



(21555) EPIDYOLEX, Jazz Pharmaceuticals Switzerland GmbH

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2025

1 Zulassung Swissmedic

EPIDYOLEX wurde von Swissmedic per 30. August 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

„EPIDYOLEX wird als Zusatztherapie bei Krampfanfällen, die bei Patienten ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS), Dravet-Syndrom (DS) oder der Tuberösen Sklerose (TSC) einhergehen, angewendet.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus (gemäss Fachinformation)

Die genauen Mechanismen der antikonvulsiven Wirkung von Cannabidiol beim Menschen sind nicht bekannt.

Cannabidiol übt seine antikonvulsive Wirkung nicht durch Wechselwirkungen mit Cannabinoidrezeptoren aus.

Cannabidiol reduziert die neuronale Übererregbarkeit mittels der Modulation von intrazellulärem Kalzium über den G-Protein-gekoppelten Rezeptor 55 (GPR55) und der transienten Rezeptor-Potential-Kationenkanäle der Unterfamilie V1 (TRPV1) sowie der Modulation der Adenosin-vermittelten Signalgebung durch Hemmung der intrazellulären Aufnahme von Adenosin über den equilibrativen Nucleosidtransporter 1 (ENT1).

Standard of Care

Dravet-Syndrom (DS), Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS):

Topiramat und Rufinamid sind in der EU als ergänzende Therapie zur Behandlung von LGS zugelassen.

Weder Felbamat, Lamotrigin (LTG), Natriumvalproat (VPA) noch Clobazam (CLB) sind speziell für LGS oder DS zugelassen, aber für die Behandlung von Epilepsie und werden in beiden Indikationen eingesetzt.

In beiden Indikationen wird VPA häufig eingesetzt, um das erstmalige Wiederauftreten von Krampfanfällen zu verhindern und Benzodiazepine (z. B. Diazepam, Midazolam, Clonazepam oder CLB) werden häufig gleichzeitig verabreicht, um die Dauer langanhaltender Krampfanfälle zu begrenzen. Optionen für die Zweitlinie und spätere des Dravet Syndroms umfassen in der Regel Topiramat, ketogene Diät, Levetiracetam (LEV), Bromide und Vagusnervstimulation Stimulation (VNS), während LTG, Rufinamid, Lacosamid und Felbamat auch bei LGS eingesetzt werden.

Polytherapien ist bei beiden Indikationen üblich. Bei beiden Indikationen kann es schwierig sein, eine ausreichende Anfallskontrolle zu erreichen.

Tuberöse Sklerose (TSC):

Die meisten Patienten mit TSC nehmen zwischen 3 und 5 AEDs (antiepileptic drug) ein. Solche Behandlungsschemata bieten jedoch nicht immer eine ausreichende Anfallskontrolle und sind mit Nebenwirkungen verbunden.

Die einzige in der Schweiz zugelassene, jedoch nicht vergütete Therapie neben AED für TSC-assoziierte Anfälle ist der mTOR-Inhibitor Everolimus. Vigabatrin wird in der Regel als Erstlinientherapie für TSC-bedingte Spasmen oder fokale Anfälle bei Kindern < 1 Jahr empfohlen. Kortikotropin (ACTH) oder andere Kortikosteroide haben sich als wirksam bei der Behandlung von kindlichen Spasmen erwiesen.

Benzodiazepine wie CLB werden in der Regel nicht zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC eingesetzt, und Leitlinien unterstützen den Einsatz nicht.

Trotz der derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten leiden viele Patienten mit TSC-assoziiierter Epilepsie weiterhin an Anfällen und bei den meisten wird keine Anfallskontrolle erreicht.

Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von EPIDYOLEX wurde an randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudien zur Zusatztherapie bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS), dem Dravet-Syndrom (DS) und bei Tuberöser Sklerose (TSC) untersucht.

Studien GWPCARE3 und GWPCARE4 – Lennox-Gastaut-Syndrom (LSG)

Devinsky et al. – Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome (GWPCARE3) – N Engl J Med 2018;378:1888-97.

Thiele et al. – Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4) – Lancet 2018;391(10125):1085-1096.

Die Wirksamkeit von EPIDYOLEX als Zusatztherapie bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudien (GWPCARE3 und GWPCARE4) untersucht.

Jede Studie bestand aus einem 4-wöchigen Ausgangszeitraum, einem 2-wöchigen Titrationszeitraum und einem 12-wöchigen Erhaltungszeitraum. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 15 Jahre, und 94 % der Patienten nahmen 2 oder mehr Antiepileptika gleichzeitig während der Studie ein. Die in beiden Studien am häufigsten verwendeten gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika (> 25 % der Patienten) waren Valproat, Clobazam, Lamotrigin, Levetiracetam und Rufinamid.

Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung der Sturzanfälle pro 28 Tage über den Behandlungszeitraum in der EPIDYOLEX-Gruppe im Vergleich zu Placebo gegenüber dem Ausgangswert. Sturzanfälle sind als atonische, tonische oder tonisch-klonische Anfälle definiert.

EPIDYOLEX ging während des Behandlungszeitraums in jeder Studie mit einer Zunahme der Anzahl Sturzanfall-freier Tage einher; dies entspricht 3 – 5 Tage pro 28 Tage mehr als bei Placebo (20 mg/kg/Tag) bzw. 3 Tage pro 28 Tage mehr als bei Placebo (10 mg/kg/Tag).

