goed meten van kwaliteit van leven van patiënten met Dravet en Lennox-Gastaut syndroom, en kan zich vinden in de gebruikte benadering. Echter, het Zorginstituut benadrukt nogmaals dat de resultaten uiterst voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd.

Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Er vindt een langdurige extrapolatie plaats van de effectiviteit van cannabidiol na de 9^e cyclus in het model (27 maanden). Dit is waarschijnlijk een te vereenvoudigd beeld van het werkelijke ziektebeeld over de lange termijn, gezien de grote wisselingen tussen gezondheidstoestand in de cycli hiervoor. Daardoor is het niet aannemelijk dat patiënten voor de rest van hun leven aanvalsvrij blijven. Dit is een kritiekpunt wat ook door de National Centre for

Pharmacoeconomics (NCPE), de Ierse evenknie van het Zorginstituut, werd gemaakt.^[5, 6] In navolging van de NCPE heeft het Zorginstituut ook een scenario doorgerekend waarin er een minder sterke assumptie wordt toegepast wat betreft extrapolatie van het effect van cannabidiol. In tegenstelling tot de assumptie van de registratiehouder, kunnen in dit scenario patiënten na de 9^e cyclus nog steeds wisselen tussen gezondheidstoestanden. Dit leidt ertoe dat cannabidiol in combinatie met clobazam niet kosteneffectief is ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling.

- Het grootste kritiekpunt wat betreft de kosten is dat het volledige zorggebruik is gebaseerd op klinische expertise in plaats van literatuur of data. Uitzondering hierop zijn de kosten voor standaardbehandeling, die wel zijn gebaseerd op de verdeling van patiënten op elk soort geneesmiddel uit de GWPCARE1 en GWPCARE2 studie voor Dravet syndroom (tabel 19) en uit de GWPCARE3 en GWPCARE4 studie voor Lennox-Gastaut syndroom (tabel 20). Uit de resultaten is op te maken dat vooral kosten gebaseerd op klinisch expert opinie de grootste invloed hebben op de incrementele kosten. De registratiehouder heeft een poging gedaan om zorggebruik data uit de studie van Elliot et al.^[1] te gebruiken. Hier komen relatief dezelfde resultaten uit. Het Zorginstituut begrijpt dat voor deze populatie het goed schatten van zorggebruik erg moeilijk is, en kan zich vinden in deze benadering.
- Tezamen met de vignette benadering en door gebruik van voornamelijk klinische expert opinie ter bepaling van het zorggebruik, krijgt het farmaco-economisch model een subjectief karakter. Zoals beschreven in de richtlijn economische evaluaties, hecht het Zorginstituut groot belang aan objectief bepaalde input parameters in een model.^[7] Hierbij mag expert opinie worden gebruikt bij gebrek aan data, het liefst in de vorm van bv. een Delphi studie. De selectie van een panel aan experts, de wijze van informatievergaring, consensus en de analyse methoden dienen vervolgens uitgebreid te worden beschreven met als doel de onafhankelijkheid en deskundigheid van de deelnemers na te kunnen gaan. Het subjectieve karakter van de inputparameters die in dit model gebruikt zijn, maakt dat het Zorginstituut uiterst voorzichtig is in het interpreteren van de resultaten.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende methodologische kwaliteit is. De uitkomsten van de analyse kunnen gebruikt worden voor besluitvorming.

Voor de populatie met het Dravet syndroom rapporteert de registratiehouder een ICER van €37.584 per QALY. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is cannabidiol in combinatie met clobazam kosteneffectief ten opzichte van placebo in combinatie met de standaardbehandeling. De kans dat cannabidiol in combinatie met clobazam kosteneffectief is ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is 76,85%.

Voor de populatie met het Lennox-Gastaut syndroom rapporteert de registratiehouder een ICER van €70.561 per QALY. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is cannabidiol in combinatie met clobazam kosteneffectief ten opzichte van placebo in combinatie met de standaardbehandeling. De kans dat cannabidiol in combinatie met clobazam kosteneffectief is ten opzichte van placebo in combinatie met standaardbehandeling bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is 59,34%.

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende methodologische kwaliteit is. De uitkomsten van de analyse kunnen gebruikt worden voor besluitvorming.

Echter, gezien de niet realistische en langdurige extrapolatie van het behandel-effect van cannabidiol, de beperkingen in de gebruikte data en het subjectieve karakter van het model, geeft het Zorginstituut aan dat er nog veel onzekerheid heerst rondom de kosteneffectiviteit. Gebaseerd op het scenario waarin een minder sterke assumptie voor extrapolatie van het behandel-effect van cannabidiol wordt gebruikt, zou de prijs van cannabidiol met 20% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY uit te komen.

6 Literatuur

1. Elliott J, McCoy B, Clifford T, et al. Economic evaluation of cannabinoid oil for Dravet syndrome: a cost-utility analysis. *Pharmacoeconomics* 2020; 38: 971-80.
2. Gunning B, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RFM, et al. Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand* 2021; 143: 154-63.
3. Jazz Pharmaceuticals. Validation meeting for ZIN responses (cannabidiol) 2022.
4. Zorginstituut Nederland. Verslag vooroverleg cannabidiol (Epidyolex) bij therapieresistente DS en LGS 2021.
5. National Centre for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of cannabidiol (Epidyolex®) for use as an adjunctive therapy of seizures associated with Dravet syndrome, in conjunction with clobazam, for patients 2 years of age and older 2021.
6. National Centre for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of cannabidiol (Epidyolex®) for use as adjunctive therapy of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome, in conjunction with clobazam, for patients 2 years of age and older 2021.
7. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2016: pagina's. Geraadpleegd op via.
8. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 2011-20.
9. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *New England Journal of Medicine* 2018; 378: 1888-97.
10. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77: 613-21.
11. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391: 1085-96.
12. Patel AD, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RF, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62: 2228-39.
13. Scheffer IE, Halford JJ, Miller I, et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62: 2505-17.
14. Jazz Pharmaceuticals. CONFIDENTIAL - US EAP discontinuation excel calculation 2022.
15. Cooper MS, Mcintosh A, Crompton DE, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy research* 2016; 128: 43-7.
16. Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Dravet syndroom. 2021.
17. Gibson PA. Lennox-Gastaut syndrome: impact on the caregivers and families of patients. *Journal of multidisciplinary Healthcare* 2014; 7: 441.
18. Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, et al. DISCUSS Dravet-Key socioeconomic findings from a large multinational survey of Dravet syndrome caregivers. *European Journal of Paediatric Neurology* 2017; 21: e187.
19. Lagae L, Irwin J, Gibson E, et al. Caregiver impact and health service use in high and low severity Dravet syndrome: A multinational cohort study. *Seizure*

- 2019; 65: 72-9.
20. Nabbout R, Auvin S, Chiron C, et al. Perception of impact of Dravet syndrome on children and caregivers in multiple countries: looking beyond seizures. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2019; 61: 1229-36.
 21. de Kinderen RJ, Wijnen BF, van Breukelen G, et al. From clinically relevant outcome measures to quality of life in epilepsy: a time trade-off study. *Epilepsy research* 2016; 125: 24-31.
 22. NHS. Prescription Cost Analysis. 2017.
 23. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, et al. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. In opdracht van Zorginstituut Nederland. Geactualiseerde versie 2015.
 24. GW Pharmaceuticals. Summary of Dutch clinical consensus meeting. 2021.
 25. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport cannabidiol (Epidyolex®) in combinatie met clobazam als adjuvante behandeling van patiënten (≥2 jaar) met therapieresistent Lennox-Gastautsyndroom of Dravetsyndroom. 2021.
 26. Zorginstituut Nederland. Budgetimpactanalyse van cannabidiol (Epidyolex®) voor de indicatie adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastaut-syndroom of het syndroom van Dravet in combinatie met clobazam. 2021.
 27. Economics SCfH. Epidyolex for patients with severe forms of epilepsy: technical review of cost-effectiveness model 2022.
 28. Jazz Pharmaceuticals. Epidiolex in Lennox-Gastaut and Dravet Syndromes: systematic review update 2021.
 29. Neuberger EE, Carlson JJ and Veenstra DL. Cost-effectiveness of cannabidiol adjunct therapy versus usual care for the treatment of seizures in Lennox-Gastaut syndrome. *PharmacoEconomics* 2020; 38: 1237-45.
 30. Wijnen B, Armstrong N, Ramaekers B, et al. Cannabidiol for adjuvant treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *PharmacoEconomics* 2020; 38: 1043-53.

7 Bijlagen

7.1 Transitiekansen DS

Tabel B1: Transitiekansen cannabidiol arm voor DS patiënten

Transition probability	Value	Substantiation
Cycle 1		
Seizure-Free to Seizure Free	0.96	GWPCARE1 and GWPCARE2 (on-clobazam, 10mg/kg/day and 20mg/kg/day pooled)
Seizure-Free to Category 1	0.00	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation – Seizure-Free	0.04	
Category 1 to Seizure- Free	0.23	
Category 1 to Category 1	0.71	
Category 1 to Category 2	0.02	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.04	
Category 2 to Seizure- Free	0.06	
Category 2 to Category 1	0.43	
Category 2 to Category 2	0.47	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.04	
Cycle 2		
Seizure-Free to Seizure Free	0.53	GWPCARE5 (on-clobazam who carried over from GWPCARE1 and GWPCARE2)
Seizure-Free to Category 1	0.47	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation – Seizure-Free	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.10	
Category 1 to Category 1	0.73	
Category 1 to Category 2	0.12	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.05	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.23	
Category 2 to Category 2	0.72	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.06	
Cycle 3		
Seizure-Free to Seizure Free	0.69	GWPCARE5 (on-clobazam who carried over from GWPCARE1 and GWPCARE2)
Seizure-Free to Category 1	0.31	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation – Seizure-Free	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.09	
Category 1 to Category 1	0.76	
Category 1 to Category 2	0.09	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.05	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.14	
Category 2 to Category 2	0.80	

Category 2 to Discontinuation Category 2	0.06	
Cycle 4		
Seizure-Free to Seizure Free	0.56	GWPCARE5 (on-clobazam who carried over from GWPCARE1 and GWPCARE2)
Seizure-Free to Category 1	0.44	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation - Seizure-Free	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.02	
Category 1 to Category 1	0.90	
Category 1 to Category 2	0.02	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.05	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.13	
Category 2 to Category 2	0.81	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.06	
Cycle 5		
Seizure-Free to Seizure Free	0.90	GWPCARE5 (on-clobazam who carried over from GWPCARE1 and GWPCARE2)
Seizure-Free to Category 1	0.10	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation - Seizure-Free	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.08	
Category 1 to Category 1	0.83	
Category 1 to Category 2	0.04	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.05	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.13	
Category 2 to Category 2	0.81	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.06	
Cycle 6		
Seizure-Free to Seizure Free	0.55	GWPCARE5 (on-clobazam who carried over from GWPCARE1 and GWPCARE2)
Seizure-Free to Category 1	0.45	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation - Seizure-Free	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.18	
Category 1 to Category 1	0.71	
Category 1 to Category 2	0.06	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.05	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.00	
Category 2 to Category 2	0.94	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.06	
Cycle 7		
Seizure-Free to Seizure Free	1.00	GWPCARE5 (on-clobazam who carried over from GWPCARE1 and
Seizure-Free to Category 1	0.00	

