

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ZONISAMIDUM

INDICAȚIE: terapia adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste

Data depunerii dosarului

09.04.2025

Numărul dosarului

24499

PUNCTAJ: 70

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ZONISAMIDUM

1.2. DC: Zocap 25 mg capsule; Zocap 50 mg capsule; Zocap 100 mg capsule;

1.3 Cod ATC: N03AX15

1.4 Data eliberării APP: Mai 2023

1.5. Deținătorul de APP: Makpharm d.o.o., Croația

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	capsulă	capsulă	capsulă
Concentrație	25 mg	50 mg	100 mg
Calea de administrare	orală	orală	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC-Aclar/Al x 28 caps.	Cutie cu blist. PVC-Aclar/Al x 28 caps.	Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 98 caps.

1.8. Preț conform avizelor de preț aprobate de Ministerul Sănătății nr. MS-DFDM 499811/28.04.2025, nr. MS-DFDM 499817/17.04.2025 și nr. MS-DFDM 499820/28.04.2025 :

Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC-Aclar/Al x 28 caps.	Cutie cu blist. PVC-Aclar/Al x 28 caps.	Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 98 caps.
Concentrație	25 mg	50 mg	100 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	80,25	115,83	403,98
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2,86	4,13	4,12

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Zocap este indicat ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste.

Doze și mod de administrare

Doze - Adulți

Creșterea treptată a dozelor și doze de întreținere

La pacienții adulți, Zocap poate fi administrat în monoterapie sau adăugat la tratamentul existent. Doza trebuie crescută treptat, în funcție de efectele clinice. În Tabelul 1 sunt prezentate creșterea treptată a dozelor și

dozele de întreținere recomandate. Unii pacienți, în special cei care nu utilizează inductori ai CYP3A4, pot prezenta răspuns la doze mai scăzute.

Întreruperea tratamentului

În cazul întreruperii tratamentului cu Zocap, este necesară scăderea treptată a dozelor. În cadrul studiilor clinice la pacienți adulți, dozele au fost scăzute în trepte a câte 100 mg, la intervale de o săptămână, cu ajustarea concomitentă a dozelor celorlalte medicamente antiepileptice (la nevoie).

Tabelul 1: Adulți – schema recomandată pentru creșterea treptată a dozelor și pentru dozele de întreținere

Schemă de tratament	Faza de creștere treptată a dozei			Doza obișnuită de întreținere
Monoterapie – Pacienți adulți nou diagnosticați	Săptămâna 1 + 2	Săptămâna 3 + 4	Săptămâna 5 + 6	300 mg pe zi (o dată pe zi). Dacă este necesară o doză mai mare: se crește doza progresiv, în trepte de 100 mg, până la maxim 500 mg la intervale de două săptămâni.
	100 mg/zi (o dată pe zi)	200 mg/zi (o dată pe zi)	300 mg/zi (o dată pe zi)	
Tratament adjuvant - cu medicamente inductoare ale CYP3A4	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3 - 5	300 - 500 mg pe zi (o dată pe zi sau divizat în două doze).
	50 mg/zi (divizat în două doze)	100 mg/zi (divizat în două doze)	Creșteri progresive în trepte de 100 mg, la intervale de o săptămână	
- fără medicamente inductoare ale CYP3A4; sau cu insuficiență renală sau hepatică	Săptămâna 1 + 2	Săptămâna 3 + 4	Săptămâna 5 - 10	300 - 500 mg pe zi (o dată pe zi sau divizat în două doze). Unii pacienți pot prezenta răspuns la doze mai mici.
	50 mg/zi (divizat în două doze)	100 mg/zi (divizat în două doze)	Creșteri progresive în trepte de maxim 100 mg la intervale de două săptămâni	

Recomandări generale privind dozele de Zocap la anumite grupe de pacienți

Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste)

Creșterea treptată a dozelor și doze de întreținere

Zocap trebuie să fie adăugat la tratamentul existent pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste. Doza trebuie crescută treptat, în funcție de efectele clinice. În Tabelul 2 sunt prezentate creșterea treptată a dozelor și dozele de întreținere recomandate. Unii pacienți, în special cei cărora nu li se administrează medicamente inductoare ale CYP3A4, pot prezenta răspuns la doze mai scăzute.

Medicii trebuie să atragă atenția pacienților copii și adolescenți și părinților/apartinătorilor acestora asupra Chenarului care conține informații de avertizare pentru pacient (în prospect), referitoare la prevenirea șocului caloric.

Tabelul 2: Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste) – schema recomandată pentru creșterea treptată a dozelor și pentru dozele de întreținere

Schemă de tratament	Faza de creștere treptată a dozei		Doza obișnuită de întreținere	
Tratament adjuvant - cu medicamente inductoare ale CYP3A4	Săptămâna 1	Săptămânile 2 până la 8	Pacienți cu greutatea între 20 și 55 kg^a	Pacienți cu greutatea > 55 kg
	1 mg/kg/zi (o dată pe zi)	Creștere la intervale săptămânale, în trepte de 1 mg/kg	6 până la 8 mg/kg/zi (o dată pe zi)	300 - 500 mg/zi (o dată pe zi)
- fără medicamente inductoare ale CYP3A4	Săptămâna 1+2	Săptămâna ≥ 3	6 până la 8 mg/kg/zi (o dată pe zi)	300 - 500 mg/zi (o dată pe zi)
	1 mg/kg/zi (o dată pe zi)	Creștere la intervale săptămânale, în trepte de 1 mg/kg		

a - Pentru a asigura menținerea dozei terapeutice, greutatea copilului trebuie monitorizată, iar doza revizuită pe măsură ce apar modificări ale greutății până la o greutate de 55 kg. Schema terapeutică este de 6-8 mg/kg/zi, până la o doză maximă de 500 mg/zi.

Siguranța și eficacitatea Zocap la copii cu vârsta sub 6 ani sau la cei cu greutatea sub 20 kg nu au fost încă stabilite.

Datele provenite din studii clinice la pacienți cu o greutate corporală mai mică de 20 kg sunt limitate. Prin urmare, copiii cu vârsta de 6 ani și peste și cu o greutate corporală mai mică de 20 kg trebuie să fie tratați cu atenție.