Sekundäre Hauptendpunkte waren der Anteil der Patienten, bei denen die Häufigkeit der Sturzanfälle um mindestens 50 % gesunken war, die prozentuale Veränderung der Gesamtkrampfanfallshäufigkeit gegenüber dem Ausgangswert und der allgemeine Veränderungseindruck des Patienten/der Pflegeperson bei ihrer letzten Visite.

Primäre und sekundäre Hauptendpunkte - Ergebnisgrößen:

	Studie GWPCARE3			Studie GWPCARE4	
	Epidyolex	Epidyolex	Placebo	Epidyolex	Placebo
	20 mg/kg/Tag (n = 76)	10 mg/kg/Tag (n = 73)	(n = 76)	20 mg/kg/Tag (n = 86)	(n = 85)
Primärer Endpunkt - prozentuale Verringerung der Häufigkeit der Sturzanfälle					
Sturzanfälle					
Mediane	41,9	37,2	17,2	43,9	21,8
Verringerung in %					
Vergleich mit Placebo					
Unterschied	21,6	19,2		17,2	
95% KI	6,7; 34,8	7,7; 31,2		4,1; 30,3	
p-Wert	0,005	0,002		0,014	
Sekundäre Hauptendpunkte					
50%	39,5%	35,6%	14,5%	44,2%	23,5%
Responderanteil^a					
p-Wert	0,001	0,003		0,004	
Krampfanfälle insgesamt	38,4	36,4	18,5	41,2	13,7
Mediane %					
Verringerung					
Vergleich mit Placebo					
Unterschied	18,8	19,5		21,1	
95% KI	4,4; 31,8	7,5; 30,4		9,4; 33,3	
p-Wert	0,009	0,002		0,001	

Fazit

Insgesamt wurden in den Studien 396 Patienten mit LGS analysiert. EPIDYOLEX ging während des Behandlungszeitraums mit einer Zunahme der Anzahl Sturzanfall-freier Tage einher.

Studien GWPCARE2 und GWPCARE1 – Dravet-Syndrom (DS)

Devinsky et al. – Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome (GWPCARE1) – N Engl J Med 2017;376:2011-20.

Miller et al. – Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome (GWPCARE2) – JAMA Neurol. 2020;77(5):613-621.

Die Wirksamkeit von EPIDYOLEX als Zusatztherapie bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Dravet-Syndrom (DS) wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudien (GWPCARE2 und GWPCARE1) bewertet.

Jede Studie bestand aus einem 4-wöchigen Ausgangszeitraum, einem 2-wöchigen Titrationszeitraum und einem 12-wöchigen Erhaltungszeitraum. Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 9 Jahre und 94 % nahmen während der Studie 2 oder mehr Antiepileptika gleichzeitig ein. Die in beiden Studien am häufigsten verwendeten gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika (> 25 % der Patienten) waren Valproat, Clobazam, Stiripentol und Levetiracetam.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Häufigkeit von konvulsiven Krampfanfällen während des Behandlungszeitraums (1. Tag bis zum Ende des auswertbaren Zeitraums) im Vergleich zum Ausgangswert (GWPCARE2) und die mediane prozentuale Veränderung an konvulsiven Krampfanfällen pro 28 Tage über den Behandlungszeitraum in der EPIDYOLEX-Gruppe im Vergleich zu Placebo (GWPCARE1). Als konvulsive Krampfanfälle wurden alle zählbaren atonischen, tonischen, klonischen und tonisch-klonischen Anfälle definiert.

EPIDYOLEX ging während des Behandlungszeitraums in jeder Studie mit einer Zunahme der Anzahl anfallfreier Tage einher; dies entspricht 1 – 1,5 Tage pro 28 Tage mehr als bei Placebo (20 mg/kg/Tag) bzw. 2 bis 2,5 Tage pro 28 Tage mehr als bei Placebo (10 mg/kg/Tag).

Sekundäre Hauptendpunkte bei GWPCARE2 waren der Anteil der Patienten, bei denen die Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um mindestens 50 % gesunken war, die Änderung der Häufigkeit der Krampfanfälle insgesamt, sowie der Allgemeine Veränderungseindruck der Pflegeperson bei der letzten Visite. Der sekundäre Hauptendpunkt bei GWPCARE1 war der Anteil der Patienten mit einer Verringerung der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle um mindestens 50 %.

Primäre und sekundäre Hauptendpunkte - Ergebnisgrößen:

	Studie GWPCARE2			Studie GWPCARE1	
	Epidyolex 20 mg/kg/Tag (n = 67)	Epidyolex 10 mg/kg/Tag (n = 66)	Placebo (n = 65)	Epidyolex 20 mg/kg/Tag (n = 61)	Placebo (n = 59)
Primärer Endpunkt	Verringerung der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle			Prozentuale Verringerung der Häufigkeit der konvulsiven Krampfanfälle	
Konvulsive Krampfanfälle					
Mediane prozentuale Verringerung/ % Verringerung	45,7	48,7	26,9	38,9	13,3
Vergleich mit Placebo % Verringerung	25,7	29,8		22,8	
Unterschied					
95% KI	2,9; 43,2	8,4; 46,2		5,4; 41,1	
p-Wert	0,030	0,010		0,012	
Sekundäre Hauptendpunkte					
50% Responderanteil^a	49,3%	43,9%	26,2%	42,6%	27,1%
p-Wert	0,007	0,033		0,078	
Krampfanfälle insgesamt					
Mediane prozentuale Verringerung/ % Verringerung	47,3	56,4	29,7	*	
Vergleich mit Placebo % Verringerung	25,1	38,0			
Unterschied					
95% KI	3,5; 41,9	20,1; 51,9			
p-Wert	0,026	<0,001			

Fazit

Insgesamt wurden 715 Patienten in die jetzt abgeschlossenen Zulassungsstudien randomisiert, darunter 396 Patienten mit LGS und 319 Patienten mit DS. EPIDYOLEX ging während des Behandlungszeitraums in allen Studien mit einer Zunahme der Anzahl Sturzanfall-freier Tage einher.