Seizure-Free to Category 2	0.00	GWPCARE2)
Seizure-Free to Discontinuation - Seizure-Free	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.22	
Category 1 to Category 1	0.73	
Category 1 to Category 2	0.00	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.05	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.16	
Category 2 to Category 2	0.78	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.06	
Cycle 8		
Seizure-Free to Seizure Free	0.67	GWPCARE5 (on-clobazam who carried over from GWPCARE1 and GWPCARE2)
Seizure-Free to Category 1	0.33	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation - Seizure-Free	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.21	
Category 1 to Category 1	0.74	
Category 1 to Category 2	0.00	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.05	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.24	
Category 2 to Category 2	0.71	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.06	
Cycle 9		
Seizure-Free to Seizure Free	0.85	GWPCARE5 (on-clobazam who carried over from GWPCARE1 and GWPCARE2)
Seizure-Free to Category 1	0.15	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation - Seizure-Free	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.10	
Category 1 to Category 1	0.80	
Category 1 to Category 2	0.05	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.05	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.00	
Category 2 to Category 2	0.94	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.06	
Cycle 10+		
Seizure-Free to Seizure Free	1.00	Assumption
Seizure-Free to Category 1	0.00	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation - Seizure-Free	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.00	

Category 1 to Category 1	0.96	
Category 1 to Category 2	0.00	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.04	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.00	
Category 2 to Category 2	0.96	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.04	

Tabel B2: Transitiekansen placebo arm voor DS patiënten

Transition probability	Value	Substantiation
Cycle 1		
Seizure-Free to Seizure Free	1.00	GWPCARE1 and GWPCARE2 (on-clobazam)
Seizure-Free to Category 1	0.00	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.12	
Category 1 to Category 1	0.82	
Category 1 to Category 2	0.06	
Category 2 to Seizure- Free	0.02	
Category 2 to Category 1	0.12	
Category 2 to Category 2	0.86	
Cycle 2+		
Seizure-Free to Seizure Free	1.00	Assumption
Seizure-Free to Category 1	0.00	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.00	
Category 1 to Category 1	1.00	
Category 1 to Category 2	0.00	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.00	
Category 2 to Category 2	1.00	

7.2 Transitiekansen LGS

Tabel B1: Transitiekansen cannabidiol arm voor LGS patiënten

Transition probability	Value	Substantiation
Cycle 1		
Seizure-Free to Seizure Free	0.96	GWPCARE3 and GWPCARE4 (on-clobazam, 10mg/kg/day and 20mg/kg/day pooled)
Seizure-Free to Category 1	0.00	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation - Seizure-Free	0.04	
Category 1 to Seizure- Free	0.07	
Category 1 to Category 1	0.86	
Category 1 to Category 2	0.02	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.04	
Category 2 to Seizure- Free	0.02	
Category 2 to Category 1	0.43	
Category 2 to Category 2	0.51	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.04	
Cycle 2		
Seizure-Free to Seizure Free	0.25	GWPCARE5 (on-clobazam who carried over from GWPCARE3 and GWPCARE4)
Seizure-Free to Category 1	0.75	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation - Seizure-Free	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.16	
Category 1 to Category 1	0.70	
Category 1 to Category 2	0.11	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.03	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.18	
Category 2 to Category 2	0.79	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.04	
Cycle 3		
Seizure-Free to Seizure Free	0.64	GWPCARE5 (on-clobazam who carried over from GWPCARE3 and GWPCARE4)
Seizure-Free to Category 1	0.36	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation - Seizure-Free	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.09	
Category 1 to Category 1	0.77	
Category 1 to Category 2	0.11	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.03	
Category 2 to Seizure- Free	0.03	
Category 2 to Category 1	0.26	
Category 2 to Category 2	0.67	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.04	

Cycle 4		
Seizure-Free to Seizure Free	0.69	GWPCARE5 (on-clobazam who carried over from GWPCARE3 and GWPCARE4)
Seizure-Free to Category 1	0.31	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation - Seizure-Free	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.00	
Category 1 to Category 1	0.84	
Category 1 to Category 2	0.13	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.03	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.26	
Category 2 to Category 2	0.70	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.04	
Cycle 5		
Seizure-Free to Seizure Free	0.78	GWPCARE5 (on-clobazam who carried over from GWPCARE3 and GWPCARE4)
Seizure-Free to Category 1	0.22	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation - Seizure-Free	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.06	
Category 1 to Category 1	0.78	
Category 1 to Category 2	0.13	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.03	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.16	
Category 2 to Category 2	0.80	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.04	
Cycle 6		
Seizure-Free to Seizure Free	0.70	GWPCARE5 (on-clobazam who carried over from GWPCARE3 and GWPCARE4)
Seizure-Free to Category 1	0.30	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation - Seizure-Free	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.06	
Category 1 to Category 1	0.88	
Category 1 to Category 2	0.03	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.03	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.11	
Category 2 to Category 2	0.86	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.04	
Cycle 7		
Seizure-Free to Seizure Free	0.78	GWPCARE5 (on-clobazam who carried over from GWPCARE3 and GWPCARE4)
Seizure-Free to Category 1	0.22	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation -	0.00	

Seizure-Free		
Category 1 to Seizure- Free	0.00	
Category 1 to Category 1	0.88	
Category 1 to Category 2	0.09	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.03	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.43	
Category 2 to Category 2	0.53	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.04	
Cycle 8		
Seizure-Free to Seizure Free	0.86	GWPCARE5 (on-clobazam who carried over from GWPCARE3 and GWPCARE4)
Seizure-Free to Category 1	0.14	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation - Seizure-Free	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.05	
Category 1 to Category 1	0.87	
Category 1 to Category 2	0.05	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.03	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.12	
Category 2 to Category 2	0.84	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.04	
Cycle 9		
Seizure-Free to Seizure Free	0.71	GWPCARE5 (on-clobazam who carried over from GWPCARE3 and GWPCARE4)
Seizure-Free to Category 1	0.29	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation - Seizure-Free	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.03	
Category 1 to Category 1	0.91	
Category 1 to Category 2	0.03	
Category 1 to Discontinuation Category 1	0.03	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.12	
Category 2 to Category 2	0.84	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.04	
Cycle 10+		
Seizure-Free to Seizure Free	1.00	Assumption
Seizure-Free to Category 1	0.00	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Seizure-Free to Discontinuation - Seizure-Free	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.00	
Category 1 to Category 1	0.96	
Category 1 to Category 2	0.00	

Category 1 to Discontinuation Category 1	0.04	
Category 2 to Seizure- Free Category 2 to Category 1	0.00	
Category 2 to Category 2	0.96	
Category 2 to Discontinuation Category 2	0.04	

Tabel B2: Transitiekansen placebo arm voor LGS patiënten

Transition probability	Value	Substantiation
Cycle 1		
Seizure-Free to Seizure Free	1.00	GWPCARE3 and GWPCARE4 (on-clobazam)
Seizure-Free to Category 1	0.00	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.00	
Category 1 to Category 1	0.93	
Category 1 to Category 2	0.07	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.14	
Category 2 to Category 2	0.86	
Cycle 2+		
Seizure-Free to Seizure Free	1.00	Assumption
Seizure-Free to Category 1	0.00	
Seizure-Free to Category 2	0.00	
Category 1 to Seizure- Free	0.00	
Category 1 to Category 1	1.00	
Category 1 to Category 2	0.00	
Category 2 to Seizure- Free	0.00	
Category 2 to Category 1	0.00	
Category 2 to Category 2	1.00	

7.3 Gebruikte prijzen in het model

Tabel B1: Gebruikte prijzen per anti-epilepticum en andere typen zorggebruik

Resources	Description of measurement (including sources)	Unit cost (including sources)
Medication		
2-17 years		
Clobazam	Zorginstituut Nederland	€ 3.08
Rufinamide	Zorginstituut Nederland	€ 2.41
Stiripentol	Zorginstituut Nederland	€ 73.75
Levetiracetam	Zorginstituut Nederland	€ 4.60
Topiramate	Zorginstituut Nederland	€ 9.16
Valproate sodium	Zorginstituut Nederland	€ 1.92
Clonazepam	Zorginstituut Nederland	€ 0.04
Zonisamide	Zorginstituut Nederland	€ 5.70
Valproic Acid	Zorginstituut Nederland	€ 1.58
18-55 years		
	https://www.medicijnkosten.nl/	
Clobazam	Zorginstituut Nederland	€ 2.15
Rufinamide	Zorginstituut Nederland	€ 3.27
Stiripentol	Zorginstituut Nederland	€ 122.91
Levetiracetam	Zorginstituut Nederland	€ 4.19
Topiramate	Zorginstituut Nederland	€ 7.14
Valproate sodium	Zorginstituut Nederland	€ 1.55
Clonazepam	Zorginstituut Nederland	€ 0.02
Zonisamide	Zorginstituut Nederland	€ 5.92
Valproic Acid	Zorginstituut Nederland	€ 1.44
Costs related to side-effects		<i>Unit costs €</i>
Rash	Zorginstituut Nederland	€ 138.64
Somnolence	Zorginstituut Nederland	€ 138.64
Fatigue	Zorginstituut Nederland	€ 138.64
Lethargy	Zorginstituut Nederland	€ 138.64
Sedation	Zorginstituut Nederland	€ 138.64
Diarrhoea	Zorginstituut Nederland	€ 138.64
Decreased appetite	Zorginstituut Nederland	€ 138.64
Aggression	Zorginstituut Nederland	€ 138.64
Irritability	Zorginstituut Nederland	€ 138.64
Other costs (per item)		<i>Unit costs €</i>
GP Visit	Zorginstituut Nederland	€ 34.66
Nurse Visit	Zorginstituut Nederland	€ 34.66
Neurologist Visit	Zorginstituut Nederland	€ 103.99
Psychotherapist Visit	Zorginstituut Nederland	€ 98.74
Occupational Therapist Visit	Zorginstituut Nederland	€ 68.28
Pediatrician Visit	Zorginstituut Nederland	€ 106.09
Pediatric Epileptologist Visit	Zorginstituut Nederland	€ 106.09
Home care (nurse visit)	Zorginstituut Nederland	€ 52.52
Emergency Department Visit	Updated Dutch costing tool	€ 272.05
Phone Call Follow-up	Updated Dutch costing tool	€ 18.16