Nu este întotdeauna posibil să se obțină cu precizie doza calculată cu concentrațiile furnizate de capsulele Zocap disponibile. Ca urmare, în aceste cazuri se recomandă ca doza totală de Zocap să fie rotunjită în sus sau în jos la cea mai apropiată doză disponibilă care poate fi obținută cu concentrațiile furnizate de capsulele Zocap disponibile pe piață (25 mg, 50 mg și 100 mg).

Întreruperea tratamentului

În cazul întreruperii tratamentului cu Zocap, este necesară scăderea treptată a dozelor. În cadrul studiilor clinice la pacienți copii și adolescenți, modificarea în sensul scăderii a fost efectuată prin reduceri ale dozei, la intervale săptămânale, în trepte de aproximativ 2 mg/kg (adică în conformitate cu schema din Tabelul 3).

Tabelul 3: Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste) – schema recomandată de scădere treptată a dozei

Greutate	Scădere la intervale săptămânale, în trepte de:
20 – 28 kg	25 până la 50 mg/zi*
29 – 41 kg	50 până la 75 mg/zi*
42 – 55 kg	100 mg/zi*
>55 kg	100 mg/zi*

* - Toate dozele se administrează o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Inițierea tratamentului la pacienții vârstnici trebuie făcută cu precauție, deoarece informațiile disponibile referitoare la utilizarea Zocap la această grupă de pacienți sunt limitate. Medicii trebuie, de asemenea, să ia în considerare profilul de siguranță al Zocap.

Pacienți cu insuficiență renală

Tratamentul pacienților cu insuficiență renală trebuie făcut cu precauție, întrucât informațiile disponibile referitoare la utilizarea la acești pacienți sunt limitate și este posibil să fie necesar un ritm mai lent de creștere a dozei de Zocap. Întrucât zonisamida și metabolizii săi se excretă pe cale renală, tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care dezvoltă insuficiență renală acută sau la care este observată o creștere susținută, semnificativă din punct de vedere clinic, a creatininei serice.

La pacienții cu insuficiență renală, clearance-ul renal în cazul administrării de doze unice de zonisamidă s-a corelat în mod pozitiv cu clearance-ul creatininei. ASC plasmatică a zonisamidei a fost crescută cu 35% la pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei < 20 ml/min.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost studiată. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată trebuie făcut cu precauție și este posibil să fie necesar un ritm mai lent de creștere a dozei de Zocap.

Mod de administrare

Zocap capsule se administrează pe cale orală.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: antiepileptice, alte antiepileptice.

Mecanismul de acțiune al zonisamidei nu este pe deplin elucidat, dar se pare că implică acțiunea asupra canalelor de sodiu și calciu voltaj-dependente, cu întreruperea fluxului neuronal de descărcări sincronizate, reducerea propagării descărcărilor specifice crizei epileptice și întreruperea activității consecutive de tip epileptic. Zonisamida are, de asemenea, un efect modulator asupra procesului de inhibare neuronală GABA-mediat.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, COPHARMA ACCESS SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ZONISAMIDUM și cu DC: Zocap 25 mg capsule, Zocap 50 mg capsule și Zocap 100 mg capsule, pentru indicația terapeutică: „Zocap este indicat ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4¹, respectiv „Criteriile de evaluare pentru generice sau biosimilare care nu au DCI compensate în Listă”.

Epilepsie - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Epilepsia este o afecțiune caracterizată prin apariția a cel puțin două crize (neprovocate) care au loc la un interval mai mare de 24 de ore. Termenul de „sindrom epileptic” este folosit pentru a descrie o afecțiune care integrează caracteristici clinice, tipul de criză/EEG și investigațiile imagistice, în scopul anticipării răspunsului la tratament și al evoluției clinice. Caracteristicile importante în sindroamele epileptice includ vârsta, factorii declanșatori ai crizelor, comorbiditățile precum tulburările psihiatrice și intelectuale, asociate cu modificări specifice observate la electroencefalogramă (EEG) și la investigațiile imagistice.

Epilepsia este o afecțiune cronică a creierului în care grupuri de celule nervoase, sau neuroni, trimit uneori semnale greșite și provoacă crize epileptice. În mod normal, neuronii generează semnale electrice și chimice care acționează asupra altor neuroni, a organelor și a mușchilor pentru a produce gânduri, emoții și acțiuni umane.

În timpul unei crize, mulți neuroni trimit semnale simultan, mult mai rapid decât în mod normal. Această descărcare excesivă de activitate electrică poate provoca mișcări, senzații, emoții și/sau comportamente involuntare. Perturbarea activității normale a celulelor nervoase poate duce la pierderea conștienței. Unele persoane își revin imediat după o criză, în timp ce altele pot avea nevoie de câteva minute sau chiar ore pentru a se simți din nou în starea lor obișnuită. În această perioadă, pot resimți oboseală, somnolență, slăbiciune sau confuzie.

Epilepsia (numită uneori „tulburare convulsivă”) poate avea numeroase cauze și tipuri de crize. Ea variază ca severitate și impact de la o persoană la alta și poate fi însoțită de o varietate de alte afecțiuni. Uneori, epilepsia este denumită „epilepsii” din cauza diversității tipurilor și cauzelor implicate. Unele persoane pot avea convulsii (contracții musculare repetate) și pierderea conștienței. Alte persoane pot doar să se oprească din ceea ce fac, să aibă un scurt moment de absență și să privească în gol pentru câteva secunde. Unii au crize foarte rar, în timp ce alții pot experimenta sute de crize într-o singură zi.

Simptomele unei crize epileptice variază în funcție de tipul crizei. Deoarece epilepsia este cauzată de o activitate anormală în creier, crizele pot afecta orice proces cerebral. Simptomele unei crize pot include: confuzie temporară, privire fixă (episod de absență), rigiditatea mușchilor, mișcări necontrolate și sacadate ale brațelor și picioarelor, pierderea conștienței și simptome psihologice, cum ar fi frica, anxietatea sau senzația de déjà vu.

Uneori, persoanele cu epilepsie pot prezenta și modificări de comportament. De asemenea, pot apărea simptome de psihoză.

Majoritatea persoanelor cu epilepsie tind să aibă același tip de criză de fiecare dată. Simptomele sunt de obicei similare de la un episod la altul.

Epidemiologie

Epilepsia reprezintă o proporție semnificativă din povara globală a bolilor, afectând aproximativ 50 de milioane de persoane la nivel mondial. Se estimează că proporția populației generale cu epilepsie activă (adică persoane care continuă să aibă crize sau care necesită tratament) la un moment dat este între 4 și 10 la 1.000 de persoane.