Studie GWPCARE6 – Tuberöse Sklerose (TSC)

Thiele et al. – Add-On Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis – JAMA Neurol. 2021;78(3):285-292

Die Wirksamkeit von Epidyolex (25 und 50 mg/kg/Tag) als Zusatztherapie bei Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie (GWPCARE6) untersucht.

Die Studie bestand aus einem 4-wöchigen Ausgangszeitraum, einem 4-wöchigen Titrationszeitraum sowie einem 12-wöchigen Erhaltungszeitraum (16-wöchiger Behandlungs- und Hauptauswertungszeitraum).

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug 14 Jahre und alle Patienten ausser einem nahmen während der Studie ein oder mehrere Antiepileptika gleichzeitig ein. Die am häufigsten eingenommenen Antiepileptika (> 25% der Patienten) waren Valproat (45%), Vigabatrin (33%), Levetiracetam (29 %) und Clobazam (27%).

Der primäre Endpunkt war die **prozentuale Veränderung der Anzahl der Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC** über den Behandlungszeitraum (Erhaltung und Titration) in der Epidyolex-Gruppe im Vergleich zu Placebo jeweils gegenüber dem Ausgangswert. Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC wurden als fokale motorische Anfälle ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins oder der Wahrnehmung, fokale Anfälle mit Beeinträchtigung des Bewusstseins oder der Wahrnehmung, fokale Anfälle, die sich zu beidseitigen generalisierten krampfartigen Anfällen entwickeln, und generalisierte Anfälle (tonisch-klonische, tonische, klonische oder atonische Anfälle) definiert.

Wichtige sekundäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit einer mindestens 50-prozentigen Verringerung der Häufigkeit von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC, der allgemeine Eindruck der eingetretenen Veränderungen des Patienten/der Pflegeperson (Subject/Caregiver Global Impression of Change / S/CGIC) bei ihrem letzten Besuch sowie die prozentuale Veränderung der Gesamtkrampfanfallshäufigkeit gegenüber dem Ausgangswert.

Primäre und sekundäre Hauptendpunktmessungen in der TSC-Studie (Gesamtpatientenpopulation)

	Studie GWPCARE6	
	Epidyolex 25 mg/kg/Tag (n= 75)	Placebo (n= 76)
Primärer Endpunkt – Prozentuale Verringerung der Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC^a		
Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC	48,6%	26,5%
% Verringerung gegenüber dem Ausgangswert		
% Verringerung gegenüber Placebo	30,1%	
95% KI	13,9%, 43,3%	
p-Wert	0,0009	
Wichtige sekundäre Endpunkte		
% Anteil der Patienten mit einer $\geq$ 50% Verringerung	36%	22,4%
p-Wert ^b	0,0692	
Krampfanfälle total		
% Verringerung gegenüber dem Ausgangswert	48,1%	26,9%
% Verringerung gegenüber Placebo	29,1%	
95% KI	12,7%, 42,4%	
p-Wert	0,0013	

Fazit

Der primäre Endpunkt war statistisch signifikant. Es wurde gezeigt, dass 50 mg Cannabidiol/kg/Tag die Anfallshäufigkeit in einem ähnlichen Mass verringert wie 25 mg Cannabidiol/kg/Tag. Allerdings ging diese Dosis im Vergleich zu 25 mg Cannabidiol/kg/Tag mit mehr Nebenwirkungen einher, weshalb die empfohlene Höchstdosis 25 mg/kg/Tag beträgt.

Keiner der sekundären Endpunkte erreichte statistische Signifikanz. Der wichtigste sekundären Endpunkt: «Patienten mit einer Verringerung der TSC-assoziierten Anfallshäufigkeit um $\geq$ 50 % gegenüber dem Ausgangswert» war in der Gruppe mit 25 mg/kg/Tag (36,0 %) und der Gruppe mit 50 mg/kg/Tag (39,7 %) im Vergleich zur Placebogruppe (22,4 %). Die OR für das Erreichen einer $\geq$ 50%igen Reduktion der TSC-assoziierten Anfallshäufigkeit erreichte für die 25 mg/kg/Tag-Gruppe keine statistische Signifikanz (P=0,0692) und daher wurde die hierarchische Prüfung beendet.

Im Vergleich zu Placebo ging EPIDYOLEX während des Behandlungszeitraums mit einer Zunahme der Anzahl der Tage einher, an denen keine Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC auftraten, was 2,82 Tagen pro 28 Tagen entsprach.

Die Auswirkung von EPIDYOLEX auf infantile/epileptische Spasmen im Zusammenhang mit TSC wurde nicht vollumfänglich untersucht.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die häufigsten unter EPIDYOLEX auftretenden Nebenwirkungen sind Somnolenz, verminderter Appetit, Diarrhö, Fieber, Müdigkeit und Erbrechen. Der häufigste Grund für einen Behandlungsabbruch waren erhöhte Transaminasenwerte.