(Neurologist)		
Phone Call Follow-up (Pediatric neurologist)	Updated Dutch costing tool	€ 18.16
Orthopedic surgeon (Adults)	Updated Dutch costing tool	€ 76.68
Orthopedic surgeon (Children)	Updated Dutch costing tool	€ 76.68
Dentist	Updated Dutch costing tool	€ 22.91
Ambulance	Updated Dutch costing tool	€ 540.96
Weekly Institutionalisation cost	Based on: residential care mentally handicapped, per day, incl daily activities. Hakkaart-van Roijen, et al, 2016	€ 1,536.74
Cost of Rescue Medication by intake	Updated Dutch costing tool	€ 0.17
Daily Cost General Ward	Updated Dutch costing tool	€ 499.99
Daily Cost General Ward - Paediatric	Updated Dutch costing tool	€ 658.60
Daily Cost ICU	Updated Dutch costing tool	€ 1,245.77
Daily Cost ICU - Paediatric	Updated Dutch costing tool	€ 1,245.77
Time cost of family carer (replacement cost per hour)	Costing manual	€ 14.95
Time cost of professional care per hour	Costing manual	€ 53.40
Parking cost per visit	Costing manual	€ 3.20
Cost per km	Costing manual	€ 0.20

7.4 Deterministische en probabilistische gevoeligheidsanalyses

Tabel B1: Parameters gevarieerd in de DSA en PSA voor DS

Parameter	Base case analysis	Distribution	Lower	Upper
Weight kg: (2-5 years)	18.19	GAMMA	16.95	18.45
Weight in kg: (6-11 years)	30.51	GAMMA	25.05	31.50
Weight in kg: (12-17 years)	55.02	GAMMA	49.60	56.75
Weight in kg: (18-55 years)	49.30	GAMMA	49.60	56.75
Mean age:	11.50	GAMMA	7.44	16.43
Average dose of Epidyolex (mg)	20.00	GAMMA	10.00	20.00
CBD Discontinuation cycle 1: Seizure-free	4.45%	BETA	2.87%	6.34%
CBD Discontinuation cycle 1: ≤ 12 seizures	4.45%	BETA	2.87%	6.34%
CBD Discontinuation cycle 1: > 12 seizures	4.45%	BETA	2.87%	6.34%
CBD Discontinuation subsequent cycles: Seizure-free	0.00%	BETA	0.00%	0.00%
CBD Discontinuation subsequent cycles: ≤ 12 seizures	5.34%	BETA	3.45%	7.62%
CBD Discontinuation subsequent cycles: > 12 seizures	5.89%	BETA	3.80%	8.40%
CBD Discontinuation long term: Seizure-free	0.50%	BETA	0.32%	0.71%
CBD Discontinuation long term: ≤ 12 seizures	4.17%	BETA	2.69%	5.95%
CBD Discontinuation long term: > 12 seizures	4.17%	BETA	2.69%	5.95%
CBD Stopping rule -1st time point: Seizure-free	0.00%	BETA	0.00%	0.00%
CBD Stopping rule: ≤ 12 seizures	25.86%	BETA	16.42%	36.60%
CBD Stopping rule: > 12 seizures	72.41%	BETA	40.20%	94.84%
Epilepsy-related mortalities - SUDEP RR: Seizure-free	1	GAMMA	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalities - SUDEP RR: ≤ 12 seizures	1	GAMMA	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalities - SUDEP RR: > 12 seizures	1	GAMMA	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalities - NON-SUDEP RR: Seizure-free	1	GAMMA	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalities - NON-SUDEP RR: ≤ 12 seizures	1	GAMMA	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalities - NON-SUDEP RR: > 12 seizures	1	GAMMA	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalities SUDEP probabilities: Seizure-free	0.23%	BETA	0.11%	0.49%
Epilepsy-related mortalities SUDEP probabilities: ≤ 12 seizures	0.23%	BETA	0.11%	0.49%

Epilepsy-related mortalities SUDEP probabilities: > 12 seizures	0.23%	BETA	0.11%	0.49%
Epilepsy-related mortalities NON-SUDEP probabilities: Seizure-free	0.16%	BETA	0.11%	0.21%
Epilepsy-related mortalities NON-SUDEP probabilities: ≤ 12 seizures	0.16%	BETA	0.11%	0.21%
Epilepsy-related mortalities NON-SUDEP probabilities: > 12 seizures	0.16%	BETA	0.11%	0.21%
Usual care cost cycle 1 (2-5 years) (£)	478	GAMMA	309.4	682.9
Usual care cost cycle 1 (6-11 years) (£)	802	GAMMA	518.8	1145.1
Usual care cost cycle 1 (12-17 years) (£)	2090	GAMMA	1352.4	2985.2
Usual care cost cycle 1 (18-55 years) (£)	1873	GAMMA	1211.9	2675.0
Usual care cost per subsequent cycle (2-5 years) (£)	478	GAMMA	309.4	682.9
Usual care cost per subsequent cycle (6-11 years) (£)	802	GAMMA	518.8	1145.1
Usual care cost per subsequent cycle (12-17 years) (£)	2090	GAMMA	1352.4	2985.2
Usual care cost per subsequent cycle (18-55 years) (£)	1873	GAMMA	1211.9	2675.0
Epidyolex cost cycle 1 (2-5 years) (£)	4533	GAMMA	2933.8	6475.6
Epidyolex cost cycle 1 (6-11 years) (£)	7602	GAMMA	4919.4	10858.4
Epidyolex cost cycle 1 (12-17 years) (£)	14354	GAMMA	9289.0	20502.9
Epidyolex cost cycle 1 (18-55 years) (£)	12862	GAMMA	8323.8	18372.5
Epidyolex cost per subsequent cycle (2-5 years) (£)	4533	GAMMA	2933.8	6475.6
Epidyolex cost per subsequent cycle (6-11 years) (£)	7602	GAMMA	4919.4	10858.4
Epidyolex cost per subsequent cycle (12-17 years) (£)	14354	GAMMA	9289.0	20502.9
Epidyolex cost per subsequent cycle (18-55 years) (£)	12862	GAMMA	8323.8	18372.5
Adverse events total cost - Epidyolex	29	GAMMA	19.1	42.1
Adverse events total cost - Usual care	11	GAMMA	7.4	16.4
Rescue Med Costs (2-11 years): Seizure free	0	GAMMA	0.0	0.0
Rescue Med Costs (2-11 years): ≤ 12 seizures	1	GAMMA	0.3	0.7
Rescue Med Costs (2-11 years): > 12 seizures	2	GAMMA	1.0	2.3
Rescue Med Costs (12-55 years): Seizure free	0	GAMMA	0.0	0.0
Rescue Med Costs (12-55 years): ≤ 12 seizures	0	GAMMA	0.2	0.4
Rescue Med Costs (12-55 years): > 12 seizures	1	GAMMA	0.5	1.1
Institutionalization Costs (2-11 years): Seizure free	0	GAMMA	0.0	0.0

Institutionalization Costs (2-11 years): ≤ 12 seizures	0	GAMMA	0.0	0.0
Institutionalization Costs (2-11 years): > 12 seizures	0	GAMMA	0.0	0.0
Institutionalization Costs (12-55 years): Seizure free	9220	GAMMA	5967.0	13170.5
Institutionalization Costs (12-55 years): ≤ 12 seizures	16597	GAMMA	10740.5	23706.8
Institutionalization Costs (12-55 years): > 12 seizures	16597	GAMMA	10740.5	23706.8
Visits costs (2-11 years): Seizure free	142	GAMMA	92.2	203.5
Visits costs (2-11 years): ≤ 12 seizures	521	GAMMA	336.9	743.5
Visits costs (2-11 years): > 12 seizures	937	GAMMA	606.2	1337.9
Visits costs (12-55 years): Seizure free	59	GAMMA	38.1	84.1
Visits costs (12-55 years): ≤ 12 seizures	217	GAMMA	140.3	309.6
Visits costs (12-55 years): > 12 seizures	336	GAMMA	217.6	480.2
Hospitalisation costs (2-11 years): Seizure free	0	GAMMA	0.0	0.0
Hospitalisation costs (2-11 years): ≤ 12 seizures	1548	GAMMA	1001.7	2211.0
Hospitalisation costs (2-11 years): > 12 seizures	2749	GAMMA	1779.0	3926.6
Hospitalisation costs (12-55 years): Seizure free	0	GAMMA	0.0	0.0
Hospitalisation costs (12-55 years): ≤ 12 seizures	201	GAMMA	130.4	287.8
Hospitalisation costs (12-55 years): > 12 seizures	417	GAMMA	269.8	595.5
Weekly Institutionalization costs	1537	GAMMA	994.5	2195.1
Daily ICU cost - Adults	1246	GAMMA	806.2	1779.5
Daily ICU cost - Paediatric	1246	GAMMA	806.2	1779.5
Daily Cost General Ward - Adults	500	GAMMA	323.6	714.2
Daily Cost General Ward - Paediatric	659	GAMMA	426.2	940.7
Phone Call Follow-up - Neurologist	18	GAMMA	11.7	25.9
Phone Call Follow-up - Paediatric neurologist	18	GAMMA	11.7	25.9
Emergency Department Visit cost	272	GAMMA	176.1	388.6
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (2-11 years): Seizure- Free	95.00%	BETA	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (2-11 years): ≤ 12 seizures	95.00%	BETA	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (2-11 years): > 12 seizures	95.00%	BETA	50.00%	90.00%

% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (12-55 years): Seizure-Free	95.00%	BETA	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (12-55 years): ≤ 12 seizures	95.00%	BETA	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (12-55 years): > 12 seizures	95.00%	BETA	50.00%	90.00%
Non-SUDEP costs, n days in ICU: 2-11 years	10	GAMMA	6.5	14.3
Non-SUDEP costs, n days in ICU: 12-55 years	5	GAMMA	3.2	7.1
% of institutionalization: Seizure Free	50%	BETA	31%	69%
% of institutionalization: ≤ 12 seizures	90%	BETA	33%	100%
% of institutionalization: > 12 seizures	90%	BETA	33%	100%
Total management costs (2-17 years): Seizure free	142	GAMMA	92.2	203.5
Total management costs (2-17 years): ≤ 12 seizures	2069	GAMMA	1338.9	2955.3
Total management costs (2-17 years): > 12 seizures	3687	GAMMA	2386.1	5266.8
Total management costs (18-55 years): Seizure free	9279	GAMMA	6005.1	13254.5
Total management costs (18-55 years): ≤ 12 seizures	17015	GAMMA	11011.4	24304.6
Total management costs (18-55 years): > 12 seizures	17351	GAMMA	11228.4	24783.7
SUDEP total costs (2-11 years)	0	GAMMA	0.0	0.0
SUDEP total costs (12-55 years)	0	GAMMA	0.0	0.0
NON-SUDEP total costs (2-11 years)	12730	GAMMA	8238.1	18183.3
NON-SUDEP total costs (12-55 years)	6501	GAMMA	4207.1	9285.9
Proportion of total care by family members	60%	BETA	36%	82%
Proportion of total care by professionals	40%	BETA	25%	56%
Time cost of family carer per hour (replacement cost)	14.95	GAMMA	9.68	21.36
Time cost of professional care per hour	53.40	GAMMA	34.56	76.28
Average distance to a hospital (km)	7.00	GAMMA	4.53	10.00
Cost per km for a car/public transport	0.20	GAMMA	0.13	0.29
Parking cost per hospital visit	3.20	GAMMA	2.07	4.58
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (2-17 years): Seizure free	0.50	GAMMA	0.32	0.71
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (2-17 years): ≤ 12 seizures	1.00	GAMMA	0.65	1.43
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (2-17 years): > 12 seizures	1.00	GAMMA	0.65	1.43

Number of Nurse visits per cycle in a hospital (18-55 years): Seizure free	0.50	GAMMA	0.32	0.71
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (18-55 years): ≤ 12 seizures	1.00	GAMMA	0.65	1.43
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (18-55 years): > 12 seizures	1.00	GAMMA	0.65	1.43
Hours of family care per week (2-17 years): Seizure free	30.90	GAMMA	20.00	44.14
Hours of family care per week (2-17 years): ≤ 12 seizures	61.32	GAMMA	39.68	87.59
Hours of family care per week (2-17 years): > 12 seizures	66.08	GAMMA	42.76	94.39
Hours of family care per week (18-55 years): Seizure free	6.18	GAMMA	4.00	8.83
Hours of family care per week (18-55 years): ≤ 12 seizures	12.26	GAMMA	7.94	17.52
Hours of family care per week (18-55 years): > 12 seizures	13.22	GAMMA	8.55	18.88
Hours of professional care per week (2-17 years): Seizure free	20.60	GAMMA	13.33	29.43
Hours of professional care per week (2-17 years): ≤ 12 seizures	40.88	GAMMA	26.46	58.39
Hours of professional care per week (2-17 years): > 12 seizures	44.05	GAMMA	28.51	62.92
Hours of professional care per week (18-55 years): Seizure free	4.12	GAMMA	2.67	5.89
Hours of professional care per week (18-55 years): ≤ 12 seizures	8.18	GAMMA	5.29	11.68
Hours of professional care per week (18-55 years): > 12 seizures	8.81	GAMMA	5.70	12.58
Number of caregivers required	0.00	GAMMA	0.0	3.0
Patient utilities: Seizure-free ≤ 18 days	0.00	BETA	0.0	0.0
Patient utilities: Seizure-free > 18 days	0.78	BETA	0.7	0.8
Patient utilities: ≤ 12 seizures: ≤ 18 days	0.00	BETA	0.0	0.0
Patient utilities: ≤ 12 seizures: > 18 days	0.69	BETA	0.6	0.8
Patient utilities: > 12 seizures: ≤ 18 days	0.27	BETA	0.1	0.3
Patient utilities: > 12 seizures: > 18 days	0.44	BETA	0.0	0.0
Carer disutility: Seizure-free ≤ 18 days	0.00	GAMMA	0.0	0.0
Carer disutility: Seizure-free > 18 days	0.00	GAMMA	0.0	0.0
Carer disutility: ≤ 12 seizures: ≤ 18 days	0.00	GAMMA	0.0	0.0
Carer disutility: ≤ 12 seizures: > 18 days	-0.07	GAMMA	-0.1	-0.1
Carer disutility: > 12 seizures: ≤ 18 days	-0.34	GAMMA	-0.3	-0.4
Carer disutility: > 12 seizures: > 18 days	-0.22	GAMMA	-0.1	-0.3

Other disutility: Seizure-free ≤ 18 days	0.00	GAMMA	0.0	0.0
Other disutility: Seizure-free > 18 days	0.00	GAMMA	0.0	0.0
Other disutility: ≤ 12 seizures: ≤ 18 days	0.00	GAMMA	0.0	0.0
Other disutility: ≤ 12 seizures: > 18 days	-0.08	GAMMA	-0.1	-0.1
Other disutility: > 12 seizures: ≤ 18 days	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Other disutility: > 12 seizures: > 18 days	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Rash	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Somnolence	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Fatigue	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Lethargy	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Sedation	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Diarrhoea	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Decreased appetite	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Aggression	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Irritability	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1

Tabel B2: Parameters gevarieerd in de DSA en PSA voor LGS

Parameter	Base case analysis	Distributie	Lower	Upper
Weight kg: (2-5 years)	17.94	GAMMA	16.27	19.70
Weight in kg: (6-11 years)	28.67	GAMMA	26.11	31.35
Weight in kg: (12-17 years)	51.35	GAMMA	43.20	52.00
Weight in kg: (18-55 years)	59.73	GAMMA	50.20	67.00
Mean age:	13.15	GAMMA	8.51	18.78
Average dose of Epidyolex (mg)	20.00	GAMMA	10.00	20.00
CBD Discontinuation cycle 1: Seizure-free	4.01%	BETA	2.59%	5.73%
CBD Discontinuation cycle 1: ≤ 55 seizures	4.01%	BETA	2.59%	5.73%
CBD Discontinuation cycle 1: > 55 seizures	4.01%	BETA	2.59%	5.73%
CBD Discontinuation subsequent cycles: Seizure-free	0.00%	BETA	0.00%	0.00%
CBD Discontinuation subsequent cycles: ≤ 55 seizures	2.89%	BETA	1.87%	4.12%
CBD Discontinuation subsequent cycles: > 55 seizures	3.72%	BETA	2.40%	5.31%
CBD Discontinuation long term: Seizure-free	0.50%	BETA	0.32%	0.71%
CBD Discontinuation long term: ≤ 55 seizures	4.35%	BETA	2.81%	6.21%
CBD Discontinuation long term: > 55 seizures	4.35%	BETA	2.81%	6.21%
CBD Stopping rule 1st time point: Seizure-free	0.00%	BETA	0.00%	0.00%
CBD Stopping rule: ≤ 55 seizures	10.91%	BETA	7.01%	15.53%
CBD Stopping rule: > 55 seizures	62.96%	BETA	36.97%	85.38%
Epilepsy-related mortalitys - SUDEP RR: Seizure-free	1	GAMMA	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalitys - SUDEP RR: ≤ 55 seizures	1	GAMMA	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalitys - SUDEP RR: > 55 seizures	1	GAMMA	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalitys - NON-SUDEP RR: Seizure-free	1	GAMMA	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalitys - NON-SUDEP RR: ≤ 55 seizures	1	GAMMA	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalitys - NON-SUDEP RR: > 55 seizures	1	GAMMA	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalitys SUDEP probabilities: Seizure-free	0.23%	BETA	0.11%	0.49%
Epilepsy-related mortalitys SUDEP probabilities: ≤ 55 seizures	0.23%	BETA	0.11%	0.49%
Epilepsy-related mortalitys SUDEP probabilities: > 55 seizures	0.23%	BETA	0.11%	0.49%

probabilities: > 55 seizures				
Epilepsy-related mortalitys NON-SUDEP probabilities: Seizure-free	0.16%	BETA	0.11%	0.21%
Epilepsy-related mortalitys NON-SUDEP probabilities: ≤ 55 seizures	0.16%	BETA	0.11%	0.21%
Epilepsy-related mortalitys NON-SUDEP probabilities: > 55 seizures	0.16%	BETA	0.11%	0.21%
Usual care cost cycle 1 (2-5 years) (£)	182	GAMMA	117.9	260.2
Usual care cost cycle 1 (6-11 years) (£)	291	GAMMA	188.3	415.7
Usual care cost cycle 1 (12-17 years) (£)	609	GAMMA	394.3	870.3
Usual care cost cycle 1 (18-55 years) (£)	709	GAMMA	458.6	1012.3
Usual care cost per subsequent cycle (2-5 years) (£)	182	GAMMA	117.9	260.2
Usual care cost per subsequent cycle (6-11 years) (£)	291	GAMMA	188.3	415.7
Usual care cost per subsequent cycle (12-17 years) (£)	609	GAMMA	394.3	870.3
Usual care cost per subsequent cycle (18-55 years) (£)	709	GAMMA	458.6	1012.3
Epidyolex cost cycle 1 (2-5 years) (£)	4182	GAMMA	2706.4	5973.6
Epidyolex cost cycle 1 (6-11 years) (£)	6683	GAMMA	4324.7	9545.6
Epidyolex cost cycle 1 (12-17 years) (£)	12056	GAMMA	7802.2	17221.3
Epidyolex cost cycle 1 (18-55 years) (£)	14023	GAMMA	9075.1	20030.9
Epidyolex cost per subsequent cycle (2-5 years) (£)	4182	GAMMA	2706.4	5973.6
Epidyolex cost per subsequent cycle (6-11 years) (£)	6683	GAMMA	4324.7	9545.6
Epidyolex cost per subsequent cycle (12-17 years) (£)	12056	GAMMA	7802.2	17221.3
Epidyolex cost per subsequent cycle (18-55 years) (£)	14023	GAMMA	9075.1	20030.9
Adverse events total cost – Epidyolex	17	GAMMA	10.8	23.8
Adverse events total cost - Usual care	5	GAMMA	3.3	7.4
Rescue Med Costs (2-11 years): Seizure free	0	GAMMA	0.0	0.0
Rescue Med Costs (2-11 years): ≤ 55 seizures	0	GAMMA	0.0	0.1
Rescue Med Costs (2-11 years): > 55 seizures	0	GAMMA	0.1	0.3
Rescue Med Costs (12-55 years): Seizure free	0	GAMMA	0.0	0.0
Rescue Med Costs (12-55 years): ≤ 55 seizures	0	GAMMA	0.0	0.1