La nivel global, se estimează că aproximativ 5 milioane de persoane sunt diagnosticate cu epilepsie în fiecare an. În țările cu venituri ridicate, se estimează că 49 de persoane la 100.000 sunt diagnosticate anual cu epilepsie. În țările cu venituri mici și medii, această cifră poate ajunge până la 139 la 100.000 de persoane. Acest lucru se datorează, cel mai probabil, riscului crescut de afecțiuni endemice precum malaria sau neurocisticercоза, a incidenței mai mari a accidentelor rutiere, a traumelor legate de naștere, precum și a diferențelor în infrastructura

medicală, în disponibilitatea programelor de prevenție și în accesul la servicii medicale. Aproape 80% dintre persoanele cu epilepsie trăiesc în țări cu venituri mici și medii.

Management și tratament

Crizele epileptice pot fi controlate. Până la 70% dintre persoanele care trăiesc cu epilepsie ar putea deveni lipsite de crize prin utilizarea corespunzătoare a medicamentelor anti-epileptice. Oprirea tratamentului anti-epileptic poate fi luată în considerare după o perioadă de 2 ani fără crize, însă decizia trebuie să țină cont de factori clinici, sociali și personali relevanți. O cauză documentată a crizelor și un model anormal pe electroencefalogramă (EEG) sunt cei mai constanți doi factori de predicție a recurenței crizelor.

În țările cu venituri mici, aproximativ trei sferturi dintre persoanele cu epilepsie nu primesc tratamentul de care au nevoie. Acest fenomen este cunoscut sub denumirea de „deficit de tratament” („treatment gap”). În multe țări cu venituri mici și medii, disponibilitatea medicamentelor anti-epileptice este redusă. Un studiu recent a arătat că disponibilitatea medie a medicamentelor anti-epileptice generice în sectorul public din aceste țări este sub 50%. Acest lucru poate reprezenta o barieră în calea accesului la tratament.

Este posibilă diagnosticarea și tratarea majorității cazurilor de epilepsie la nivelul asistenței medicale primare, fără utilizarea unor echipamente sofisticate. Chirurgia poate fi benefică pentru pacienții care nu răspund adecvat la tratamentele medicamentoase.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratament adjuvant pentru tratamentul pacienților adulți cu crize epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară

La adulți, eficacitatea zonisamidei s-a demonstrat în cadrul a 4 studii dublu-orb, placebo controlate, desfășurate pe durata a 24 de săptămâni, cu administrare o dată sau de două ori pe zi. Studiile au arătat că valoarea mediană a reducerii frecvenței crizelor parțiale este dependentă de doza de zonisamidă, cu obținerea unei eficacități stabile la doze de 300-500 mg pe zi.

Copii și adolescenți

Medicație adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste)

La pacienții copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste), eficacitatea zonisamidei a fost demonstrată în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo controlat care a inclus 207 subiecți și a avut o durată a tratamentului de până la 24 de săptămâni. S-a observat o scădere de minim 50% față de valoarea de referință a frecvenței crizelor epileptice în timpul perioadei de 12 săptămâni cu administrare a dozei stabile la 50% dintre subiecții tratați cu zonisamidă și la 31% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Problemele de siguranță specifice care au fost întâmpinate în cadrul studiilor la copii și adolescenți au fost: scădere a apetitului alimentar și scădere în greutate, scădere a concentrațiilor de bicarbonat, creștere a riscului de

litiază renală și deshidratare. Toate aceste efecte și, în mod specific, scăderea în greutate, pot avea implicații dăunătoare pentru creștere și dezvoltare și pot duce la deteriorarea stării generale de sănătate. În ansamblu, datele privind efectele pe termen lung asupra creșterii și dezvoltării sunt limitate.

Profilul de siguranță

În cadrul studiilor clinice, zonisamida s-a administrat la mai mult de 1.200 de pacienți, dintre care mai mult de 400 au fost tratați cu zonisamidă pe o perioadă de cel puțin 1 an. În plus, s-a acumulat o vastă experiență ulterioară punerii pe piață a zonisamidei, începând din 1989 în Japonia și începând din 2000 în SUA.

Trebuie reținut faptul că Zocap este un derivat de benzisoxazol, care conține o grupare sulfonamidică. Reacțiile adverse grave de tip imun asociate cu medicamentele care conțin o grupare sulfonamidică includ erupții cutanate, reacții alergice și tulburări hematologice majore, inclusiv anemie aplastică, care foarte rar poate fi letală. Cele mai frecvente reacții adverse constatate în cadrul studiilor controlate, cu utilizare ca terapie adjuvantă, au fost somnolența, amețeala și anorexia.

Cele mai frecvente reacții adverse în cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat, cu administrare în monoterapie, în care s-a comparat zonisamida cu carbamazepina cu eliberare prelungită, au fost scăderea concentrațiilor serice ale bicarbonatului, scăderea apetitului alimentar și scăderea ponderală. Incidența valorilor extrem de scăzute ale concentrațiilor serice de bicarbonat (o scădere sub 17 mEq/l și cu mai mult de 5 mEq/l) a fost de 3,8%. Incidența scăderilor ponderale semnificative, cu cel puțin 20%, a fost de 0,7%.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse asociate cu zonisamida, raportate în studiile clinice și observate ulterior punerii pe piață, sunt prezentate mai jos în formă tabelară. Frecvențele sunt prezentate după următoarea schemă: foarte frecvente $\geq 1/10$, frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$, mai puțin frecvente $\geq 1/1.000$ și $< 1/100$, rare $\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$, foarte rare $< 1/10.000$ și cu frecvență necunoscută - care nu poate fi estimată din datele disponibile.