Behandlung mit Clobazam:

Basierend auf den Ergebnissen von exploratorischen Subgruppenanalysen können sich additive krampflösende Wirkungen von Epidyolex bei Anwesenheit von Clobazam ergeben, die mit einem erhöhten Risiko für Somnolenz und Sedierung, Pneumonie und hepatozelluläre Schädigung einhergehen.

Medizinische Leitlinien

Epilepsies in children, young people and adults, *NICE guideline [NG217]*, Published: 27 April 2022 schreibt:

Generalised tonic-clonic seizures

▪ **First-line treatment**

Offer **sodium valproate** as first-line monotherapy for generalised tonic-clonic seizures

Offer **lamotrigine** or **levetiracetam** as first-line monotherapy for generalised tonic-clonic seizures in women and girls able to have children

▪ **Add-on treatment**

If monotherapy is unsuccessful in people with generalised tonic-clonic seizures, consider 1 of the following first-line add-on treatment options:

- **clobazam**
- **lamotrigine**
- **levetiracetam**
- **perampanel**
- **sodium valproate**, except in women and girls able to have children topiramate

▪ If first-line add-on treatments tried are unsuccessful in people with generalised tonic-clonic seizures, consider 1 of the following second-line add-on treatment options:

- **brivaracetam**
- **lacosamide**
- **phenobarbital**
- **primidone**
- **zonisamide**

If the first choice is unsuccessful, consider the other second-line add-on options.

Lennox-Gastaut-Syndrom

Epilepsies in children, young people and adults, *NICE guideline [NG217]*, Published: 27 April 2022 schreibt:

▪ **First-line treatment**

Consider **sodium valproate** as first-line treatment for people with Lennox–Gastaut syndrome

▪ **Second-line treatment**

If first-line treatment is unsuccessful, consider **lamotrigine** as a second-line monotherapy or add-on treatment for people with Lennox–Gastaut syndrome.

▪ **Third-line treatment**

If second-line treatment is unsuccessful, consider the following as third-line add-on treatment options for people with Lennox–Gastaut syndrome:

- cannabidiol in combination with clobazam if the child is over 2 years,

- clobazam
 - rufinamide
 - Topiramate
- **Further treatment options**
If seizures continue with third-line treatments for Lennox–Gastaut syndrome, consider a **keto-genic diet** as an add-on treatment under the supervision of a ketogenic diet team.
If all other treatment options for Lennox–Gastaut syndrome are unsuccessful, consider **fel-bamate** as add-on treatment under the supervision of a neurologist with expertise in epilepsy.

Other treatment considerations

Be aware that the following medications may exacerbate seizures in people with Lennox–Gastaut syndrome: carbamazepine, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, oxcarbazepine, phenobarbital, pregabalin, tiagabine, vigabatrin

Nordic treatment guidelines for rare epileptic conditions: A literature review *Brain –Behav.* 2022 Jul; 12(7): e2622 schreibt:

Treatment recommendations for LGS

In the 14 guidelines identified for LGS, a total of 126 individual treatment recommendations were made irrespective of line of treatment. (...) Of these 22 medications, **lamotrigine**, **valproate**, **topir-amate**, and **rufinamide** received the highest number of positive recommendations (with ≥11 each, and no negative recommendations). Within this group, topiramate and rufinamide have been specifi-cally approved for the treatment of epilepsy in LGS, in addition to **felbamate**, **clobazam**, and **canna-bidiol**. Carbamazepine received the highest number of individual negative recommendations (four) across the guidelines.

Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome – Cochrane Database of Systematic Re-views 2021, Issue 4. Art. No.: CD003277 schreibt:

Two studies compared add-on cannabidiol (two doses) with add-on placebo in children and adoles-cents only. Neither study reported overall seizure cessation or reduction. We found high-certainty evi-dence that 72 more people per 1000 (confidence interval (CI) 4 more to 351 more) had adverse events (AE) leading to study discontinuation with add-on cannabidiol, compared to add-on placebo (two studies; 396 participants; risk ratio (RR) 4.90, 95% CI 1.21 to 19.87).

Dravet-Syndrom (DS)

Epilepsies in children, young people and adults, NICE guideline [NG217], Published: 27 April 2022 schreibt:

- **First-line treatment**
Consider **sodium valproate** as **first-line treatment** for people with Dravet syndrome.
If sodium valproate alone is unsuccessful as first-line monotherapy for Dravet syndrome, con-sider **triple therapy with stiripentol and clobazam** as first-line add-on therapy.
- **Second-line treatment**
If triple therapy is unsuccessful for Dravet syndrome and the child is over 2 years, consider **cannabidiol in combination with clobazam** as a second-line add-on treatment option.
- **Further treatment options**
If triple therapy is unsuccessful for Dravet syndrome in a child aged under 2 years or second-line treatment is unsuccessful in a child aged over 2 years, consider 1 of the following add-on options under the supervision of a ketogenic diet team or a neurologist with expertise in epi-lepsy, as appropriate:
 - **ketogenic diet**
 - **levetiracetam**
 - **topiramate**
- If all other treatment options for Dravet syndrome are unsuccessful, consider **potassium bro-mide** under the guidance of a neurologist with expertise in epilepsy.