Rescue Med Costs (12-55 years): > 55 seizures	0	GAMMA	0.1	0.3
Institutionalization Costs (2-11 years): Seizure free	0	GAMMA	0.0	0.0
Institutionalization Costs (2-11 years): ≤ 55 seizures	0	GAMMA	0.0	0.0
Institutionalization Costs (2-11 years): > 55 seizures	0	GAMMA	0.0	0.0
Institutionalization Costs (12-55 years): Seizure free	9220	GAMMA	5967.0	13170.5
Institutionalization Costs (12-55 years): ≤ 55 seizures	16597	GAMMA	10740.5	23706.8
Institutionalization Costs (12-55 years): > 55 seizures	16597	GAMMA	10740.5	23706.8
Visits costs (2-11 years): Seizure free	142	GAMMA	92.2	203.5
Visits costs (2-11 years): ≤ 55 seizures	384	GAMMA	248.8	549.2
Visits costs (2-11 years): > 55 seizures	767	GAMMA	496.1	1094.9
Visits costs (12-55 years): Seizure free	59	GAMMA	38.1	84.1
Visits costs (12-55 years): ≤ 55 seizures	162	GAMMA	104.7	231.0
Visits costs (12-55 years): > 55 seizures	266	GAMMA	172.0	379.7
Hospitalisation costs (2-11 years): Seizure free	0	GAMMA	0.0	0.0
Hospitalisation costs (2-11 years): ≤ 55 seizures	258	GAMMA	167.0	368.5
Hospitalisation costs (2-11 years): > 55 seizures	1428	GAMMA	924.1	2039.8
Hospitalisation costs (12-55 years): Seizure free	0	GAMMA	0.0	0.0
Hospitalisation costs (12-55 years): ≤ 55 seizures	201	GAMMA	130.4	287.8
Hospitalisation costs (12-55 years): > 55 seizures	372	GAMMA	240.6	531.0
Weekly Institutionalization costs	1537	GAMMA	994.5	2195.1
Daily ICU cost - Adults	1246	GAMMA	806.2	1779.5
Daily ICU cost - Paediatric	1246	GAMMA	806.2	1779.5
Daily Cost General Ward - Adults	500	GAMMA	323.6	714.2
Daily Cost General Ward - Paediatric	659	GAMMA	426.2	940.7
Phone Call Follow-up - Neurologist	18	GAMMA	11.7	25.9
Phone Call Follow-up - Paediatric neurologist	18	GAMMA	11.7	25.9
Emergency Department Visit cost	272	GAMMA	176.1	388.6
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (2-11 years): Seizure-Free	95.00%	BETA	50.00%	90.00%

% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (2-11 years): ≤ 55 seizures	95.00%	BETA	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (2-11 years): > 55 seizures	95.00%	BETA	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (12-55 years): Seizure-Free	95.00%	BETA	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (12-55 years): ≤ 55 seizures	95.00%	BETA	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (12-55 years): > 55 seizures	95.00%	BETA	50.00%	90.00%
Non-SUDEP costs, n days in ICU: 2-11 years	10	GAMMA	6.5	14.3
Non-SUDEP costs, n days in ICU: 12-55 years	5	GAMMA	3.2	7.1
% of institutionalization: Seizure Free	50%	BETA	31%	69%
% of institutionalization: ≤ 55 seizures	90%	BETA	33%	100%
% of institutionalization: > 55 seizures	90%	BETA	33%	100%
Total management costs (2-17 years): Seizure free	142	GAMMA	92.2	203.5
Total management costs (2-17 years): ≤ 55 seizures	643	GAMMA	415.8	917.8
Total management costs (2-17 years): > 55 seizures	2195	GAMMA	1420.3	3135.0
Total management costs (18-55 years): Seizure free	9279	GAMMA	6005.1	13254.5
Total management costs (18-55 years): ≤ 55 seizures	16960	GAMMA	10975.6	24225.8
Total management costs (18-55 years): > 55 seizures	17235	GAMMA	11153.3	24617.8
SUDEP total costs (2-11 years)	0	GAMMA	0.0	0.0
SUDEP total costs (12-55 years)	0	GAMMA	0.0	0.0
NON-SUDEP total costs (2-11 years)	12730	GAMMA	8238.1	18183.3
NON-SUDEP total costs (12-55 years)	6501	GAMMA	4207.1	9285.9
Proportion of total care by family members	60%	BETA	36%	82%
Proportion of total care by professionals	40%	BETA	25%	56%
Time cost of family carer per hour (replacement cost)	14.95	GAMMA	9.68	21.36
Time cost of professional care per hour	53.40	GAMMA	34.56	76.28
Average distance to a hospital (km)	7.00	GAMMA	4.53	10.00

Cost per km for a car/public transport	0.20	GAMMA	0.13	0.29
Parking cost per hospital visit	3.20	GAMMA	2.07	4.58
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (2-17 years): Seizure free	0.50	GAMMA	0.32	0.71
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (2-17 years): ≤ 55 seizures	1.00	GAMMA	0.65	1.43
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (2-17 years): > 55 seizures	1.00	GAMMA	0.65	1.43
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (18-55 years): Seizure free	0.50	GAMMA	0.32	0.71
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (18-55 years): ≤ 55 seizures	1.00	GAMMA	0.65	1.43
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (18-55 years): > 55 seizures	1.00	GAMMA	0.65	1.43
Hours of family care per week (2-17 years): Seizure free	33.99	GAMMA	22.00	48.55
Hours of family care per week (2-17 years): ≤ 55 seizures	67.45	GAMMA	43.65	96.35
Hours of family care per week (2-17 years): > 55 seizures	72.12	GAMMA	46.67	103.02
Hours of family care per week (18-55 years): Seizure free	6.80	GAMMA	4.40	9.71
Hours of family care per week (18-55 years): ≤ 55 seizures	13.49	GAMMA	8.73	19.27
Hours of family care per week (18-55 years): > 55 seizures	14.42	GAMMA	9.33	20.60
Hours of professional care per week (2-17 years): Seizure free	22.66	GAMMA	14.66	32.37
Hours of professional care per week (2-17 years): ≤ 55 seizures	44.97	GAMMA	29.10	64.23
Hours of professional care per week (2-17 years): > 55 seizures	48.08	GAMMA	31.11	68.68
Hours of professional care per week (18-55 years): Seizure free	4.53	GAMMA	2.93	6.47
Hours of professional care per week (18-55 years): ≤ 55 seizures	8.99	GAMMA	5.82	12.85
Hours of professional care per week (18-55 years): > 55 seizures	9.62	GAMMA	6.22	13.74
Number of caregivers required	0.00	GAMMA	0.0	3.0
Patient utilities: Seizure-free ≤ 15 days	0.00	BETA	0.0	0.0
Patient utilities: Seizure-free > 15 days	0.75	BETA	0.7	0.8
Patient utilities: ≤ 55 seizures: ≤ 15 days	0.37	BETA	0.0	0.0
Patient utilities: ≤ 55 seizures: >	0.56	BETA	0.3	0.8

15 days				
Patient utilities: > 55 seizures: ≤ 15 days	-0.04	BETA	-0.3	-0.1
Patient utilities: > 55 seizures: > 15 days	0.15	BETA	-0.1	0.2
Carer disutility: Seizure-free ≤ 15 days	0.00	GAMMA	0.0	0.0
Carer disutility: Seizure-free > 15 days	0.00	GAMMA	0.0	0.0
Carer disutility: ≤ 55 seizures: ≤ 15 days	-0.24	GAMMA	-0.2	-0.2
Carer disutility: ≤ 55 seizures: > 15 days	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Carer disutility: > 55 seizures: ≤ 15 days	-0.64	GAMMA	-0.5	-0.8
Carer disutility: > 55 seizures: > 15 days	-0.43	GAMMA	-0.3	-0.6
Other disutility: Seizure-free ≤ 15 days	0.00	GAMMA	0.0	0.0
Other disutility: Seizure-free > 15 days	0.00	GAMMA	0.0	0.0
Other disutility: ≤ 55 seizures: ≤ 15 days	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Other disutility: ≤ 55 seizures: > 15 days	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Other disutility: > 55 seizures: ≤ 15 days	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Other disutility: > 55 seizures: > 15 days	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Rash	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Somnolence	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Fatigue	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Lethargy	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Sedation	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Diarrhoea	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Decreased appetite	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Aggression	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Irritability	-0.12	GAMMA	-0.1	-0.1

Tabel B3: Parameters gevarieerd in de PSA voor DS

Parameter	Distribution	Base case analysis	Lower limit	Upper limit
Weight kg: (2-5 years)	Gamma	17.75	16.95	18.45
Weight in kg: (6-11 years)	Gamma	27.35	25.05	31.50
Weight in kg: (12-17 years)	Gamma	53.00	49.60	56.75
Weight in kg: (18-55 years)	Gamma	53.00	49.60	56.75
Epidyolex Discontinuation cycle 1 : Seizure-free	Beta	5.88%	3.79%	8.39%
Epidyolex Discontinuation cycle 1: ≤ 8 seizures	Beta	5.88%	3.79%	8.39%
Epidyolex Discontinuation cycle 1 : > 8 - ≤ 25 seizures	Beta	5.88%	3.79%	8.39%
Epidyolex Discontinuation cycle 1 : > 25 seizures	Beta	5.88%	3.79%	8.39%
Epidyolex Discontinuation subsequent cycles : Seizure-free	Beta	1.58%	1.02%	2.26%
Epidyolex Discontinuation subsequent cycles: ≤ 8 seizures	Beta	1.57%	1.02%	2.24%
Epidyolex Discontinuation subsequent cycles: > 8 - ≤ 25 seizures	Beta	3.61%	2.33%	5.15%
Epidyolex Discontinuation subsequent cycles : > 25 seizures	Beta	3.97%	2.57%	5.67%
Epidyolex Discontinuation long term : Seizure-free	Beta	0.50%	0.32%	0.71%
Epidyolex Discontinuation long term : ≤ 8 seizures	Beta	10.00%	6.43%	14.24%
Epidyolex Discontinuation long term : > 8 - ≤ 25 seizures	Beta	10.00%	6.43%	14.24%
Epidyolex Discontinuation long term : > 25 seizures	Beta	10.00%	6.43%	14.24%
Epidyolex Stopping rule -1st time point : Seizure-free	Beta	0.00%	0.00%	0.00%
Epidyolex Stopping rule : ≤ 8 seizures	Beta	18.13%	11.59%	25.74%
Epidyolex Stopping rule : > 8 - ≤ 25 seizures	Beta	48.21%	29.61%	67.08%
Epidyolex Stopping rule: > 25 seizures	Beta	68.57%	39.11%	91.36%
Epilepsy-related mortalitys - SUDEP RR: Seizure-free	Gamma	1.00	0.65	1.43
Epilepsy-related mortalitys - SUDEP RR : ≤ 8 seizures	Gamma	1.00	0.65	1.43
Epilepsy-related mortalitys - SUDEP RR : > 25 seizures	Gamma	1.00	0.65	1.43
Epilepsy-related mortalitys - NON-SUDEP RR : Seizure-free	Gamma	1.00	0.65	1.43
Epilepsy-related mortalitys - NON-SUDEP RR : ≤ 8 seizures	Gamma	1.00	0.65	1.43
Epilepsy-related mortalitys - NON-SUDEP RR : > 25 seizures	Gamma	1.00	0.65	1.43