Tabelul 4: Reacții adverse asociate administrării de zonisamidă, raportate în studiile clinice în care s-a administrat ca tratament adjuvant și observate ulterior punerii pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Infecții și infestări			Pneumonie Infecții de tract urinar	
Tulburări hematologice și limfatice		Echimoze		Agranulocitoză Anemie aplastică Leucocitoză Leucopenie Limfadenopatie Pancitopenie Trombocitopenie
Tulburări ale sistemului		Hipersensibilitate		Sindrom de

imunitar				hipersensibilitate indus de medicamente Eruptie cutanată indusă de medicamente, asociată cu eozinofilie și simptome sistemice
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie	Hipokaliemie		Acidoză metabolică Acidoză tubulară renală
Tulburări psihice	Agitație Iritabilitate Stare de confuzie Depresie	Labilitate emoțională Anxietate Insomnie Tulburări psihotice	Furie Agresivitate Ideație suicidară Tentativă de suicid	Halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Ataxie Amețeli Tulburări de memorie Somnolență	Bradifrenie Tulburări de atenție Nistagmus Parestizie Tulburări de vorbire Tremor	Convulsii	Amnezie Comă Crize de grand-mal Sindrom miastenic Sindrom neuroleptic malign Status epilepticus
Tulburări oculare	Diplopie			Glaucom cu unghi închis Durere oculară Miopie Vedere încețoșată Acuitate vizuală redusă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Dispnee Pneumonie de aspirație Tulburări respiratorii Pneumonită de tip hipersensibilizare
Tulburări gastrointestinale		Durere abdominală Constipație Diaree Dispepsie Greață	Vărsături	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare			Colecistită Litiază biliară	Afectare hepatocelulară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate Prurit		Anhidroză Eritem polimorf

		Alopecie		Sindrom Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv				Rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare		Litiază renală	Calculoză urinară	Hidronefroză Insuficiență renală Modificări ale urinei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală Boală de tip gripal Stare febrilă Edeme periferice		
Investigații diagnostice	Scădere a concentrației de bicarbonat	Scădere a greutateii		Creștere a concentrației creatin-fosfokinazei sanguine Creștere a creatininemiei Creștere a uremiei Rezultate anormale ale testelor funcției hepatice
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate				Șoc caloric

În plus, au existat cazuri izolate de moarte subită inexplicabilă la pacienții cu epilepsie (SUDEP, Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients) tratați cu zonisamidă.

Tabelul 5: Reacții adverse raportate în cadrul unui studiu clinic randomizat, controlat, cu administrare în monoterapie, care a comparat zonisamida cu carbamazepină cu eliberare prelungită

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologia MedDRA[†])	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări			Infecții de tract urinar Pneumonie
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie Trombocitopenie
Tulburări metabolice și de nutriție		Scădere a apetitului alimentar	Hipokaliemie
Tulburări psihice		Agitație Depresie Insomnie Modificări ale dispoziției Anxietate	Stare confuzională Psihoză acută Agresivitate Ideație suicidară Halucinații

Tulburări ale sistemului nervos		Ataxie Amețeli Tulburări de memorie Somnolență Bradifrenie Tulburări de atenție Parestezie	Nistagmus Tulburări de vorbire Tremor Convulsii
Tulburări oculare		Diplopie	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Tulburări respiratorii
Tulburări gastrointestinale		Constipație Diaree Dispepsie Greață Vărsături	Durere abdominală
Tulburări hepatobiliare			Colecistită acută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii	Prurit Echimoze
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate Febră Iritabilitate	
Investigații diagnostice	Scădere a concentrației de bicarbonat	Scădere ponderală Creștere a concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei Creștere a valorii serice a alanin aminotransferazei Creștere a valorii serice a aspartat aminotransferazei	Rezultate anormale ale parametrilor urinei

† - MedDRA versiunea 13.1

Informații suplimentare privind grupe speciale de pacienți

Vârstnici

O analiză globală a datelor de siguranță provenite de la 95 pacienți vârstnici a evidențiat o frecvență relativ mai mare a raportărilor privind edemele periferice și pruritul, comparativ cu populația adultă.

Analiza datelor ulterioare punerii pe piață sugerează faptul că pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mare prezintă o frecvență mai mare a următoarelor evenimente, comparativ cu populația generală: sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și sindrom de hipersensibilitate indus de medicamente (SHIM).

Copii și adolescenți

Profilul evenimentelor adverse la zonisamidă la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani din cadrul studiilor clinice placebo controlate a fost similar celui observat la adulți. În rândul celor 465 de subiecți din baza de date privind evaluarea siguranței la copii și adolescenți (incluzând 67 de subiecți incluși suplimentar, din faza de prelungire a studiului clinic controlat) s-au înregistrat 7 decese (1,5%; 14,6/1.000 de persoane-ani): 2 cazuri de status epilepticus, din care unul a fost legat de scăderea severă în greutate (10% în 3 luni) la un subiect subponderal

și de incapacitate ulterioară de a lua medicația; 1 caz de leziune la nivelul capului/hematom; și 4 decese la pacienții cu deficite neurologice funcționale anterioare, din diverse cauze (2 cazuri de sepsis indus de pneumonie/insuficiență de organe, 1 caz de moarte subită inexplicabilă la subiecții cu epilepsie (SUDEP, Sudden Unexplained Death in Epilepsy Patients) și 1 caz de leziune la nivelul capului).

În total, 70,4% dintre subiecții copii și adolescenți cărora li s-a administrat ZNS în cadrul studiului controlat sau în faza de prelungire deschisă a acestuia au înregistrat cel puțin o măsurătoare a valorii bicarbonatului sub 22 mmol/l, provocată de tratament. Durata în care s-au înregistrat valori scăzute ale bicarbonatului a fost, de asemenea, lungă (mediană de 188 zile).

O analiză globală a datelor privind siguranța provenite de la 420 de subiecți copii și adolescenți (183 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani și 237 de subiecți cu vârsta cuprinsă între 12 și 16 ani, cu o durată de expunere medie de aproximativ 12 luni) a arătat o frecvență de raportare relativ mai crescută a cazurilor de pneumonie, deshidratare, scădere a volumului transpirației, teste anormale ale funcției hepatice, otită medie, faringită, sinuzită și infecție a tractului respirator superior, tuse, epistaxis și rinită, durere abdominală, vărsături, erupție cutanată și eczemă, și febră, comparativ cu populația adultă (îndeosebi la subiecții cu vârsta sub 12 ani) și, cu o incidență scăzută, a cazurilor de amnezie, creștere a creatininemiei, limfadenopatie și trombocitopenie.