Other treatment considerations

Be aware that the following medications may exacerbate seizures in people with Dravet syndrome: carbamazepine, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, oxcarbazepine, phenobarbital, pregabalin, tiagabine, vigabatrin

Dravet syndrome: Management and prognosis – Andrade et al. Nov 2022 und International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome – Wirrel et al, May 2022 schreiben: Options for antiseizure therapy — Maintenance antiseizure therapies for DS as ranked by a 2022 international consensus panel were as follows:

- [Valproate](#): first line
- [Clobazam](#), [fenfluramine](#), and [stiripentol](#): second line
- [Cannabidiol \(pharmaceutical\)](#): third line
- [Topiramate](#) and the ketogenic diet: fourth line

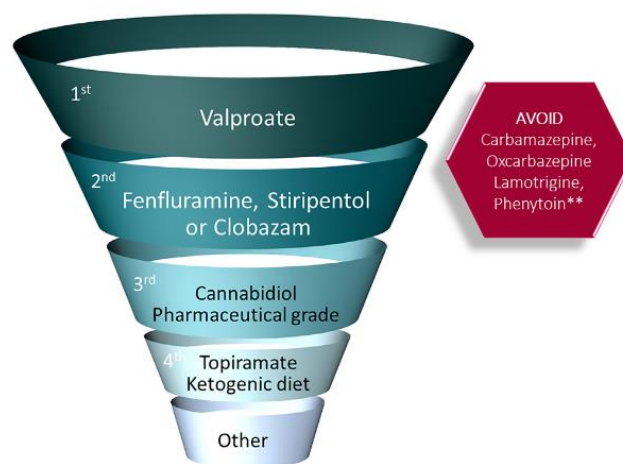


FIGURE 2 Therapeutic algorithm for maintenance therapies for management of seizures in Dravet syndrome. There was consensus for use of valproic acid as first-line therapy, and for use of clobazam, fenfluramine, or stiripentol as first- or second-line therapy. There was also consensus for contraindicated medications. **Phenytoin may be helpful for status epilepticus. "Other" includes vagal nerve stimulation, levetiracetam, zonisamide, bromides, clonazepam, and ethosuximide (for absences)

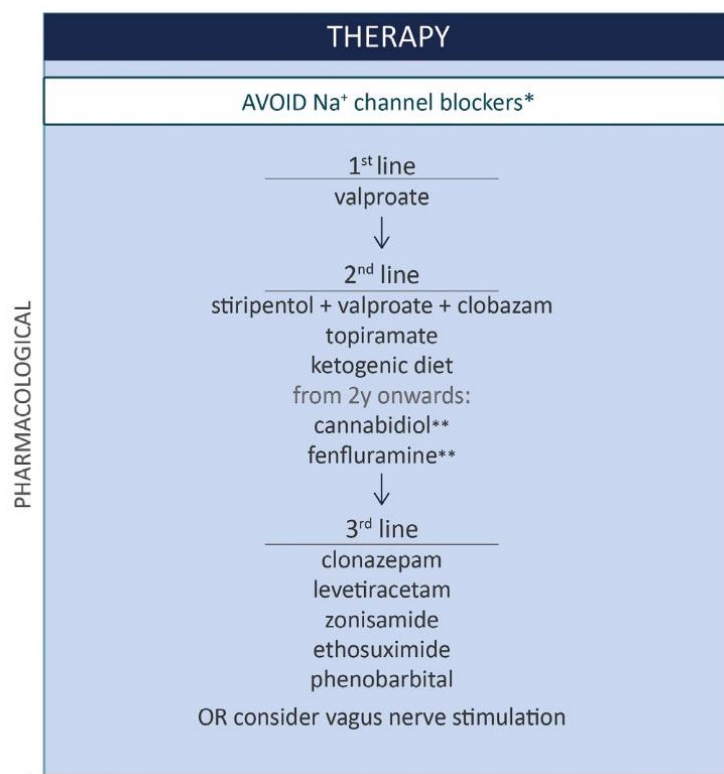
However, the separation between these categories is not universally agreed upon. Some experts include [clobazam](#), [fenfluramine](#), or [stiripentol](#) as first line. Others have argued that cannabidiol and fenfluramine should be considered at any point in the treatment pathway for patients with DS two years and older with high seizure burden, given their established safety and efficacy in DS. Sodium channel-blocking drugs should generally be avoided.

A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication – [CNS Drugs](#) volume 36, pages217–237 (2022) empfiehlt:

Fig. 2

Initial therapy	Escalation therapy	Other available therapies
Valproate Clobazam (in some regions); add the other if first choice ineffective	Based on strong RCT evidence - Stiripentol (+/- valproate / clobazam) - Purified cannabidiol - Fenfluramine Alternatives (weaker evidence) - Clobazam - Topiramate - Ketogenic diet - Bromide	Levetiracetam, brivaracetam, zonisamide, ethosuximide, perampanel OR consider VNS
		ASMs to avoid
		Carbamazepine Eslicarbazepine acetate Gabapentin Lacosamide Lamotrigine Oxcarbazepine Phenytoin Pregabalin Tiagabine Vigabatrin

Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: Road map for treatment planning in Europe –*Epilepsia Open*. 2022;7:11–26 empfiehlt für die Behandlung von DS bei Kindern:



Tuberöse Sklerose (TS)

Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations im *Journal Pediatric Neurology* [Volume 123](#), October 2021, Pages 50-66 schreibt:

There is strong evidence for the efficacy of [vigabatrin](#) for the treatment of infantile spasms associated with TSC; therefore, we recommend **vigabatrin as the first-line treatment**(..)