Tabel B3: Parameters gevarieerd in de PSA voor DS

Parameter	Distribution	Base case analysis	Lower limit	Upper limit
Epilepsy-related mortality SUDEP probabilities: Seizure-free	Gamma	0.23%	0.11%	0.49%
Epilepsy-related mortality SUDEP probabilities : ≤ 8 seizures	Gamma	0.23%	0.11%	0.49%
Epilepsy-related mortality SUDEP probabilities : > 8 - ≤ 25 seizures	Beta	0.23%	0.11%	0.49%
Epilepsy-related mortality SUDEP probabilities : > 25 seizures	Beta	0.23%	0.11%	0.49%
Epilepsy-related mortality NON-SUDEP probabilities : Seizure-free	Beta	0.16%	0.11%	0.21%
Epilepsy-related mortality NON-SUDEP probabilities : ≤ 8 seizures	Beta	0.16%	0.11%	0.21%
Epilepsy-related mortality NON-SUDEP probabilities : > 8 - ≤ 25 seizures	Beta	0.16%	0.11%	0.21%
Epilepsy-related mortality NON-SUDEP probabilities : > 25 seizures	Beta	0.16%	0.11%	0.21%
Adverse events total cost - Epidyolex	Gamma	35.35	22.88	50.50
Adverse events total cost - Usual care	Gamma	20.24	13.10	28.91
Rescue Med Costs (2-11 years): Seizure free	Gamma	0.00	0.00	0.00
Rescue Med Costs (2-11 years): ≤ 8 seizures	Gamma	0.51	0.33	0.73
Rescue Med Costs (2-11 years): > 8 - ≤ 25 seizures	Gamma	1.02	0.66	1.46
Rescue Med Costs (2-11 years): > 25 seizures	Gamma	2.04	1.32	2.91
Rescue Med Costs (12-55 years): Seizure free	Gamma	0.00	0.00	0.00
Rescue Med Costs (12-55 years): ≤ 8 seizures	Gamma	0.26	0.17	0.36
Rescue Med Costs (12-55 years): > 8 - ≤ 25 seizures	Gamma	0.51	0.33	0.73
Rescue Med Costs (12-55 years): > 25 seizures	Gamma	1.02	0.66	1.46
Institutionalization Costs (2-11 years): Seizure free	Gamma	0.00	0.00	0.00
Institutionalization Costs (2-11 years): ≤ 8 seizures	Gamma	0.00	0.00	0.00
Institutionalization Costs (2-11 years): > 8 - ≤ 25 seizures	Gamma	0.00	0.00	0.00
Institutionalization Costs (2-11 years): > 25 seizures	Gamma	0.00	0.00	0.00
Institutionalization Costs (12-55 years): Seizure free	Gamma	368.82	238.68	526.82
Institutionalization Costs (12-55 years): ≤ 8 seizures	Gamma	1844.08	1193.39	2634.09
Institutionalization Costs (12-55 years): > 8 - ≤ 25 seizures	Gamma	1844.08	1193.39	2634.09

Tabel B3: Parameters gevarieerd in de PSA voor DS

Parameter	Distribution	Base case analysis	Lower limit	Upper limit
Institutionalization Costs (12-55 years): > 25 seizures	Gamma	1844.08	1193.39	2634.09
Visits costs (2-11 years): Seizure free	Gamma	108.35	70.12	154.77
Visits costs (2-11 years): ≤ 8 seizures	Gamma	622.40	402.79	889.04
Visits costs (2-11 years): > 8 - ≤ 25 seizures	Gamma	1242.43	804.03	1774.69
Visits costs (2-11 years): > 25 seizures	Gamma	2279.61	1475.24	3256.20
Visits costs (12-55 years): Seizure free	Gamma	41.78	27.04	59.68
Visits costs (12-55 years): ≤ 8 seizures	Gamma	250.36	162.02	357.62
Visits costs (12-55 years): > 8 - ≤ 25 seizures	Gamma	485.47	314.17	693.44
Visits costs (12-55 years): > 25 seizures	Gamma	1036.81	670.97	1480.99
Hospitalisation costs (2-11 years): Seizure free	Gamma	0.00	0.00	0.00
Hospitalisation costs (2-11 years): ≤ 8 seizures	Gamma	1547.91	1001.72	2211.04
Hospitalisation costs (2-11 years): > 8 - ≤ 25 seizures	Gamma	3095.82	2003.45	4422.08
Hospitalisation costs (2-11 years): > 25 seizures	Gamma	6191.64	4006.90	8844.16
Hospitalisation costs (12-55 years): Seizure free	Gamma	0.00	0.00	0.00
Hospitalisation costs (12-55 years): ≤ 8 seizures	Gamma	201.48	130.39	287.79
Hospitalisation costs (12-55 years): > 8 - ≤ 25 seizures	Gamma	402.96	260.77	575.59
Hospitalisation costs (12-55 years): > 25 seizures	Gamma	805.92	521.55	1151.18
Weekly Institutionalization costs	Gamma	1536.74	994.49	2195.08
Daily ICU cost - Adults	Gamma	1245.77	806.20	1779.47
Daily ICU cost - Paediatric	Gamma	1245.77	806.20	1779.47
Daily Cost General Ward - Adults	Gamma	499.99	323.57	714.19
Daily Cost General Ward - Paediatric	Gamma	658.60	426.21	940.75
Phone Call Follow-up - Neurologist	Gamma	18.16	11.75	25.93
Phone Call Follow-up - Paediatric neurologist	Gamma	18.16	11.75	25.93
Emergency Department Visit cost	Gamma	272.05	176.06	388.60
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (2-11 years): Seizure-Free	Beta	95.00%	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (2-11 years): ≤ 8 seizures	Beta	95.00%	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among	Beta	95.00%	50.00%	90.00%

Tabel B3: Parameters gevarieerd in de PSA voor DS

Parameter	Distribution	Base case analysis	Lower limit	Upper limit
hospitalisations (2-11 years): > 8 - ≤ 25 seizures				
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (2-11 years): > 25 seizures	Beta	95.00%	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (12-55 years): Seizure-Free	Beta	95.00%	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (12-55 years): ≤ 8 seizures	Beta	95.00%	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (12-55 years): > 8 - ≤ 25 seizures	Beta	95.00%	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (12-55 years): > 25 seizures	Beta	95.00%	50.00%	90.00%
Non-SUDEP costs, n days in ICU: 2-11 years	Gamma	7.00	4.53	10.00
Non-SUDEP costs, n days in ICU: 12-55 years	Gamma	7.00	4.53	10.00
% of institutionalization : Seizure Free	Beta	2.00%	1.29%	2.86%
% of institutionalization: ≤ 8 seizures	Beta	10.00%	6.43%	14.24%
% of institutionalization: > 8 - ≤ 25 seizures	Beta	10.00%	6.43%	14.24%
% of institutionalization: > 25 seizures	Beta	10.00%	6.43%	14.24%
SUDEP total costs (2-11 years)	Gamma	0.00	0.00	0.00
SUDEP total costs (12-55 years)	Gamma	0.00	0.00	0.00
NON-SUDEP total costs (2-11 years)	Gamma	8992.47	5819.45	12844.88
NON-SUDEP total costs (12-55 years)	Gamma	8992.47	5819.45	12844.88
Number of caregivers required	Gamma	2.00	1.29	3.00
Patient utilities: Seizure-free ≤ 18 days	Beta	0.00	0.00	0.00
Patient utilities: Seizure-free > 18 - ≤ 24 days	Beta	0.00	0.00	0.00
Patient utilities: Seizure-free > 24 days	Beta	0.78	0.73	0.82
Patient utilities: ≤ 8 seizures: ≤ 18 days	Beta	0.00	0.00	0.00
Patient utilities: ≤ 8 seizures: > 18 - ≤ 24 days	Beta	0.65	0.59	0.72
Patient utilities: ≤ 8 seizures: > 24 days	Beta	0.72	0.59	0.82
Patient utilities: > 8 - ≤ 25 seizures: ≤ 18 days	Beta	0.39	0.31	0.47
Patient utilities: > 8 - ≤ 25 seizures: > 18 - ≤ 24 days	Beta	0.50	0.31	0.67

Tabel B3: Parameters gevarieerd in de PSA voor DS

Parameter	Distribution	Base case analysis	Lower limit	Upper limit
Patient utilities: > 8 - ≤ 25 seizures: > 24 days	Beta	0.62	0.56	0.67
Patient utilities: > 25 seizures: ≤ 18 days	Beta	0.17	0.07	0.28
Patient utilities: > 25 seizures: > 18 - ≤ 24 days	Beta	0.38	0.30	0.46
Patient utilities: > 25 seizures: > 24 days	Beta	0.00	0.00	0.00
Carer disutility: Seizure-free ≤ 18 days	Gamma	0.00	0.00	0.00
Carer disutility: Seizure-free > 18 - ≤ 24 days	Gamma	0.00	0.00	0.00
Carer disutility: Seizure-free > 24 days	Gamma	0.00	0.00	0.00
Carer disutility: ≤ 8 seizures: ≤ 18 days	Gamma	0.00	0.00	0.00
Carer disutility: ≤ 8 seizures: > 18 - ≤ 24 days	Gamma	-0.10	-0.10	-0.10
Carer disutility: ≤ 8 seizures: > 24 days	Gamma	-0.05	-0.05	-0.05
Carer disutility: > 8 - ≤ 25 seizures: ≤ 18 days	Gamma	-0.29	-0.23	-0.35
Carer disutility: > 8 - ≤ 25 seizures: > 18 - ≤ 24 days	Gamma	-0.20	-0.14	-0.26
Carer disutility: > 8 - ≤ 25 seizures: > 24 days	Gamma	-0.12	-0.06	-0.18
Carer disutility: > 25 seizures: ≤ 18 days	Gamma	-0.37	-0.29	-0.45
Carer disutility: > 25 seizures: > 18 - ≤ 24 days	Gamma	-0.23	-0.15	-0.31
Carer disutility: > 25 seizures: > 24 days	Gamma	0.00	0.08	-0.08
Other disutility: Seizure-free ≤ 18 days	Gamma	0.00	0.00	0.00
Other disutility: Seizure-free > 18 - ≤ 24 days	Gamma	0.00	0.00	0.00
Other disutility: Seizure-free > 24 days	Gamma	0.00	0.00	0.00
Other disutility: ≤ 8 seizures: ≤ 18 days	Gamma	0.00	0.00	0.00
Other disutility: ≤ 8 seizures: > 18 - ≤ 24 days	Gamma	-0.08	-0.09	-0.07
Other disutility: ≤ 8 seizures: > 24 days	Gamma	-0.08	-0.09	-0.07
Other disutility: > 8 - ≤ 25 seizures: ≤ 18 days	Gamma	-0.12	-0.13	-0.11
Other disutility: > 8 - ≤ 25 seizures: > 18 - ≤ 24 days	Gamma	-0.12	-0.13	-0.11
Other disutility: > 8 - ≤ 25 seizures: > 24 days	Gamma	-0.12	-0.13	-0.11