Incidența scăderii greutatei corporale cu peste 10% a fost de 10,7%. În unele cazuri de scădere în greutate, s-a înregistrat o întârziere a trecerii la următorul stadiu Tanner și un retard al maturizării osoase.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 19 iulie 2017, a considerat că **beneficiul terapeutic** al medicamentului cu DCI ZONISAMIDUM și cu DC: ZONEGRAN 25 mg capsule, ZONEGRAN 50 mg capsule și ZONEGRAN 100 mg capsule moi, pentru indicațiile terapeutice: *„în monoterapie, pentru tratamentul epilepsiei parțiale cu sau fără generalizare secundară, la adultul cu epilepsie recent diagnosticată” și „în asociere, pentru tratamentul epilepsiei parțiale cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de peste 6 ani”, este important.*

Având în vedere următoarele elemente:

- Crizele de epilepsie sunt simptome ale unor afecțiuni foarte eterogene. Epilepsia, definită prin repetarea, în general spontană, pe termen mediu și lung, a acestor crize, poate duce la o alterare semnificativă a calității vieții pacientului.

- Raportul eficacitate/efecte adverse al ZONEGRAN este important.
- ZONEGRAN este un tratament simptomatic.
- Există alternative terapeutice.
- ZONEGRAN este recomandat în monoterapie sau în asociere doar după eșecul altor antiepileptice.

Comisia consideră că *serviciul medical oferit de ZONEGRAN rămâne important* pentru indicațiile aprobate din APP – Autorizație de punere pe piață).

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Marea Britanie (NICE) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DCI ZONISAMIDUM, pentru indicația terapeutică: „*ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste*”.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Avizul SMC 216/05 din 12 decembrie 2005 prezintă următoarea concluzie: pentru indicația terapeutică „*ca terapie adjuvantă la pacienții adulți cu crize parțiale, cu sau fără generalizare secundară*”, **zonisamid (Zonegran®)** este acceptat cu restricție pentru utilizare în cadrul NHS Scotland.

Restricția SMC se referă la faptul că inițierea tratamentului este limitată la medicii cu experiență adecvată în tratamentul epilepsiei și ar trebui utilizat în principal la pacienții care nu au beneficiat de tratamentul cu un anticonvulsivant mai vechi, precum carbamazepina sau valproatul de sodiu, sau la cei pentru care aceste medicamente sunt nepotrivite din cauza contraindicațiilor, interacțiunilor sau toleranței slabe.

Avizul SMC 949/14 din 10 martie 2014 prezintă următoarea concluzie: pentru indicația terapeutică „*ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste*”, **zonisamid (Zonegran®)** este acceptat cu restricție pentru utilizare în cadrul NHS Scotland.

Restricția SMC se referă la faptul că inițierea tratamentului este limitată la recomandarea produsului de către specialiști (neurologi pediatrici sau pediatri cu expertiză în epilepsie).

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)/ G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare germane (IQWiG/G-BA) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DCI ZONISAMIDUM, pentru indicația terapeutică: „*ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste*”.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul legal al deținătorul autorizației de punere pe piață, COPHARMA ACCESS SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI ZONISAMIDUM și cu DC: Zocap 25 mg capsule, Zocap 50 mg capsule și Zocap 100 mg capsule, pentru indicația terapeutică: „Zocap este indicat ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 17 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Republica Cehă, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Grecia, Germania, Italia, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovenia, Slovacia, Spania, Suedia și Ungaria.

4. COSTURILE TERAPIEI

Având în vedere următoarele definiții, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

Anexa 1, art.1, lit.c:

“c) **comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”;

Anexa 2, secțiunea I, lit.A, punctul 23:

“1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în **Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman**, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per**

pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”;

Anexa 1, Tabelul 4¹, *):

*) - Prin excepție, în cazul genericelor și biosimilarelor care nu au DCI compensată în Listă, **comparatorul va fi medicamentul inovativ/biologic pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare.** Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi stabilite de către Ministerul Sănătății, la solicitarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, conform normelor privind modul de calcul al prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman aprobate prin ordin de ministru, pentru luna în care se face depunerea cererii de evaluare, și vor fi transmise în maximum 30 de zile de la data solicitării. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi indicate în raportul de evaluare aferent medicamentului generic/biosimilar,

comparatorul validat de către SETS pentru calculul costurilor terapiei va trebui să fie **medicamentul inovativ** cu aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare cu a **medicamentului generic** supus evaluării.

Solicitantul a ales ca și comparator pentru calculul costurilor terapiei, medicamentul inovativ cu **DC: Zonegran 25 mg capsule, Zonegran 50 mg capsule și Zonegran 100 mg capsule (DCI ZONISAMIDUM)**, având **data primei autorizări de punere pe piață 10 martie 2005.**

În acest sens, SETS a solicitat Ministerului Sănătății, prin adresa înregistrată la ANMDMR cu nr. 26484E/16.04.2025 și la MS cu nr. Reg1/11597/23.04.2025, furnizarea nivelului maximal de preț pentru medicamentul inovativ cu DC: **Zonegran 25 mg capsule, Zonegran 50 mg capsule și Zonegran 100 mg capsule (DCI ZONISAMIDUM)** conform normelor privind modul de calcul al prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman aprobate prin ordin de ministru, pentru luna în care s-a făcut depunerea cererii de evaluare. Astfel, Ministerul Sănătății a transmis, prin adresa înregistrată la ANMDMR cu nr. 29386C/30.04.2025 și la MS cu nr. Reg1/11597/25.04.2025, următoarele prețuri maxime:

Produs (DCI ZONISAMIDUM, capsule, ambalaj x 28 caps.)	Preț Prod. (lei)	Preț Ridicată maximal fără TVA (lei)	Preț Amănuntul maximal cu TVA (lei)
ZONEGRAN 25 mg	15,72	17,92	24,22
ZONEGRAN 50 mg	29,80	33,98	44,44
ZONEGRAN 100 mg	42,14	48,04	62,84

Calculul costurilor terapiei cu DC Zocap

Doze - Adulți

La pacienții adulți, Zocap poate fi administrat în monoterapie sau adăugat la tratamentul existent. Doza trebuie crescută treptat, în funcție de efectele clinice. În Tabelul 6 sunt prezentate creșterea treptată a dozelor și dozele de întreținere recomandate. Unii pacienți, în special cei care nu utilizează inductori ai CYP3A4, pot prezenta răspuns la doze mai scăzute.