Vigabatrin should be titrated rapidly up to 100 to 150 mg/kg/day. If resolution of the hypsarrhythmia pattern on EEG (when present) and abatement of infantile spasms does not occur within two weeks, [adrenocorticotrophic hormone \(ACTH\)](#), **synthetic adrenocorticotrophic hormone**, or [prednisolone](#) can be added as second-line therapy (Category 1) (..)

Other than for infantile spasms, antiseizure medication or dietary therapy selection in TSC should generally follow that of other epilepsies. The [mTOR](#) inhibitor [everolimus](#) and a **specific formulation of [cannabidiol](#)** have been specifically evaluated in randomized [controlled clinical trials](#) to treat seizures in TSC and found to be effective and well-tolerated (Category 1) (..)

Clinicians should be aware that both everolimus and cannabidiol have important drug interactions with other antiseizure medications, including with each other.

Dietary interventions, including a [ketogenic diet](#) or low-glycemic index treatment, may be an effective nonpharmacological therapy for patients with TSC with [intractable epilepsy](#), including infantile spasms refractory to vigabatrin and hormonal therapies.

Epilepsy surgery should be considered for patients with refractory TSC, particularly after failing three medications (Category 2A). (...) **Vagus nerve stimulation** can be used in TSC for medically refractory epilepsy if surgery is unsuccessful or not an option.

Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations im European journal of paediatric neurology 22 (2018) 738-748 empfiehlt:

Table 1 – Treatment options in the management of epilepsy in patients with TSC.
Treatment Antiepileptic Drugs • Vigabatrin – Recommended as first-line monotherapy in TSC related spasms or focal seizures in children <1 year of age – Initiating treatment at an early age, at or prior to the clinical onset of seizures, may improve long-term outcome of epilepsy and neurodevelopment – May be initiated presymptomatically in the presence of focal spikes • Other AEDs – ACTH is effective for TSC-related infantile spasms and is used as second-line therapy • AED combination therapy – Appropriate when first line therapy has failed mTOR inhibitors: everolimus • Seizures and seizure frequency significantly reduced in an open-label, phase I/II clinical trial of patients with treatment-refractory TSC-associated epilepsy • Significantly greater proportion of patients with ≥50% reduction in seizure frequency and median percentage reduction in seizure frequency with low- and high-exposure everolimus vs. placebo with good tolerability in core phase of double-blind randomized EXIST-3 trial • Extension phase of EXIST-3 demonstrated sustained efficacy in those patients who continued to take the drug • Approved in December 2016 by EMA for adjunctive treatment of patients aged 2 years and older whose refractory partial-onset seizures, with or without secondary generalization, are associated with TSC • Introduction of everolimus as add-on therapy should be considered if TSC-associated seizures are refractory to two AEDs Surgery • Currently underutilized in TSC-associated refractory seizures • Should be preceded by a comprehensive presurgical evaluation • Early presurgical evaluation immediately recommended after failure of two AEDs • Early surgery significantly increases probability that patients will be seizure-free • Resection beyond tuber margins associated with greater probability of seizure freedom • Multifocal and bilateral lesions do not preclude presurgical assessment or subsequent resective surgery Ketogenic diet • Should be considered in early infancy and early childhood if surgery is not an option • Consider for patients who are not surgical candidates, who have failed surgery, or with multifocal seizure onset • Use instead of other AEDs after vigabatrin failure remains controversial • Decreased mTOR activation in animal models may provide biological basis for MOA in TSC-associated seizures Vagus nerve stimulation • May be a first option when ketogenic diet is not acceptable or may be used in combination with ketogenic diet • Limited data indicate many patients experience reduction of seizure frequency Cannabinoids: cannabidiol • Clinical trial results pending

Presently there is **limited evidence** in Europe **supporting the use of cannabidiol** as AEDs for TSC-associated seizures, and the mechanism of seizure inhibition by cannabidiol, non-psychoactive component of the cannabis plant, remains unclear.

UK guidelines for managing tuberous sclerosis complex – 2019 – The Tuberous Sclerosis Association empfiehlt zur Behandlung:

Treatment

Infantile spasms

- The recommended first-line therapy is vigabatrin. If treatment with vigabatrin is unsuccessful, offer hormonal (adrenocorticotrophic hormone or prednisolone) treatments.

Refractory focal seizures

Seizures are considered to be refractory (also known as uncontrolled or intractable) when 2 different antiepileptic drugs given at therapeutic doses have failed to control a person's seizures.

- After considering epilepsy surgery or a vagal nerve stimulator, offer everolimus for refractory focal onset seizures associated with tuberous sclerosis complex in patients aged 2 years or older in line with the NHS England commissioning policy.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es liegen keine direktvergleichenden Studien von EPIDYOLEX mit anderen AED vor. Der Platz von Cannabidiol in den Guidelines ist unklar. Von Swissmedic wurde EPIDYOLEX als Zusatztherapie bei Krampfanfällen, ohne genauere Definition der Vortherapien, zugelassen. Auch in den klinischen Studien sind keine spezifischen Vortherapien ausgewiesen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

EPIDYOLEX ging während des Behandlungszeitraums in den Studien bei Patienten mit LGS mit einer Zunahme der Anzahl Sturzanfall-freier Tage einher.

EPIDYOLEX ging während des Behandlungszeitraums in den Studien bei Patienten mit einer Zunahme der Anzahl Sturzanfall-freier Tage mit DS einher.