Tabel B3: Parameters gevarieerd in de PSA voor DS

Parameter	Distribution	Base case analysis	Lower limit	Upper limit
Other disutility: > 25 seizures: ≤ 18 days	Gamma	-0.12	-0.13	-0.11
Other disutility: > 25 seizures: > 18 - ≤ 24 days	Gamma	-0.12	-0.13	-0.11
Other disutility: > 25 seizures: > 24 days	Gamma	-0.12	-0.13	-0.11
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Rash	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Somnolence	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Fatigue	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Lethargy	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Sedation	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Diarrhoea	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Decreased appetite	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Aggression	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Irritability	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13
Proportion of total care by family members	Beta	60%	36%	82%
Proportion of total care by professionals	Beta	40%	25%	56%
Time cost of family carer per hour (replacement cost)	Gamma	14.95	9.68	21.36
Time cost of professional care per hour	Gamma	53.40	34.56	76.28
Average distance to a hospital (km)	Gamma	7.00	4.53	10.00
Cost per km for a car/public transport	Gamma	0.20	0.13	0.29
Parking cost per hospital visit	Gamma	3.20	2.07	4.58
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (2-17 years): Seizure free	Gamma	0.50	0.32	0.71
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (2-17 years): ≤ 8 seizures	Gamma	1.00	0.65	1.43
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (2-17 years): > 8 - ≤ 25 seizures	Gamma	2.00	1.29	2.86
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (2-17 years): > 25 seizures	Gamma	3.00	1.94	4.29
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (18-55 years): Seizure free	Gamma	0.50	0.32	0.71
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (18-55 years): ≤ 8 seizures	Gamma	0.50	0.32	0.71
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (18-55 years): > 8 seizures	Gamma	1.20	0.78	1.71

Tabel B3: Parameters gevarieerd in de PSA voor DS

Parameter	Distribution	Base case analysis	Lower limit	Upper limit
hospital (18-55 years): > 8 - ≤ 25 seizures				
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (18-55 years): > 25 seizures	Gamma	3.00	1.94	4.29
Hours of family care per week (2-17 years): Seizure free	Gamma	30.90	20.00	44.14
Hours of family care per week (2-17 years): ≤ 8 seizures	Gamma	61.32	39.68	87.59
Hours of family care per week (2-17 years): > 8 - ≤ 25 seizures	Gamma	64.39	41.67	91.97
Hours of family care per week (2-17 years): > 25 seizures	Gamma	67.45	43.65	96.35
Hours of family care per week (18-55 years): Seizure free	Gamma	6.18	4.00	8.83
Hours of family care per week (18-55 years): ≤ 8 seizures	Gamma	12.26	7.94	17.52
Hours of family care per week (18-55 years): > 8 - ≤ 25 seizures	Gamma	12.88	8.33	18.39
Hours of family care per week (18-55 years): > 25 seizures	Gamma	13.49	8.73	19.27
Hours of professional care per week (2-17 years): Seizure free	Gamma	20.60	13.33	29.43
Hours of professional care per week (2-17 years): ≤ 8 seizures	Gamma	40.88	26.46	58.39
Hours of professional care per week (2-17 years): > 8 - ≤ 25 seizures	Gamma	42.92	27.78	61.31
Hours of professional care per week (2-17 years): > 25 seizures	Gamma	44.97	29.10	64.23
Hours of professional care per week (18-55 years): Seizure free	Gamma	4.12	2.67	5.89
Hours of professional care per week (18-55 years): ≤ 8 seizures	Gamma	8.18	5.29	11.68
Hours of professional care per week (18-55 years): > 8 - ≤ 25 seizures	Gamma	8.58	5.56	12.26
Hours of professional care per week (18-55 years): > 25 seizures	Gamma	8.99	5.82	12.85

Tabel B4: Parameters gevarieerd in de PSA voor LGS

Parameter	Distribution	Base case analysis	Lower limit	Upper limit
Weight kg: (2-5 years)	Gamma	18.15	16.48	19.90
Weight in kg: (6-11 years)	Gamma	26.50	23.95	29.18
Weight in kg: (12-17 years)	Gamma	47.40	43.20	52.00
Weight in kg: (18-55 years)	Gamma	58.20	50.20	67.00
Epidyolex Discontinuation cycle 1 : Seizure-free	Beta	5.56%	3.58%	7.92%
Epidyolex Discontinuation cycle 1: ≤ 45 seizures	Beta	5.56%	3.58%	7.92%
Epidyolex Discontinuation cycle 1 : > 45 - ≤ 110 seizures	Beta	5.56%	3.58%	7.92%
Epidyolex Discontinuation cycle 1 : > 110 seizures	Beta	5.56%	3.58%	7.92%
Epidyolex Discontinuation subsequent cycles : Seizure-free	Beta	1.04%	0.67%	1.49%
Epidyolex Discontinuation subsequent cycles: ≤ 45 seizures	Beta	1.76%	1.14%	2.52%
Epidyolex Discontinuation subsequent cycles: > 45 - ≤ 110 seizures	Beta	2.70%	1.75%	3.86%
Epidyolex Discontinuation subsequent cycles : > 110 seizures	Beta	5.57%	3.59%	7.94%
Epidyolex Discontinuation long term : Seizure-free	Beta	0.50%	0.32%	0.71%
Epidyolex Discontinuation long term : ≤ 45 seizures	Beta	10.00%	6.43%	14.24%
Epidyolex Discontinuation long term : > 45 - ≤ 110 seizures	Beta	10.00%	6.43%	14.24%
Epidyolex Discontinuation long term : > 110 seizures	Beta	10.00%	6.43%	14.24%
Epidyolex Stopping rule -1st time point : Seizure-free	Beta	0.00%	0.00%	0.00%
Epidyolex Stopping rule : ≤ 45 seizures	Beta	13.27%	8.52%	18.88%
Epidyolex Stopping rule : > 45 - ≤ 110 seizures	Beta	58.33%	34.86%	79.93%
Epidyolex Stopping rule: > 110 seizures	Beta	61.11%	36.16%	83.25%
Epilepsy-related mortalities - SUDEP RR: Seizure-free	Gamma	1	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalities - SUDEP RR : ≤ 45 seizures	Gamma	1	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalities - SUDEP RR : > 110 seizures	Gamma	1	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalities - NON-SUDEP RR : Seizure-free	Gamma	1	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalities - NON-SUDEP RR : ≤ 45 seizures	Gamma	1	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalities - NON-SUDEP RR : > 110 seizures	Gamma	1	0.6	1.4
Epilepsy-related mortalities SUDEP probabilities: Seizure-free	Beta	0.23%	0.11%	0.49%

Epilepsy-related mortality SUDEP probabilities : ≤ 45 seizures	Beta	0.23%	0.11%	0.49%
Epilepsy-related mortality SUDEP probabilities : > 45 - ≤ 110 seizures	Beta	0.23%	0.11%	0.49%
Epilepsy-related mortality SUDEP probabilities : > 110 seizures	Beta	0.23%	0.11%	0.49%
Epilepsy-related mortality NON-SUDEP probabilities : Seizure-free	Beta	0.16%	0.11%	0.21%
Epilepsy-related mortality NON-SUDEP probabilities : ≤ 45 seizures	Beta	0.16%	0.11%	0.21%
Epilepsy-related mortality NON-SUDEP probabilities : > 45 - ≤ 110 seizures	Beta	0.16%	0.11%	0.21%
Epilepsy-related mortality NON-SUDEP probabilities : > 110 seizures	Beta	0.16%	0.11%	0.21%
Adverse events total cost - Epidyolex	Gamma	32.65	21.13	46.64
Adverse events total cost - Usual care	Gamma	11.30	7.31	16.14
Rescue Med Costs (2-11 years): Seizure free	Gamma	0.00	0.00	0.00
Rescue Med Costs (2-11 years): ≤ 45 seizures	Gamma	0.07	0.04	0.10
Rescue Med Costs (2-11 years): > 45 - ≤ 110 seizures	Gamma	0.17	0.11	0.24
Rescue Med Costs (2-11 years): > 110 seizures	Gamma	0.27	0.18	0.39
Rescue Med Costs (12-55 years): Seizure free	Gamma	0.00	0.00	0.00
Rescue Med Costs (12-55 years): ≤ 45 seizures	Gamma	0.07	0.04	0.10
Rescue Med Costs (12-55 years): > 45 - ≤ 110 seizures	Gamma	0.17	0.11	0.24
Rescue Med Costs (12-55 years): > 110 seizures	Gamma	0.27	0.18	0.39
Institutionalization Costs (2-11 years): Seizure free	Gamma	0.00	0.00	0.00
Institutionalization Costs (2-11 years): ≤ 45 seizures	Gamma	0.00	0.00	0.00
Institutionalization Costs (2-11 years): > 45 - ≤ 110 seizures	Gamma	0.00	0.00	0.00
Institutionalization Costs (2-11 years): > 110 seizures	Gamma	0.00	0.00	0.00
Institutionalization Costs (12-55 years): Seizure free	Gamma	368.82	238.7	526.8
Institutionalization Costs (12-55 years): ≤ 45 seizures	Gamma	1844.08	1193.4	2634.1
Institutionalization Costs (12-55 years): > 45 - ≤ 110 seizures	Gamma	1844.08	1193.4	2634.1
Institutionalization Costs (12-55 years): > 110 seizures	Gamma	1844.08	1193.4	2634.1
Visits costs (2-11 years): Seizure free	Gamma	142.49	92.2	203.5
Visits costs (2-11 years): ≤ 45 seizures	Gamma	316.48	204.8	452.1