Tabelul 6: Adulți – schema recomandată pentru creșterea treptată a dozelor și pentru dozele de întreținere

Schemă de tratament	Faza de creștere treptată a dozei			Doza obișnuită de întreținere
Tratament adjuvant - cu medicamente inductoare ale CYP3A4	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3 - 5	300 - 500 mg pe zi (o dată pe zi sau divizat în două doze).
	50 mg/zi (divizat în două doze)	100 mg/zi (divizat în două doze)	Creșteri progresive în trepte de 100 mg, la intervale de o săptămână	
- fără medicamente inductoare ale CYP3A4; sau cu insuficiență renală sau hepatică	Săptămâna 1 + 2	Săptămâna 3 + 4	Săptămâna 5 - 10	300 - 500 mg pe zi (o dată pe zi sau divizat în două doze). Unii pacienți pot prezenta răspuns la doze mai mici.
	50 mg/zi (divizat în două doze)	100 mg/zi (divizat în două doze)	Creșteri progresive în trepte de maxim 100 mg la intervale de două săptămâni	

Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste)

Zocap trebuie să fie adăugat la tratamentul existent pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste. Doza trebuie crescută treptat, în funcție de efectele clinice. În Tabelul 7 sunt prezentate creșterea treptată a dozelor și dozele de întreținere recomandate. Unii pacienți, în special cei cărora nu li se administrează medicamente inductoare ale CYP3A4, pot prezenta răspuns la doze mai scăzute.

Tabelul 7: Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste) – schema recomandată pentru creșterea treptată a dozelor și pentru dozele de întreținere

Schemă de tratament	Faza de creștere treptată a dozei		Doza obișnuită de întreținere	
Tratament adjuvant - cu medicamente inductoare ale CYP3A4	Săptămâna 1	Săptămânile 2 până la 8	Pacienți cu greutatea între 20 și 55 kg^a	Pacienți cu greutatea > 55 kg
	1 mg/kg/zi (o dată pe zi)	Creștere la intervale săptămânale, în trepte de 1 mg/kg	6 până la 8 mg/kg/zi (o dată pe zi)	300 - 500 mg/zi (o dată pe zi)
- fără medicamente inductoare ale CYP3A4	Săptămâna 1+2	Săptămâna ≥ 3	6 până la 8 mg/kg/zi (o dată pe zi)	300 - 500 mg/zi (o dată pe zi)
	1 mg/kg/zi (o dată pe zi)	Creștere la intervale săptămânale, în trepte de 1 mg/kg		

a - Pentru a asigura menținerea dozei terapeutice, greutatea copilului trebuie monitorizată, iar doza revizuită pe măsură ce apar modificări ale greutății până la o greutate de 55 kg. Schema terapeutică este de 6-8 mg/kg/zi, până la o doză maximă de 500 mg/zi.

Prețurile conform avizelor de preț aprobate de Ministerul Sănătății nr. MS-DFDM 499811/28.04.2025, nr. MS-DFDM 499817/17.04.2025 și nr. MS-DFDM 499820/28.04.2025, sunt următoarele :

Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC-Aclar/Al x 28 caps.	Cutie cu blist. PVC-Aclar/Al x 28 caps.	Cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 98 caps.
Concentrație	25 mg	50 mg	100 mg

Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	80,25	115,83	403,98
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	2,86	4,13	4,12

Pentru calculul costurilor terapiei vom lua în considerare **perioada de 3 ani calendaristici de administrare a tratamentului** și vom folosi valori medii ale greutateii corporale, conform informațiilor de pe site-ul Disabled-world.com pentru copii.

Cost terapie per pacient

	6 – 11 ani/34 kg		12 – 17 ani/ 62 kg		Adulți	
	cu medicamente inductoare ale CYP3A4	fără medicamente inductoare ale CYP3A4	cu medicamente inductoare ale CYP3A4	fără medicamente inductoare ale CYP3A4	cu medicamente inductoare ale CYP3A4	fără medicamente inductoare ale CYP3A4
Cost terapie anul 1 (lei)	3.819,24	3.749,2	7.012,24	6.884,52	7.155,42	7.051,4
Cost terapie anul 2 – 3 (lei)	8.182,32	8.182,32	15.038	15.038	15.038	15.038
Cost terapie/ 3 ani (lei)	12.001,56	11.931,52	22.050,24	21.922,52	22.193,42	22.089,4

Calculul costurilor terapiei cu DC Zonegran

Doze - Adulți

La pacienții adulți, Zonegran poate fi administrat în monoterapie sau adăugat la tratamentul existent. Doza trebuie crescută treptat în funcție de efectele clinice. În Tabelul 8 sunt prezentate creșterea treptată a dozelor și dozele de întreținere recomandate. Unii pacienți, în special cei care nu utilizau inductori ai CYP3A4, ar putea răspunde la doze mai scăzute.

Tabelul 8: Adulți – schema recomandată pentru creșterea treptată a dozelor și pentru dozele de întreținere

Schemă de tratament	Faza de creștere treptată a dozei			Doza obișnuită de întreținere
Tratament adjuvant - cu medicamente inductoare ale CYP3A4	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3 - 5	300 - 500 mg pe zi (o dată pe zi sau divizat în două doze).
	50 mg/zi (divizat în două doze)	100 mg/zi (divizat în două doze)	Creșteri progresive în trepte de 100 mg, la intervale de o săptămână	
- fără medicamente inductoare ale CYP3A4; sau cu insuficiență renală sau hepatică	Săptămâna 1 + 2	Săptămâna 3 + 4	Săptămâna 5 - 10	300 - 500 mg pe zi (o dată pe zi sau divizat în două doze). Unii pacienți pot prezenta răspuns la doze mai mici.
	50 mg/zi (divizat în două doze)	100 mg/zi (divizat în două doze)	Creșteri progresive în trepte de maxim 100 mg la intervale de două săptămâni	

Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste)

Zonegran trebuie să fie adăugat la tratamentul existent pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste. Doza trebuie crescută treptat în funcție de efectele clinice. În Tabelul 9 sunt prezentate creșterea treptată a dozelor și dozele de întreținere recomandate. Unii pacienți, în special cei cărora nu li se administrează medicamente inductoare ale CYP3A4, pot răspunde la doze mai scăzute.