Im Vergleich zu Placebo ging Epidyolex während des Behandlungszeitraums bei Patienten mit TSC mit einer Zunahme der Anzahl der Tage einher, an denen keine Krampfanfälle im Zusammenhang mit TSC auftraten.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für alle 3 Indikationen als erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

EPIDYOLEX wird in einer 100 ml Flasche als Lösung zum Einnehmen angeboten.

Jede EPIDYOLEX-Packung beinhaltet zwei 1-ml-Dosierspritzen (in 0.05 ml Schritten abgestuft) und zwei 5-ml-Spritzen (in 0.1 ml Schritten abgestuft), welche eine präzise Dosierung nach kg Körpergewicht (KG) erlauben.

Die Dosierung von EPIDYOLEX bei einer Zusatzbehandlung eines Patienten mit LGS, DS oder TSC richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten sowie nach dem klinischen Ansprechen.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

DS/LGS: The overall B/R of Epidyolex is positive for the indication “adjunctive therapy of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (LGS) or Dravet syndrome (DS) in conjunction with clobazam, for patients 2 years of age and older”.

TSC: The overall B/R of Epidyolex is positive for use as adjunctive therapy of seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC) for patients 2 years of age and older

FDA

The U.S. Food and Drug Administration approved Epidiolex (cannabidiol) [CBD] oral solution for the treatment of seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC) in patients one year of age and older. Epidiolex was previously approved for the treatment of seizures associated with two rare and severe forms of epilepsy, Lennox-Gastaut syndrome (LGS) and Dravet syndrome (DS).

Beurteilung durch ausländische Institute

G-BA

Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom (in Kombination mit Clobazam): *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.*

Patienten ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom (in Kombination mit Clobazam): *Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.*

Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose, adjuvante Behandlung: *Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.*

NICE

DS: Cannabidiol with clobazam is recommended as an option for treating seizures associated with **Dravet syndrome** in people aged 2 years and older, only if:

- *the frequency of convulsive seizures is checked every 6 months, and cannabidiol is stopped if the frequency has not fallen by at least 30 % compared with the 6 months before starting treatment*
- *the company provides cannabidiol according to the commercial arrangement.*

LGS: Cannabidiol with clobazam is recommended as an option for treating seizures associated with **Lennox-Gastaut syndrome** in people aged 2 years and older, only if:

- *the frequency of convulsive seizures is checked every 6 months, and cannabidiol is stopped if the frequency has not fallen by at least 30 % compared with the 6 months before starting treatment*
- *the company provides cannabidiol according to the commercial arrangement.*

TSC: Cannabidiol is recommended as an add-on treatment option for seizures caused by **tuberous sclerosis complex** in people aged 2 years and over, only if:

- *their seizures are not controlled well enough by 2 or more antiseizure medications (either used alone or in combination) or these treatments were not tolerated*
- *seizure frequency is checked every 6 months, and cannabidiol is stopped if the frequency has not fallen by at least 30% compared with the 6 months before starting treatment*
- *the company provides cannabidiol according to the commercial arrangement.*

SMC

DS: *is accepted for use within NHSScotland for use as adjunctive therapy of seizures associated with Dravet syndrome, in conjunction with clobazam, for patients 2 years of age and older.*

LGS: *is accepted for use within NHSScotland for use as adjunctive therapy of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome, in conjunction with clobazam, for patients 2 years of age and older.*

TSC: *is accepted for use within NHSScotland for use as adjunctive therapy of seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC) for patients 2 years of age and older.*

NCPE

LGS/DS: The NCPE recommends that cannabidiol (Epidyolex®) not be considered for reimbursement unless cost effectiveness can be improved relative to existing treatments.

TSC: *A full HTA is recommended to assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of cannabidiol (Epidyolex®) compared with the current standard of care, on the basis of the proposed price relative to currently available therapies*

HAS

DS/LGS: *la Commission considère qu'EPIDYOLEX (cannabidiol) en association au clobazam apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus.*

TSC: *la Commission considère qu'EPIDYOLEX (cannabidiol) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des crises d'épilepsie pharmacorésistantes associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville, chez les patients de 2 ans et plus.*

TLV

TLV geht davon aus, dass Epidyolex in Kombination mit Clobazam einen relevanten Behandlungseffekt hat, dass es jedoch mehrere Unsicherheiten hinsichtlich des langfristigen Behandlungseffekts gibt. Mit den Anpassungen von TLV im gesundheitsökonomischen Modell steigen die Kosten auf ein Niveau, das im Verhältnis zur Wirkung nicht als angemessen angesehen wird. Die Kosten übersteigen die bisher von TLV akzeptierten Kosten bei Erkrankungen sehr hoher Schwere. Vor diesem Hintergrund entscheidet TLV, dass Epidyolex nicht in den kostenintensiven Schutz einbezogen werden soll.

Expertengutachten

Die Zulassungsinhaberin hat kein Expertenstatement eingereicht.

Medizinischer Bedarf

LGS Patienten erreichen trotz der Anwendung von mehreren und verschiedenen Antiepileptika und nicht-pharmakologischen Interventionen wie z.B. ketogene Ernährung, nicht immer eine optimale Anfallskontrolle. Die Lebensqualität und die Lebenserwartung der Patienten sind bei Patienten mit schlecht kontrollierten Anfällen eingeschränkt.

Es besteht ein ungedeckter Behandlungsbedarf, damit die Häufigkeit und die Schwere der Anfälle verringert werden kann, um den Gesundheitszustand von Patienten mit LGS zu verbessern.

EMA: Missbrauch

In einer Studie zu möglichem Missbrauchspotential führte die akute Verabreichung von EPIDYOLEX an nicht abhängige erwachsene gelegentliche Drogenkonsumenten in therapeutischen und supratherapeutischen Dosen zu geringen Antworten auf positive subjektive Messgrößen wie „Verlangen“ und „Wunsch nach Wiederholung“. Verglichen mit Dronabinol (synthetisches THC) und Alprazolam weist EPIDYOLEX ein geringes Missbrauchspotenzial auf.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandspreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Lösung zum Einnehmen, 100 mg/ml, 100 ml inkl. Dosierspritzen (2 x 1 ml und 2x 5 ml) und Adapter	Fr. 976.69	Fr. 1'078.60

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31.12.2027

„Vergütung für alle Indikationen nur nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.“

Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)

EPIDYOLEX wird nur als Zusatztherapie bei Krampfanfällen, die bei Patienten ab 2 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) einhergehen, vergütet.

EPIDYOLEX wird nur zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit LGS vergütet, wenn die Häufigkeit der Sturzanfälle alle 6 Monate überprüft und die Kostengutsprache erneuert wird. EPIDYOLEX wird nicht mehr vergütet, wenn die Häufigkeit der Sturzanfälle im Vergleich zu den 6 Monaten vor Behandlungsbeginn nicht um mindestens 30 % gesunken ist.

Erstverschreibung, Kontrolle und Erneuerung der Kostengutsprache ausschliesslich durch ausgebildete Neuropädiaterin / ausgebildete Neuropädiater oder für Erwachsene durch Fachärztinnen

und Fachärzte der Neurologie gemäss dem Referenzdokument «Liste der Neuropädiaterinnen / Neuropädiater und Fachärztinnen und Fachärzte der Neurologie gemäss Limitierung von EPIDYOLEX.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21555.01

Dravet-Syndrom (DS)

EPIDYOLEX wird nur als Zusatztherapie bei Krampfanfällen, die bei Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom (DS) einhergehen, vergütet.

EPIDYOLEX wird nur zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit DS vergütet, wenn die Häufigkeit krampfartiger Anfälle alle 6 Monate überprüft und die Kostengutsprache erneuert wird.

EPIDYOLEX wird nicht mehr vergütet, wenn die Häufigkeit der krampfartigen Anfälle im Vergleich zu den 6 Monaten vor Behandlungsbeginn nicht um mindestens 30 % gesunken ist.

Erstverschreibung, Kontrolle und Erneuerung der Kostengutsprache ausschliesslich durch ausgebildete Neuropädiaterin / ausgebildete Neuropädiater oder für Erwachsene durch Fachärztinnen und Fachärzte der Neurologie gemäss dem Referenzdokument «Liste der Neuropädiaterinnen / Neuropädiater und Fachärztinnen und Fachärzte der Neurologie gemäss Limitierung von EPIDYOLEX.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21555.02

Tuberöse Sklerose (TSC)

EPIDYOLEX wird nur als Zusatztherapie bei Krampfanfällen, die bei Patienten ab 2 Jahren mit Tuberösen Sklerose (TSC) einhergehen, vergütet.

EPIDYOLEX wird nur zur Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit TSC vergütet, wenn die Häufigkeit krampfartiger Anfälle alle 6 Monate überprüft und die Kostengutsprache erneuert wird.

EPIDYOLEX wird nicht mehr vergütet, wenn die Häufigkeit der krampfartigen Anfälle im Vergleich zu den 6 Monaten vor Behandlungsbeginn nicht um mindestens 30 % gesunken ist.

Erstverschreibung, Kontrolle und Erneuerung der Kostengutsprache ausschliesslich durch ausgebildete Neuropädiaterin / ausgebildete Neuropädiater oder für Erwachsene durch Fachärztinnen und Fachärzte der Neurologie gemäss dem Referenzdokument «Liste der Neuropädiaterinnen / Neuropädiater und Fachärztinnen und Fachärzte der Neurologie gemäss Limitierung von EPIDYOLEX.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21555.03

Die Zulassungsinhaberin erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung EPIDYOLEX einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.“

- mit folgenden Auflagen:
 - Die Jazz Pharmaceuticals Switzerland GmbH verpflichtet sich, dem BAG (eak-sl-sekretariat@bag.admin.ch) jährlich per Stichtag 31. Dezember bis Ende März des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung pro Krankenversicherer und pro Indikation, die Anzahl verkaufter Packungen EPIDYOLEX, die Anzahl zurückerstatteter Packungen EPIDYOLEX (aufgeschlüsselt nach Packungsgrösse/Dosisstärke), sowie die Gesamthöhe der getätigten Rückerstattungen, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle, zu melden. Die Anzahl der via Einzelfallvergütung (Art. 71a-d KVV) vergüteten Packungen sind dabei separat und vollständig auszuweisen, wahlweise auch unter Verwendung der Absatzzahlen des Rückerstattungsportals (bspw. smartMIP, Lyfegen etc.) mit schriftlicher Bestätigung der Validität der Zahlen durch den Provider dieses Portals.
 - Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme in die SL bzw. Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Zulassungsinhaberin

soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 und 2.4 der Verfügung sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.

- Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (01. September 2026) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von EPI-DYOLEX ab dem 01. März 2027 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Dezember 2027.