Visits costs (2-11 years): > 45 - ≤ 110 seizures	Gamma	625.91	405.1	894.1
Visits costs (2-11 years): > 110 seizures	Gamma	953.50	617.1	1362.0
Visits costs (12-55 years): Seizure free	Gamma	58.85	38.1	84.1
Visits costs (12-55 years): ≤ 45 seizures	Gamma	161.73	104.7	231.0
Visits costs (12-55 years): > 45 - ≤ 110 seizures	Gamma	282.69	182.9	403.8
Visits costs (12-55 years): > 110 seizures	Gamma	509.78	329.9	728.2
Hospitalisation costs (2-11 years): Seizure free	Gamma	0.00	0.0	0.0
Hospitalisation costs (2-11 years): ≤ 45 seizures	Gamma	257.98	167.0	368.5
Hospitalisation costs (2-11 years): > 45 - ≤ 110 seizures	Gamma	644.96	417.4	921.3
Hospitalisation costs (2-11 years): > 110 seizures	Gamma	1031.94	667.8	1474.0
Hospitalisation costs (12-55 years): Seizure free	Gamma	0.00	0.0	0.0
Hospitalisation costs (12-55 years): ≤ 45 seizures	Gamma	67.16	43.5	95.9
Hospitalisation costs (12-55 years): > 45 - ≤ 110 seizures	Gamma	167.90	108.7	239.8
Hospitalisation costs (12-55 years): > 110 seizures	Gamma	268.64	173.8	383.7
Weekly Institutionalization costs	Gamma	1536.74	994.5	2195.1
Daily ICU cost - Adults	Gamma	1245.77	806.2	1779.5
Daily ICU cost - Paediatric	Gamma	1245.77	806.2	1779.5
Daily Cost General Ward - Adults	Gamma	499.99	323.6	714.2
Daily Cost General Ward - Paediatric	Gamma	658.60	426.2	940.7
Phone Call Follow-up - Neurologist	Gamma	18.16	11.7	25.9
Phone Call Follow-up - Paediatric neurologist	Gamma	18.16	11.7	25.9
Emergency Department Visit cost	Gamma	272.05	176.1	388.6
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (2-11 years): Seizure-Free	Beta	95%	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (2-11 years): ≤ 45 seizures	Beta	95%	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (2-11 years): > 45 - ≤ 110 seizures	Beta	95%	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (2-11 years): > 110 seizures	Beta	95%	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (12-55 years): Seizure-Free	Beta	95%	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (12-55 years): Seizure-Free	Beta	95%	50.00%	90.00%

hospitalisations (12-55 years): ≤ 45 seizures				
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (12-55 years): > 45 - ≤ 110 seizures	Beta	95%	50.00%	90.00%
% General Ward (vs ICU) among hospitalisations (12-55 years): > 110 seizures	Beta	95%	50.00%	90.00%
Non-SUDEP costs, n days in ICU: 2-11 years	Gamma	7.00	4.5	10.0
Non-SUDEP costs, n days in ICU: 12-55 years	Gamma	7.00	4.5	10.0
% of institutionalization : Seizure Free	Beta	2%	1%	3%
% of institutionalization: ≤ 45 seizures	Beta	10%	6%	14%
% of institutionalization: > 45 - ≤ 110 seizures	Beta	10%	6%	14%
% of institutionalization: > 110 seizures	Beta	10%	6%	14%
SUDEP total costs (2-11 years)	Gamma	0	0.0	0.0
SUDEP total costs (12-55 years)	Gamma	0	0.0	0.0
NON-SUDEP total costs (2-11 years)	Gamma	8992	5819.5	12844.9
NON-SUDEP total costs (12-55 years)	Gamma	8992	5819.5	12844.9
Number of caregivers required	Gamma	2.00	1.3	3.0
Patient utilities: Seizure-free ≤ 3 days	Beta	0.00	0.0	0.0
Patient utilities: Seizure-free > 3 - ≤ 15 days	Beta	0.00	0.0	0.0
Patient utilities: Seizure-free > 15 days	Beta	0.75	0.7	0.8
Patient utilities: ≤ 45 seizures: ≤ 3 days	Beta	0.00	0.0	0.0
Patient utilities: ≤ 45 seizures: > 3 - ≤ 15 days	Beta	0.38	0.3	0.5
Patient utilities: ≤ 45 seizures: > 15 days	Beta	0.56	0.3	0.8
Patient utilities: > 45 - ≤ 110 seizures: ≤ 3 days	Beta	-0.01	-0.1	0.1
Patient utilities: > 45 - ≤ 110 seizures: > 3 - ≤ 15 days	Beta	0.11	-0.1	0.3
Patient utilities: > 45 - ≤ 110 seizures: > 15 days	Beta	0.23	0.1	0.3
Patient utilities: > 110 seizures: ≤ 3 days	Beta	-0.19	-0.3	-0.1
Patient utilities: > 110 seizures: > 3 - ≤ 15 days	Beta	-0.08	-0.3	0.2
Patient utilities: > 110 seizures: > 15 days	Beta	0.03	-0.1	0.2
Carer disutility: Seizure-free ≤ 3 days	Gamma	0.00	0.0	0.0
Carer disutility: Seizure-free > 3 - ≤ 15 days	Gamma	0.00	0.0	0.0

Carer disutility: Seizure-free > 15 days	Gamma	0.00	0.0	0.0
Carer disutility: ≤ 45 seizures: ≤ 3 days	Gamma	0.00	0.0	0.0
Carer disutility: ≤ 45 seizures: > 3 - ≤ 15 days	Gamma	-0.24	-0.2	-0.2
Carer disutility: ≤ 45 seizures: > 15 days	Gamma	-0.12	-0.1	-0.1
Carer disutility: > 45 - ≤ 110 seizures: ≤ 3 days	Gamma	-0.61	-0.5	-0.7
Carer disutility: > 45 - ≤ 110 seizures: > 3 - ≤ 15 days	Gamma	-0.50	-0.4	-0.6
Carer disutility: > 45 - ≤ 110 seizures: > 15 days	Gamma	-0.39	-0.3	-0.5
Carer disutility: > 110 seizures: ≤ 3 days	Gamma	-0.78	-0.6	-0.9
Carer disutility: > 110 seizures: > 3 - ≤ 15 days	Gamma	-0.64	-0.5	-0.8
Carer disutility: > 110 seizures: > 15 days	Gamma	-0.49	-0.4	-0.6
Other disutility: Seizure-free ≤ 3 days	Gamma	0.00	0.00	0.00
Other disutility: Seizure-free > 3 - ≤ 15 days	Gamma	0.00	0.00	0.00
Other disutility: Seizure-free > 15 days	Gamma	0.00	0.00	0.00
Other disutility: ≤ 45 seizures: ≤ 3 days	Gamma	-0.12	-0.13	-0.11
Other disutility: ≤ 45 seizures: > 3 - ≤ 15 days	Gamma	-0.12	-0.13	-0.11
Other disutility: ≤ 45 seizures: > 15 days	Gamma	-0.12	-0.13	-0.11
Other disutility: > 45 - ≤ 110 seizures: ≤ 3 days	Gamma	-0.12	-0.13	-0.11
Other disutility: > 45 - ≤ 110 seizures: > 3 - ≤ 15 days	Gamma	-0.12	-0.13	-0.11
Other disutility: > 45 - ≤ 110 seizures: > 15 days	Gamma	-0.12	-0.13	-0.11
Other disutility: > 110 seizures: ≤ 3 days	Gamma	-0.13	-0.14	-0.12
Other disutility: > 110 seizures: > 3 - ≤ 15 days	Gamma	-0.13	-0.14	-0.12
Other disutility: > 110 seizures: > 15 days	Gamma	-0.13	-0.14	-0.12
Adverse events disutilites applied to severe AEs - Rash	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13
Adverse events disutilites applied to severe AEs - Somnolence	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13
Adverse events disutilites applied to severe AEs - Fatigue	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13
Adverse events disutilites applied to severe AEs - Lethargy	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13
Adverse events disutilites applied to	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13

severe AEs - Sedation				
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Diarrhoea	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Decreased appetite	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Aggression	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13
Adverse events disutilities applied to severe AEs - Irritability	Gamma	-0.12	-0.11	-0.13
Proportion of total care by family members	Beta	60%	36%	82%
Proportion of total care by professionals	Beta	40%	25%	56%
Time cost of family carer per hour (replacement cost)	Gamma	14.95	9.68	21.36
Time cost of professional care per hour	Gamma	53.40	34.56	76.28
Average distance to a hospital (km)	Gamma	7.00	4.53	10.00
Cost per km for a car/public transport	Gamma	0.20	0.13	0.29
Parking cost per hospital visit	Gamma	3.20	2.07	4.58
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (2-17 years): Seizure free	Gamma	0.50	0.32	0.71
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (2-17 years): ≤ 45 seizures	Gamma	1.00	0.65	1.43
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (2-17 years): > 45 - ≤ 110 seizures	Gamma	2.00	1.29	2.86
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (2-17 years): > 110 seizures	Gamma	3.00	1.94	4.29
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (18-55 years): Seizure free	Gamma	0.50	0.32	0.71
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (18-55 years): ≤ 45 seizures	Gamma	1.00	0.65	1.43
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (18-55 years): > 45 - ≤ 110 seizures	Gamma	1.20	0.78	1.71
Number of Nurse visits per cycle in a hospital (18-55 years): > 110 seizures	Gamma	3.00	1.94	4.29
Hours of family care per week (2-17 years): Seizure free	Gamma	33.99	22.00	48.55
Hours of family care per week (2-17 years): ≤ 45 seizures	Gamma	67.45	43.65	96.35
Hours of family care per week (2-17 years): > 45 - ≤ 110 seizures	Gamma	70.82	45.83	101.17
Hours of family care per week (2-17 years): > 110 seizures	Gamma	74.20	48.02	105.98
Hours of family care per week (18-55 years): Seizure free	Gamma	6.80	4.40	9.71
Hours of family care per week (18-55 years): ≤ 45 seizures	Gamma	13.49	8.73	19.27
Hours of family care per week (18-55 years): > 45 - ≤ 110 seizures	Gamma	14.16	9.17	20.23

Hours of family care per week (18-55 years): > 110 seizures	Gamma	14.84	9.60	21.20
Hours of professional care per week (2-17 years): Seizure free	Gamma	22.66	14.66	32.37
Hours of professional care per week (2-17 years): ≤ 45 seizures	Gamma	44.97	29.10	64.23
Hours of professional care per week (2-17 years): > 45 - ≤ 110 seizures	Gamma	47.22	30.56	67.44
Hours of professional care per week (2-17 years): > 110 seizures	Gamma	49.46	32.01	70.66
Hours of professional care per week (18-55 years): Seizure free	Gamma	4.53	2.93	6.47
Hours of professional care per week (18-55 years): ≤ 45 seizures	Gamma	8.99	5.82	12.85
Hours of professional care per week (18-55 years): > 45 - ≤ 110 seizures	Gamma	9.44	6.11	13.49
Hours of professional care per week (18-55 years): > 110 seizures	Gamma	9.89	6.40	14.13