Tabelul 9: Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste) – schema recomandată pentru creșterea treptată a dozelor și pentru dozele de întreținere

Schemă de tratament	Faza de creștere treptată a dozei		Doza obișnuită de întreținere	
Tratament adjuvant - cu medicamente inductoare ale CYP3A4	Săptămâna 1	Săptămânile 2 până la 8	Pacienți cu greutatea între 20 și 55 kg^a	Pacienți cu greutatea > 55 kg
	1 mg/kg/zi (o dată pe zi)	Creștere la intervale săptămânale, în trepte de 1 mg/kg	6 până la 8 mg/kg/zi (o dată pe zi)	300 - 500 mg/zi (o dată pe zi)
- fără medicamente inductoare ale CYP3A4	Săptămâna 1+2	Săptămâna ≥ 3	6 până la 8 mg/kg/zi (o dată pe zi)	300 - 500 mg/zi (o dată pe zi)
	1 mg/kg/zi (o dată pe zi)	Creștere la intervale săptămânale, în trepte de 1 mg/kg		

a - Pentru a asigura menținerea dozei terapeutice, greutatea copilului trebuie monitorizată, iar doza revizuită pe măsură ce apar modificări ale greutății până la o greutate de 55 kg. Schema terapeutică este de 6-8 mg/kg/zi, până la o doză maximă de 500 mg/zi.

Siguranța și eficacitatea Zonegran la copii cu vârsta sub 6 ani sau la cei care cântăresc mai puțin de 20 kg nu au fost încă stabilite.

Datele provenite din studii clinice la pacienți cu o greutate corporală mai mică de 20 kg sunt limitate. Prin urmare, copiii cu vârsta de 6 ani și peste și cu o greutate corporală mai mică de 20 kg trebuie să fie tratați cu atenție.

Nu este întotdeauna posibil să se obțină cu precizie doza calculată cu concentrațiile de capsule de Zonegran disponibile. În aceste cazuri, se recomandă, prin urmare, ca doza totală de Zonegran să fie rotunjită în sus sau în jos la cea mai apropiată doză disponibilă care poate fi obținută cu concentrațiile de capsule de Zonegran disponibile în comerț (25 mg, 50 mg și 100 mg).

Prețurile aprobate de Ministerul Sănătății, transmise prin adresa înregistrată la ANMDMR cu nr. 29386C/30.04.2025 și la MS cu nr. Reg1/11597/25.04.2025, sunt următoarele:

Produs (DCI ZONISAMIDUM, capsule, ambalaj x 28 caps.)	Preț Prod. (lei)	Preț Ridicată maximal fără TVA (lei)	Preț Amănuntul maximal cu TVA (lei)
ZONEGRAN 25 mg	15,72	17,92	24,22
ZONEGRAN 50 mg	29,80	33,98	44,44
ZONEGRAN 100 mg	42,14	48,04	62,84

Pentru calculul costurilor terapiei vom lua în considerare **perioada de 3 ani calendaristici de administrare a tratamentului** și vom folosi valori medii ale greutateii corporale, conform informațiilor de pe site-ul Disabled-world.com pentru copii.

Cost terapie per pacient

	6 – 11 ani/34 kg		12 – 17 ani/ 62 kg		Adulți	
	cu medicamente inductoare ale CYP3A4	fără medicamente inductoare ale CYP3A4	cu medicamente inductoare ale CYP3A4	fără medicamente inductoare ale CYP3A4	cu medicamente inductoare ale CYP3A4	fără medicamente inductoare ale CYP3A4
Cost terapie anul 1 (lei)	2.076,48	2.038,4	3.812,48	3.743,04	3.871,28	3.795,12
Cost terapie anul 2 – 3 (lei)	4.448,64	4.448,64	8.176	8.176	8.176	8.176
Cost terapie/ 3 ani (lei)	6.525,12	6.487,04	11.988,48	11.919,04	12.047,28	11.971,12

Analiză impact bugetar

	Cost terapie ZOCAP/ 3 ani (lei)	Cost terapie ZONEGRAN/ 3 ani (lei)	% costuri față de comparator
Cazul 1	12.001,56	6.525,12	83.92%
Cazul 2	11.931,52	6.487,04	83.92%
Cazul 3	22.050,24	11.988,48	83.92%
Cazul 4	21.922,52	11.919,04	83.92%
Cazul 5	22.193,42	12.047,28	84.21%
Cazul 6	22.089,4	11.971,12	84,52%

Astfel, calculul costurilor terapiei relevă faptul că DC Zocap generează costuri între **83,92% și 84,52%** față de medicamentul inovativ cu DC Zonegran, anual, per pacient, pe baza dozelor recomandate conform RCP, respectiv **un impact bugetar pozitiv**.

Observație:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, atât în cazul terapiei cu medicamentul evaluat, cât și în cazul terapiei cu medicamentul comparator, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate ale comparatorului și ale medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

Statutul de compensare al medicamentului

Conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, anexa 1, art. 1, lit. k [...]:

„k) **statut de compensare** - totalitatea informațiilor referitoare la încadrarea unui medicament în sublistele și secțiunile prevăzute în Listă, procentul de compensare, modul de prescriere; modificarea statutului de compensare a unei DCI compensate cuprinde: mutarea, adăugarea, excluderea sau eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**), (**)¹ sau (**)²; stabilirea nivelului de compensare pentru medicamentele a căror indicații nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secțiunile C1 și C2 din Listă se realizează după cum urmează: se calculează costul tratamentului/an, se stabilește costul minim lunar, se stabilește nivelul contribuției personale lunare a pacientului pe “procent” de compensare aferente sublistelor A, B și D din costul minim lunar; se stabilește cuantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la venitul minim brut în vigoare la data evaluării; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; **dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D**; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secțiune a sublistei C; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A”.

Zocap 100 mg capsule este condiționat în cutie cu blist. PVC-PVDC/Al x 98 caps. având un preț maximal cu TVA de **403,98 lei**.

Cost anual tratament cu doza maximă: **2.224,32 lei**.

Cost lunar tratament cu doza maximă: **185,36 lei**.

Cost anual tratament cu doza maximă: **4.088 lei**.

Cost lunar tratament cu doza maximă: **340,67 lei**.

DC	Cost tratament lunar	Coplată pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Coplată pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Coplată pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)	Salariul minim brut Ianuarie 2025	Grad de îndatorare maxim 20% din salariul minim brut)	50% din grad maxim de îndatorare
Zocap	185,36 lei	18,536 lei	92,68 lei	148,288 lei	4.050 lei	810 lei	405 lei
	340,67 lei	34,067 lei	170,335 lei	272,536 lei	4.050 lei	810 lei	405 lei

Având în vedere statutul de compensare în baza prevederilor art.1. lit.k) din Anexa nr.1 la Ordinul MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, și a calculelor aferente stabilirii statutului de compensare, DCI ZONISAMIDUM îndeplinește condiția de includere în **Sublista D**.

Recomandăm ca rambursarea medicamentului cu DCI ZONISAMIDUM în sublista corespunzătoare să rămână la latitudinea autorităților de specialitate din cadrul CNAS.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 4¹ - Criteriile de evaluare pentru generice sau biosimilare care nu au DCI compensate în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit clasificarea BT-1 - major/importanță din partea HAS, pe DCI	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
Notă: pentru indicațiile pentru care un medicament generic sau biosimilar care nu au DCI compensată în Listă, DAPP a depus documentația pentru evaluarea tehnologiilor medicale pe tabelul 4 ¹ , iar autorizația de punere pe piață a medicamentului de referință inovativ sau biologic aferentă DCI-ului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWiG/G-BA.	30
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
4.3. Generice sau biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator*), per pacient, per an	0
TOTAL	70

*) - Prin excepție, în cazul genericelor și biosimilarelor care nu au DCI compensată în Listă, comparatorul va fi medicamentul inovativ/biologic pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi stabilite de către Ministerul Sănătății, la solicitarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, conform normelor privind modul de calcul al prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman aprobate prin ordin de ministru, pentru luna în care se face depunerea cererii de evaluare, și vor fi transmise în maximum 30 de zile de la data solicitării. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi indicate în raportul de evaluare aferent medicamentului generic/biosimilar.

Observație:

Prima autorizare de punere pe piață a medicamentului **Zonisamidum** în Uniunea Europeană a fost acordată de Comisia Europeană pe data de **10 martie 2005**. Această aprobare a fost emisă în urma unei opinii adoptate de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) pe data de **15 decembrie 2004**.

Medicamentul a fost autorizat sub denumirea comercială **Zonegran**, cu substanța activă **zonisamidum**, pentru utilizare ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor parțiale (cu sau fără generalizare secundară) la adulți cu epilepsie.

Ulterior, în iulie 2012, EMA a aprobat extinderea indicației pentru Zonegran, permițând utilizarea sa ca monoterapie în tratamentul crizelor parțiale la adulți cu epilepsie recent diagnosticată.

6. CONCLUZII

- Epilepsia este o afecțiune caracterizată prin apariția a cel puțin două crize (neprovocate) care au loc la un interval mai mare de 24 de ore. Termenul de „sindrom epileptic” este folosit pentru a descrie o afecțiune care integrează caracteristici clinice, tipul de criză/EEG și investigațiile imagistice, în scopul anticipării răspunsului la tratament și al evoluției clinice.
- Caracteristicile importante în sindroamele epileptice includ vârsta, factorii declanșatori ai crizelor, comorbiditățile precum tulburările psihiatrice și intelectuale, asociate cu modificări specifice observate la electroencefalogramă (EEG) și la investigațiile imagistice.
- Simptomele unei crize epileptice variază în funcție de tipul crizei. Deoarece epilepsia este cauzată de o activitate anormală în creier, crizele pot afecta orice proces cerebral. Simptomele unei crize pot include: confuzie temporară, privire fixă (episod de absență), rigiditatea mușchilor, mișcări necontrolate și sacadate ale brațelor și picioarelor, pierderea conștienței și simptome psihologice, cum ar fi frica, anxietatea sau senzația de déjà vu.
- Majoritatea persoanelor cu epilepsie tind să aibă același tip de criză de fiecare dată. Simptomele sunt de obicei similare de la un episod la altul.
- La nivel global, se estimează că aproximativ 5 milioane de persoane sunt diagnosticate cu epilepsie în fiecare an. În țările cu venituri ridicate, se estimează că 49 de persoane la 100.000 sunt diagnosticate anual cu epilepsie. În țările cu venituri mici și medii, această cifră poate ajunge până la 139 la 100.000 de persoane.
- Crizele epileptice pot fi controlate. Până la 70% dintre persoanele care trăiesc cu epilepsie ar putea deveni lipsite de crize prin utilizarea corespunzătoare a medicamentelor anti-epileptice. Oprirea tratamentului anti-epileptic poate fi luată în considerare după o perioadă de 2 ani fără crize, însă decizia trebuie să țină cont de factori clinici, sociali și personali relevanți.
- Este posibilă diagnosticarea și tratarea majorității cazurilor de epilepsie la nivelul asistenței medicale primare, fără utilizarea unor echipamente sofisticate. Chirurgia poate fi benefică pentru pacienții care nu răspund adecvat la tratamentele medicamentoase.
- ZOCAP (zonisamida), acționează asupra canalelor de sodiu și calciu voltaj-dependente, cu întreruperea fluxului neuronal de descărcări sincronizate, reducerea propagării descărcărilor specifice crizei epileptice și întreruperea activității consecutive de tip epileptic.
- Zonisamida are, de asemenea, un efect modulator asupra procesului de inhibare neuronală GABA-mediat.

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI ZONISAMIDUM** și cu **DC: Zocap 25 mg capsule, Zocap 50 mg capsule și Zocap 100 mg capsule**, pentru indicația terapeutică: „Zocap este indicat ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără

generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste”, întrunește punctajul de **includere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA D, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 20% din prețul de referință.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI ZONISAMIDUM** și cu **DC: Zocap 25 mg capsule, Zocap 50 mg capsule și Zocap 100 mg capsule**, pentru indicația terapeutică: „Zocap este indicat ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor epileptice parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Zocap (RCP_15009_22.05.23.pdf)
2. EPAR Zonegran (Zonegran, INN-zonisamide)
3. RCP Zonegran (Zonegran, INN-zonisamide)
4. Aviz HAS (ZONEGRAN PIS RI Avis2 CT15997)
5. Aviz SMC (Microsoft Word - zonisamide Zonegran Abbreviated FINAL February 2014 for website)
6. Aviz SMC (Microsoft Word - zonisamide Zonegran FINAL Nov 05 for website.doc)
7. GHID NICE (Epilepsies in children, young people and adults)
8. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/epilepsy/symptoms-causes/syc-20350093>
9. <https://www.nhs.uk/conditions/epilepsy/>
10. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/epilepsy-and-seizures>
11. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558912/>
13. <https://www.disabled-world.com/calculators-charts/height-weight-teens.php>

Raport finalizat în data de: 23.05.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU