



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CANNABIDIOLUM

INDICAȚIE: Epidyolex este indicat pentru utilizarea ca tratament adăugat în caz de crize epileptice asociate cu sindromul Dravet (SD), în asociere cu clobazam, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste

Data depunerii dosarului

15.11.2023

Numărul dosarului

35815

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: CANNABIDIOLUM
1.2. DC: Epidyolex 100 mg/ml soluție orală
1.3 Cod ATC: N03AX24
1.4 Data eliberării APP: 19 septembrie 2019
1.5. Deținătorul de APP: Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, Irlanda
1.6. Tip DCI: DCI nou (orfan)
1.7. Forma farmaceutică: *soluție orală, mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	Soluție orală
Concentrație	100 mg/ml
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flac. de 100 ml din sticlă brună + 2 seringi de 1 ml + 2 seringi de 5 ml + 2 adaptoare pt. flac.

- 1.8. Preț conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. AR11220/26.06.2023:

Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flac. de 100 ml din sticlă brună + 2 seringi de 1 ml + 2 seringi de 5 ml + 2 adaptoare pt. flac. (PEJD)
Concentrație	100 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	5.261,36
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	5.261,36

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică:

Epidyolex este indicat pentru utilizarea ca tratament adăugat în caz de crize epileptice asociate cu sindromul Dravet (SD), în asociere cu clobazam, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Epidyolex trebuie inițiat și supravegheat de către medicii cu experiență în tratarea epilepsiei.



Doze

Pentru Sindromul Dravet (SD)

Doza inițială recomandată de canabidiol este de 2,5 mg/kg, cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg pe zi), timp de o săptămână. După o săptămână, doza trebuie crescută la o doză de întreținere de 5 mg/kg, de două ori pe zi (10 mg/kg pe zi). În funcție de răspunsul clinic individual și de toleranță, fiecare doză poate fi crescută ulterior în trepte săptămânale a câte 2,5 mg/kg, cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg pe zi), până la o doză maximă recomandată de 10 mg/kg de două ori pe zi (20 mg/kg pe zi).

Orice creșteri ale dozelor de peste 10 mg/kg pe zi, până la doza maximă recomandată de 20 mg/kg pe zi, trebuie efectuate luându-se în considerare raportul individual beneficiu/risc și cu respectarea schemei complete de monitorizare.

Recomandările de administrare pentru SD sunt prezentate rezumativ în tabelul următor:

Tabelul 1: Recomandări de administrare

	Sindrom Dravet
Doza inițială – prima săptămână	2,5 mg/kg cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg pe zi)
A doua săptămână	Doză de întreținere 5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg pe zi)
Stabilire treptată ulterioară, după caz (creștere în trepte)	Creștere în trepte săptămânale a câte 2,5 mg/kg cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg pe zi)
Doza maximă recomandată	10 mg/kg de două ori pe zi (20 mg/kg pe zi)

Fiecare cutie de Epidyolex este furnizată împreună cu:

- Două seringi de 1 ml, cu gradații la fiecare 0,05 ml (fiecare gradație de 0,05 ml corespunde cu 5 mg canabidiol)
- Două seringi de 5 ml, cu gradații la fiecare 0,1 ml (fiecare gradație de 0,1 ml corespunde cu 10 mg canabidiol)

Dacă doza calculată este de 100 mg (1 ml) sau mai mică, trebuie utilizată seringă pentru administrare orală mai mică, de 1 ml.

Dacă doza calculată depășește 100 mg (1 ml), trebuie utilizată seringă pentru administrare orală mai mare, de 5 ml.

Doza calculată trebuie rotunjită la cea mai apropiată valoare gradată.

Oprirea tratamentului

Dacă administrarea canabidiol trebuie oprită, doza trebuie scăzută treptat. În studiile clinice, oprirea administrării canabidiolului s-a efectuat prin reducerea dozei cu aproximativ 10% pe zi, timp de 10 zile. Poate fi necesară o reducere mai lentă sau mai rapidă a dozei, conform indicațiilor clinice, la latitudinea medicului prescriptor.



Doze omise

În cazul omiterii uneia sau mai multor doze, dozele omise nu trebuie compensate. Administrarea trebuie reluată conform schemei de tratament existente. În cazul omiterii dozelor mai mult de 7 zile, trebuie efectuată retratarea la doza terapeutică.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu canabidiol în tratamentul SLG, SD și CST nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta peste 55 ani pentru a se putea stabili dacă aceștia răspund sau nu în mod diferit față de pacienții mai tineri.

În general, alegerea dozei pentru un pacient vârstnic trebuie efectuată cu prudență, începând de regulă cu cea mai mică valoare a intervalului de doze, ținând cont de frecvența mai mare a reducerilor funcțiilor hepatice, renale sau cardiace, precum și de comorbidități sau de alte tratamente administrate concomitent.

Insuficiență renală

Canabidiolul poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, fără ajustarea dozei. Nu există experiență la pacienți cu boală renală în stadiu terminal. Nu se cunoaște dacă canabidiolul este dializabil.

Insuficiență hepatică

Canabidiolul nu necesită ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh).

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) sau severă (clasa C Child-Pugh). Se recomandă administrarea unei doze inițiale mai reduse la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Stabilirea treptată a dozei trebuie efectuată după cum se detaliază în tabelul de mai jos.

Tabelul 2: Ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Insuficiență hepatică	Doza inițială pentru SD	Doza de întreținere pentru SD	Doza maximă recomandată pentru SD
Moderată	1,25 mg/kg de două ori pe zi (2,5 mg/kg pe zi)	2,5 mg/kg de două ori pe zi (5 mg/kg pe zi)	5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg pe zi)
Severă	0,5 mg/kg de două ori pe zi (1 mg/kg pe zi)	1 mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg pe zi)	2 mg/kg de două ori pe zi (4 mg/kg pe zi)*

*Pot fi avute în vedere doze mai mari de canabidiol la pacienții cu insuficiență hepatică severă la care beneficiile potențiale depășesc riscurile.

Copii și adolescenți

Canabidiolul nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta sub 6 luni. Siguranța și eficacitatea canabidiolului la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Ajustarea dozei altor medicamente utilizate concomitent cu canabidiol

Pentru a aborda posibilele interacțiuni cu alte medicamente, necesitatea ajustărilor specifice ale dozelor de canabidiol sau ale medicamentelor administrate concomitent schema terapeutică trebuie evaluată de un medic cu experiență în tratarea pacienților care utilizează concomitent medicamente antiepileptice (MAE).

Mod de administrare

Administrare orală

Alimentele pot crește concentrațiile plasmatiche de canabidiol și, prin urmare, acesta trebuie administrat cu consecvență cu sau fără alimente, inclusiv cu dieta ketogenică. Atunci când este administrat împreună cu alimente, trebuie avută în vedere o compoziție similară a alimentelor, dacă este posibil.

Se recomandă administrarea orală; cu toate acestea, dacă este necesar, sonda nazogastrică și gastrostoma pot reprezenta căi acceptabile de administrare enterală.



Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Swixx Biopharma S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Cannabidiolum și DC Epidyolex 100 mg/ml soluție orală, pentru indicația terapeutică: „Epidyolex este indicat pentru utilizarea ca tratament adăugat în caz de crize epileptice asociate cu sindromul Dravet (SD), în asociere cu clobazam, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

Sindromul Dravet - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Sindromul Dravet (SD) reprezintă una dintre cele mai severe forme de epilepsie genetică, ce este predominant cauzată de mutații heterozigote (de obicei de novo) în gena SCN1A. Această genă codifică un canal de sodiu dependent de voltaj. Mutațiile respective afectează subunitatea alfa a canalului de sodiu neuronal de tip 1, determinând ca aceste canale să funcționeze anormal și să afecteze comunicarea neuronală, ceea ce poate duce la convulsii severe, manifestări clinice caracteristice sindromului Dravet. Deși mutațiile SCN1A sunt cele mai frecvente, există și alte gene asociate cu sindromul Dravet, precum PCDH19, GABRA1, GABRG2 și STXBP1. Aceste gene au roluri importante în funcționarea normală a sistemului nervos și comunicarea neuronală. Mutațiile în aceste gene pot agrava simptomele existente și pot contribui la apariția sindromului Dravet la unele persoane.

SD este caracterizat prin debutul convulsiilor febrile sau afebrile (clonice sau hemi-clonice) de obicei în primul an de viață, evoluând către status epilepticus în cazul sugarilor cu dezvoltare psihomotorie inițial normală. Ulterior, scenariul epileptic clinic este modificat de apariția convulsiilor farmacorezistente, a convulsiilor mioclonice, precum și a convulsiilor parțiale complexe. Mai mult, deficiențele cognitive și semnele neurologice cu tulburări motorii de diverse grade apar de-a lungul anilor.

Epidemiologie

Convulsiile cauzate de sindromul Dravet se manifestă adesea în primele 2 până la 15 luni de viață. Se estimează că între 3% și 8% dintre copiii care experimentează convulsii în primul an de viață pot avea sindromul Dravet. Convulsiile în sindromul Dravet apar adesea în asociere cu febra și sunt prelungite, durând între 15 și 30 de minute sau chiar mai mult. Această stare de status epileptic febril apare frecvent la copiii cu sindrom Dravet, necesitând atenție medicală urgentă.

Aproximativ 85% dintre pacienții cu sindrom Dravet prezintă o mutație sau delecție în gena SCN1A, care codifică o proteină de canal de sodiu dependentă de voltaj.



Incidența sindromului Dravet este estimată la aproximativ 1 la 15.700 de nașteri, iar peste 80% dintre acești nou-născuți prezintă anomalii genetice în gena SCN1A. Prevalența sindromului Dravet variază între 1 la 20.000 și 1 la 40.000 de indivizi. Estimările privind prevalența sunt nesigure, posibil în jur de 3 la 100.000. Se crede că sindromul Dravet reprezintă aproximativ 7% din toate formele severe de epilepsie care încep înainte de vârsta de 3 ani.

Sindromul Dravet nu pare să afecteze anumite regiuni geografice sau grupuri etnice mai frecvent decât altele. Aproximativ 35.000 de persoane din Statele Unite, Canada, Germania, Franța, Regatul Unit și Japonia trăiesc cu sindromul Dravet.

Mortalitatea survine la 20% dintre copiii și adolescenții cu sindromul Dravet, înainte ca aceștia să atingă vârsta adultă, datorită morții subite neașteptate în epilepsie (SUDEP), a convulsiilor prelungite, a infecțiilor grave sau a accidentelor cauzate de convulsii.

Management și tratament

Managementul tratamentului ar trebui gestionat de clinicieni cu expertiză în epilepsii rare și complexe.

Sindromul Dravet (DS) este un tip rar de encefalopatie epileptică din copilărie, caracterizat de convulsii frecvente și prelungite, adesea refractare la tratamentul medicamentos. Aceste convulsii repetate duc la afectare cognitivă, întârziere sau regres al dezvoltării și disfuncție motorie. Convulsiile în DS sunt adesea declanșate de febră, infecții, vaccinări și temperaturi ridicate ale corpului.

Principalul obiectiv al tratamentului este de a reduce frecvența convulsiilor și de a preveni statusul epileptic. Valproatul, clobazamul, stiripentolul și bromura pot controla convulsiile febrile în stadiile timpurii ale bolii. Stiripentolul poate fi eficient în reducerea duratei și frecvenței convulsiilor în asociere cu valproatul și clobazamul.

Dieta ketogenică, topiramatul și levetiracetamul pot oferi eficacitate semnificativă ca terapie adjuvantă, precum și canabidiolul în asociere cu clobazamul.

Studiile clinice în desfășurare au demonstrat o eficacitate semnificativă pentru fenfluramină ca terapie adăugată.

De asemenea, stimularea nervului vag poate fi luată în considerare ca terapie efecace.

VPA (acidul valproic) este adesea utilizat pentru a preveni recurența inițială a convulsiilor clonice, iar benzodiazepinele (cum ar fi diazepamul, midazolamul, clonazepamul) sunt frecvent administrate concomitent pentru a limita durata convulsiilor prelungite.

Blocanții canalelor de sodiu (carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, lamotrigina și fenitoina) ar trebui evitați, deoarece aceștia agravează convulsiile. Benzodiazepinele sunt utilizate pentru tratarea convulsiilor acute. Copiii cu convulsii severe însoțite de căderi au nevoie de echipament de protecție pentru cap.

Rezistența la tratamentul cu medicamente antiepileptice (ASMs) reprezintă o caracteristică clinică frecventă a sindromului Dravet. În mod obișnuit, sunt necesare 2 sau mai multe medicamente antiepileptice pentru a gestiona diferitele tipuri de convulsii experimentate în acest sindrom.



Eficacitate și siguranță clinică – Studiile clinice GWPCARE1 și GWPCARE2

Tratament adăugat la pacienții cu sindrom Dravet

Eficacitatea canabidiolului în tratamentul adjuvant al crizelor epileptice asociate cu sindromul Dravet (SD) a fost evaluată în două studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu grupuri paralele de tratament (GWPCARE2 și GWPCARE1). Fiecare studiu a constat dintr-o perioadă inițială de 4 săptămâni, o perioadă de stabilire treptată a dozei de 2 săptămâni și o perioadă de întreținere de 12 săptămâni. Vârsta medie a populației studiului a fost 9 ani, iar 94% utilizau 2 sau mai multe MAEc în timpul studiului. MAEc utilizate cel mai frecvent (> 25% dintre pacienți) în ambele studii au fost valproat, clobazam, stiripentol și levetiracetam. Aproximativ 65% din pacienți luau concomitent clobazam. Din pacienții care nu utilizau concomitent clobazam, majoritatea luaseră anterior și, ulterior, întrerupseseră tratamentul cu clobazam.

Criteriul final principal de evaluare l-a constituit modificarea frecvenței crizelor epileptice convulsive pe durata perioadei de tratament (de la Ziua 1 până la finalul perioadei de evaluare), comparativ cu momentul inițial (GWPCARE2) și modificarea procentuală a incidenței crizelor epileptice convulsive față de momentul inițial, pentru o perioadă de urmărire de 28 zile, în decursul tratamentului (GWPCARE1), pentru grupurile de tratament cu canabidiol, comparativ cu grupurile la care s-a administrat placebo. Crizele epileptice convulsive au fost definite drept crize epileptice atonice, tonice, clonice și tonico-clonice. Principalele criterii finale secundare de evaluare pentru studiul GWPCARE2 au fost reprezentate de proporția de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor epileptice convulsive, modificarea frecvenței totale a crizelor epileptice și scorul la chestionarul Impresia globală a schimbării evaluată de aparținător la ultima vizită. Principalul criteriu final secundar de evaluare pentru studiul GWPCARE1 a fost reprezentat de proporția de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor epileptice convulsive.

Analizele de subgrup au fost efectuate în funcție de mai mulți factori, inclusiv MAEc. Rezultatele analizei de subgrup pentru pacienții tratați concomitent cu clobazam, comparativ cu pacienții fără tratament concomitent cu clobazam au indicat o incertitudine reziduală privind efectul tratamentului cu canabidiol la pacienții care nu utilizau concomitent clobazam. Eficacitatea nu a fost stabilită pentru această populație.

Tabelul 3 cuprinde un rezumat al criteriului final principal de evaluare a reducerii procentuale față de momentul inițial în frecvența crizelor epileptice convulsive, precum și un rezultat secundar esențial al proporției de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței de crize epileptice convulsive. De asemenea, tabelul 3 include rezultatele analizei de subgrup pentru aceste rezultate la pacienții cu tratament concomitent cu clobazam.

Tabelul 3: Valorile rezultatelor principale și ale $\geq 50\%$ din rezultatele secundare esențiale ale respondenților și analiza de subgrup din studiile SD

		General	N	Subgrup cu clobazam	N
CRIZE CONVULSIVE PER 28 ZILE					
Reducere procentuală față de momentul inițial^a					
GWPCARE2	Placebo	26,9%	65	37,6%	41
	10 mg/kg pe zi	48,7%	66	60,9%	45
	20 mg/kg pe zi	45,7%	67	56,8%	40
GWPCARE1	Placebo	13,3%	59	18,9%	38
	20 mg/kg pe zi	38,9%	61	53,6%	40
Diferență sau reducere procentuală comparativ cu placebo (95% ÎI), valoare-p^b					
GWPCARE2	10 mg/kg pe zi	29,8% (8,4%, 46,2%) p = 0,0095		37,4% (13,9%, 54,5%) p = 0,0042 ^c	
	20 mg/kg pe zi	25,7% (2,9%, 43,2%) p = 0,0299		30,8% (3,6%, 50,4%) p = 0,0297 ^c	
GWPCARE1	20 mg/kg pe zi	22,8% (5,4%, 41,1%) p = 0,0123		42,8% (17,4%, 60,4%) p = 0,0032 ^c	
$\geq 50\%$ REDUCERE ÎN CRIZELE EPILEPTICE CONVULSIVE (ANALIZĂ RESPONDENȚI)					
Procentaj $\geq 50\%$ din respondenți, valoarea-p^d					
GWPCARE2	Placebo	26,2%	65	36,6%	41
	10 mg/kg pe zi	43,9% p = 0,0332	66	55,6% p = 0,0623 ^c	45
	20 mg/kg pe zi	49,3% p = 0,0069	67	62,5% p = 0,0130 ^c	40
GWPCARE1	Placebo	27,1%	59	23,7%	38
	20 mg/kg pe zi	42,6% p = 0,0784	61	47,5% p = 0,0382 ^c	40

ÎI = interval de încredere 95%.

a - Pentru studiul GWPCARE1, datele generale sunt prezentate ca reducere procentuală medie față de momentul inițial. Datele pentru studiul GWPCARE2 și subgrupul cu clobazam sunt prezentate ca reducere procentuală față de momentul inițial, estimată dintr-o analiză de regresie binomială negativă.

b - Pentru studiul GWPCARE1, datele generale sunt prezentate ca diferență medie estimată, iar valoarea-p dintr-un test Wilcoxon al rangurilor pereche. Datele pentru studiul GWPCARE2 și subgrupul cu clobazam sunt estimate dintr-o analiză de regresie binomială negativă.

c - Valoarea-p nominală.

d - Valoarea-p generală se bazează pe un test Cochran-Mantel-Haenszel; valoarea-p nominală pentru clobazam, din subgrupul cu clobazam, se bazează pe o analiză de regresie logistică.

Rezultate secundare suplimentare în subgrupul de pacienți tratați concomitent cu clobazam

Canabidiolul a fost asociat cu o creștere în procentajul de subiecți care au prezentat o reducere mai mare sau egală cu 75% a frecvenței crizelor epileptice pe durata tratamentului pentru fiecare studiu (36% canabidiol 10 mg/kg pe zi, 25% canabidiol 20 mg/kg pe zi, 10%-13% la grupul la care s-a administrat placebo).

În fiecare studiu, pacienții care au utilizat canabidiol au prezentat o reducere procentuală mai mare în ceea ce privește numărul total de crize, comparativ cu placebo (66% canabidiol 10 mg/kg pe zi, 54%-58% canabidiol 20 mg/kg pe zi, 27%-41% la grupul la care s-a administrat placebo; p = 0,0003 pentru canabidiol 10 mg/kg pe zi și p = 0,0341 și 0,0211 pentru canabidiol 20 mg/kg pe zi comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo).

Furnizorii de îngrijiri medicale și pacienții au raportat îmbunătățiri mai mari la nivelul stării generale, conform punctajelor Impresiei globale asupra modificărilor la ultima vizită, în cazul ambelor doze de canabidiol (73% la o doză de 10 mg/kg pe zi, 62%-77% la o doză de 20 mg/kg pe zi, 30%-41% la grupul la care s-a administrat placebo; $p = 0,0009$ pentru canabidiol 10 mg/kg pe zi și $p = 0,0018$ și $0,0136$ pentru canabidiol 20 mg/kg pe zi, comparativ cu grupul la care s-a administrat).

Comparativ cu placebo, canabidiol a fost asociat cu o creștere a numărului de zile fără crize epileptice convulsive în timpul perioadei de tratament din fiecare studiu; echivalent cu 2,7 zile per 28 zile (10 mg/kg pe zi) și cu 1,3-2,2 zile per 28 zile (20 mg/kg pe zi).

Adulți

Populația cu SD din studiile GWPCARE2 și GWPCARE1 a constat predominant din pacienți copii și adolescenți, cu doar 5 pacienți adulți, care aveau vârsta de 18 ani (1,6%) și, prin urmare, au fost obținute date limitate privind eficacitatea și siguranța la pacienții adulți cu SD.

Răspuns la doză

Având în vedere faptul că nu a existat un răspuns consecvent la doză între doza de 10 mg/kg pe zi și doza de 20 mg/kg pe zi în studiile efectuate pentru indicațiile de SD, doza de canabidiol trebuie inițial stabilită treptat până la doza de întreținere recomandată de 10 mg/kg pe zi. La anumiți pacienți poate fi avută în vedere stabilirea treptată a dozei până la doza maximă de 20 mg/kg pe zi, în funcție de raportul beneficiu-risc.

Date în regim deschis

În ambele studii pentru indicația de SD randomizate, 97,7% din pacienții ($N = 315$) care au încheiat studiile au fost înscrși în GWPCARE5. În subgrupul de pacienți cu SD tratați concomitent cu clobazam timp de 37-48 săptămâni ($N = 148$), reducerea procentuală medie a frecvenței crizelor epileptice convulsive față de momentul inițial a fost de 64% în Săptămâna 1-12 ($N = 148$), nivel ce a fost menținut și în Săptămâna 37-48, cu o reducere procentuală medie a frecvenței crizelor epileptice convulsive față de momentul inițial de 58%.

Profilul de siguranță

Reacțiile adverse raportate în cazul utilizării de canabidiol în intervalul de doze recomandat, între 10 și 25 mg/kg pe zi, sunt prezentate mai jos.

Reacțiile adverse cele mai frecvente sunt somnolență, scăderea apetitului alimentar, diaree, pirexie, oboseală și vărsături.

Cauza cea mai frecventă a opririi tratamentului a fost creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate cu canabidiol în studiile clinice controlate cu placebo sunt prezentate în tabelul de mai jos conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele se definesc astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse din studiile clinice
Infecții și infestări	Frecvente	Pneumonie ^a , infecție la nivelul tractului urinar
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Iritabilitate, agresivitate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Somnolență ^a
	Frecvente	Letargie, crize epileptice
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, vărsături
	Frecvente	Greață
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creștere a valorilor serice ale AST, creștere a valorilor serice ale ALT, creștere a valorilor serice ale GGT
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie, oboseală
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere ponderală

a - Termeni grupați: Pneumonie: pneumonie, pneumonie cu virus sincițial respirator (VSR), pneumonie cu mycoplasme, pneumonie adenovirală, pneumonie virală, pneumonie de aspirație; Somnolență: somnolență, sedare.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Afecțiune hepatocelulară

Canabidiolul poate determina creșteri ale valorilor serice ale ALT și AST dependente de doză.

În studiile controlate efectuate pentru indicațiile SLG, SD (în care se administrează 10 sau 20 mg/kg pe zi) și CST (în care se administrează 25 mg/kg pe zi), incidența valorilor serice crescute ale ALT de peste 3 ori LSVN a fost de 12% la pacienții tratați cu canabidiol, comparativ cu $< 1\%$ la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu canabidiol au prezentat valori serice ale ALT sau AST de peste 20 ori LSVN. Au existat cazuri de creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice care au dus la spitalizare la pacienții care utilizau canabidiol.

Administrare concomitentă cu valproat și clobazam

La pacienții tratați cu canabidiol, cărora li s-au administrat doze de 10 mg/kg pe zi, 20 mg/kg pe zi și 25 mg/kg pe zi, incidența creșterii valorilor serice ale ALT de peste 3 ori LSVN a fost de 23% la pacienții cărora li se administrau concomitent atât valproat, cât și clobazam, de 19% la pacienții cărora li se administra concomitent valproat (fără clobazam), de 3% la pacienții cărora li se administra concomitent clobazam (fără valproat) și de 3% la pacienții cărora nu li se administra niciunul dintre aceste medicamente.



Doză

Au fost raportate creșteri ale valorilor serice ale ALT de peste 3 ori LSVN la 15% dintre pacienții care utilizau canabidiol 20 mg/kg pe zi sau 25 mg/kg pe zi, comparativ cu 3% la pacienții care utilizau canabidiol 10 mg/kg pe zi.

Riscul de creștere a valorilor serice ale ALT a fost mai mare la doze care depășesc doza de 25 mg/kg pe zi administrată în studiul controlat pentru CST.

Valori serice crescute ale transaminazelor hepatice la momentul inițial

În studiile controlate efectuate la pacienți care utilizau canabidiol 20 sau 25 mg/kg pe zi, frecvența valorilor serice crescute ale ALT de peste 3 ori LSVN, asociate tratamentului, a fost de 29% (dintre care 80% urmau tratament concomitent cu valproat) atunci când valoarea serică a ALT a fost peste LSVN la momentul inițial, comparativ cu 12% (dintre care 89% urmau tratament concomitent cu valproat) atunci când valoarea serică a ALT s-a situat în limitele valorilor normale la momentul inițial. Un procent total de 5% dintre pacienții (toți urmau tratament concomitent cu valproat) care utilizau canabidiol 10 mg/kg pe zi au prezentat valori serice crescute ale ALT de peste 3 ori LSVN atunci când valoarea serică a ALT a fost peste LSVN la momentul inițial, comparativ cu 3% dintre pacienții (toți urmau tratament concomitent cu valproat) la care valoarea serică a ALT s-a situat în limitele valorilor normale la momentul inițial.

Somnolență și sedare

În studiile controlate efectuate cu canabidiol pentru indicațiile SLG, SD și CST au fost observate evenimente de somnolență și sedare (inclusiv letargie), incluzând 29% dintre pacienții tratați cu canabidiol (30% dintre pacienții care au utilizat canabidiol 20 mg/kg pe zi sau 25 mg/kg pe zi și 27% dintre pacienții care au utilizat canabidiol 10 mg/kg pe zi). Aceste reacții adverse au fost observate cu incidențe mai crescute la doze care depășesc doza de 25 mg/kg pe zi utilizată în studiul controlat pentru CST. Incidența somnolenței și a sedării (inclusiv letargie) a fost mai crescută la pacienții care utilizau concomitent clobazam (43% la pacienții tratați cu canabidiol care utilizau concomitent clobazam, comparativ cu 14% la pacienții tratați cu canabidiol care nu utilizau clobazam).

Crize epileptice

În cadrul studiului controlat efectuat la pacienți cu CST, s-a observat o frecvență crescută a evenimentelor adverse asociate cu agravarea crizelor epileptice la doze de peste 25 mg/kg pe zi. Cu toate că nu s-a stabilit un model clar, evenimentele adverse au reflectat creșterea frecvenței sau a intensității crizelor epileptice sau apariția unor tipuri noi de crize epileptice. Frecvența evenimentelor adverse asociate cu agravarea crizelor epileptice a fost de 11% la pacienții care utilizau canabidiol 25 mg/kg pe zi și de 18% la pacienții care utilizau doze de canabidiol de peste 25 mg/kg pe zi, comparativ cu 9% la pacienții la care s-a administrat placebo.

Scădere ponderală

Canabidiolul poate determina scădere ponderală sau diminuare a creșterii în greutate. La pacienții cu SLG, SD și CST, scăderea ponderală pare a fi dependentă de doză, 21% dintre pacienții tratați cu canabidiol 20 mg/kg pe zi

sau 25 mg/kg pe zi prezentând o scădere ponderală de $\geq 5\%$, comparativ cu 7% dintre pacienții tratați cu canabidiol 10 mg/kg pe zi. În unele cazuri, scăderea ponderală a fost raportată ca eveniment advers (vezi Tabelul 4 de mai sus). Scăderea apetitului alimentar și scăderea ponderală pot determina o ușoară diminuare a creșterii în înălțime.

Diaree

Canabidiolul poate determina apariția diareii, asociată cu doza. În studiile controlate efectuate în SLG și SD, frecvența diareii a fost de 13% la pacienții cărora li s-a administrat canabidiol 10 mg/kg pe zi și de 21% la pacienții cărora li s-a administrat canabidiol 20 mg/kg pe zi, comparativ cu 10% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. În cadrul unui studiu controlat efectuat pentru indicația de CST, frecvența diareii a fost de 31% la pacienții cărora li s-a administrat canabidiol 25 mg/kg pe zi și de 56% la pacienții cărora li s-a administrat canabidiol în doze mai mari de 25 mg/kg pe zi, comparativ cu 25% la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

În cadrul studiilor clinice, diareea a apărut de regulă pentru prima dată în primele 6 săptămâni de tratament cu canabidiol. Durata mediană a diareii a fost 8 zile. Diareea a determinat reducerea dozei de canabidiol la 10% dintre pacienți, întreruperea temporară a administrării dozei la 1% dintre pacienți și oprirea definitivă a administrării la 2% dintre pacienți.

Valori anormale ale analizelor de hematologie

Canabidiolul poate determina scăderea valorilor hemoglobinei și hematocritului. La pacienții cu SLG, SD și CST, scăderea medie a valorii hemoglobinei de la momentul inițial până la finalul tratamentului a fost de -0,36 g/dl la pacienții tratați cu canabidiol cărora li s-au administrat doze de 10 mg/kg pe zi, 20 mg/kg pe zi sau 25 mg/kg pe zi. De asemenea, a fost observată o scădere similară a valorii hematocritului, cu o modificare medie de -1,3% la pacienții tratați cu canabidiol.

Douăzeci și șapte de procente (27%) dintre pacienții cu SLG și SD tratați cu canabidiol și 38% dintre pacienții cu CST tratați cu canabidiol (25 mg/kg pe zi) au prezentat o anemie nou apărută, definită prin parametri de laborator pe parcursul studiului (definită ca o concentrație normală a hemoglobinei la momentul inițial, cu o valoare raportată sub limita inferioară a valorilor normale la un reper temporal ulterior).

Creștere a valorilor creatininemiei

Canabidiolul poate determina creșterea valorilor creatininei serice. Mecanismul nu a fost stabilit încă. În studiile controlate efectuate la adulți sănătoși și la pacienți cu SLG, SD și CST a fost observată o creștere a valorilor creatininei serice cu aproximativ 10% în primele 2 săptămâni de la inițierea tratamentului cu canabidiol. Creșterea a fost reversibilă la adulții sănătoși. Reversibilitatea nu a fost evaluată în studiile efectuate pentru indicațiile SLG, SD sau CST.



2. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DC EPIDYOLEX (DCI CANNABIDIOLUM)

Sponsorul a depus la 15 mai 2014 o cerere pentru desemnarea unui produs medicinal orfan către Agenția Europeană a Medicamentului pentru medicamentul cu DCI CANNABIDIOLUM folosit în tratamentul sindromului Dravet (denumit în continuare "afecțiunea"). Cererea a fost depusă pe baza articolului 3(1)(a) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind produsele medicamentoase orfane.

După examinarea cererii, Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane (COMP) a considerat că sponsorul a justificat următoarele aspecte:

- intenția de a trata afecțiunea cu produsul medicinal ce conține canabidiol a fost considerată justificată pe baza datelor clinice preliminare la pacienții cu această afecțiune;
- afecțiunea este debilitantă cronic datorită afectării psihomotorii și cognitive și a aparițiilor convulsiilor, fiind și amenințătoare pentru viață, în special din cauza convulsiilor generalizate tonic-clonice;
- afecțiunea a fost estimată că afectează mai puțin de 0,5 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul depunerii cererii.

Astfel, cerințele conform articolului 3(1)(a) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind produsele medicamentoase orfane sunt îndeplinite.

În plus, deși există în Uniunea Europeană metode satisfăcătoare de tratament pentru afecțiune, sponsorul a furnizat suficiente justificări pentru produsul medicamentos ce conține canabidiol, conform cărora acesta poate aduce beneficii semnificative pacienților afectați. Sponsorul a furnizat date clinice care demonstrează o reducere clinic relevantă a convulsiilor asociate cu afecțiunea atunci când este utilizat în combinație cu anticonvulsivante. Comitetul consideră că acest lucru constituie un avantaj clinic relevant.

Astfel, cerința conform articolului 3(1)(b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind produsele medicamentoase orfane este îndeplinită.

COMP concluzionează că cerințele stabilite în articolele (3)(1) (a) și (b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind produsele medicamentoase orfane sunt îndeplinite. Prin urmare, COMP recomandă desemnarea acestui produs medicinal, conținând canabidiol, ca produs medicinal orfan pentru indicația orfană: tratamentul sindromului Dravet.

Poziția adoptată de Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane (COMP) la 26 iulie 2019 este următoarea:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în întregime în sfera condiției orfane a produsului medicinal orfan desemnat;

- prevalența sindromului Dravet (denumit în continuare "afecțiunea") s-a estimat că va rămâne sub 5 din 10.000 și s-a concluzionat că era aproximativ 0,5 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare;
- afecțiunea este debilitantă cronic datorită afectării psihomotorii și cognitive și a apariției multiplelor tipuri de convulsii epileptice, și amenințătoare pentru viață din cauza statusului epilepticus și a morții subite neașteptate cauzate de epilepsie;
- chiar dacă metode satisfăcătoare de tratament pentru afecțiune au fost autorizate în Uniunea Europeană, presupunerea că Epidyolex poate aduce un beneficiu semnificativ potențial subgrupului condiției orfane, așa cum este definit în indicația terapeutică acordată, rămâne valabilă. Sponsorul a furnizat dovezi clinice pentru a demonstra că Epidyolex, în asociere cu clobazam, a redus frecvența convulsiilor la pacienții care nu au răspuns adecvat la combinația de clobazam, stiripentol și valproat de sodiu.

COMP, având în vedere informațiile furnizate de sponsor și pe baza articolului 5(12)(b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, este de acord cu următoarele:

- criteriile de desemnare stabilite în primul paragraf al articolului 3(1)(a) sunt îndeplinite;
- criteriile de desemnare stabilite în articolul 3(1)(b) sunt îndeplinite.

Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane a recomandat ca Epidyolex (canabidiol), EU/3/14/1339 pentru tratamentul sindromului Dravet, să nu fie eliminat din Registrul Comunitar al Produselor Medicamentoase Orfane.

[Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ](#)

[HAS \(Haute Autorité de Santé\)](#)

Comisia de Transparență, la data de 13 mai 2020, ca urmare a evaluării medicamentului cu DC EPIDYOLEX 100 mg/ml soluție buvabilă (DCI CANNABIDIOLUM) pentru indicația „în asociere cu clobazam pentru tratamentul crizelor epileptice asociate sindromului Lennox-Gastaut (SLG) sau sindromului Dravet (SD), la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste”, a emis aviz favorabil pentru rambursarea medicamentului. Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat, a considerat că **beneficiul** terapeutic al tratamentului cu medicamentul cu DCI CANNABIDIOLUM și DC EPIDYOLEX 100 mg/ml soluție buvabilă, este **important** pentru indicația de mai sus.

Luând în considerare următoarele aspecte:

- demonstrarea superiorității canabidiolului față de placebo, în tratamentul adjuvant, în asociere cu clobazam, evaluată în cadrul a patru studii randomizate dublu-orb, dintre care două efectuate la copii cu sindromul Dravet și două efectuate la copii și adulți cu sindromul Lennox-Gastaut, privind:
 - variația frecvenței totale pe termen scurt a crizelor convulsive, pe parcursul a 14 săptămâni (criteriu principal de evaluare pentru sindromul Dravet) având o cantitate moderată de efect suplimentar față de

placebo (diferență mediană de -23% și reducere procentuală de la 26% la 30%), precum și variația frecvenței totale pe termen scurt a crizelor însoțite de cădere, pe parcursul a 14 săptămâni (criteriu principal de evaluare pentru sindromul Lennox-Gastaut) având o cantitate moderată de efect suplimentar față de placebo (diferență mediană de -17% până la -22%);

- criteriile de evaluare secundare ierarhice, în special rata pacienților care răspund la tratament (adică reducerea $\geq 50\%$ a crizelor convulsive sau a celor însoțite de cădere, în funcție de studiu) și variația frecvenței totale a convulsiilor (toate tipurile de crize) pe parcursul a 14 săptămâni în 3 din cele 4 studii clinice;

- nevoia medicală nesatisfăcută, datorită alternativelor limitate în aceste boli rare,

Și în ciuda:

- absenței datelor robuste privind calitatea vieții,

- absenței datelor privind eficacitatea și tolerabilitatea canabidiolului pe termen lung, în special în ceea ce privește impactul acestuia asupra deteriorării neurocognitive și asupra dezvoltării psihomotorii a pacienților, în cadrul unei boli cronice,

Comisia consideră că EPIDYOLEX (canabidiol) în asociere cu clobazam aduce o îmbunătățire minoră a serviciului medical furnizat (ASMR IV) în tratamentul crizelor epileptice asociate cu sindromul Lennox-Gastaut (SLG) sau cu sindromul Dravet (SD), la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

[NICE \(National Institute for Health and Care Excellence\)](#)

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 18 decembrie 2019, canabidiolul, în asociere cu clobazam, este recomandat ca opțiune pentru tratarea crizelor asociate cu sindromul Dravet la persoanele cu vârsta de 2 ani și peste, doar dacă:

- frecvența convulsiilor este verificată la fiecare 6 luni, iar canabidiolul este întrerupt dacă frecvența nu a scăzut cu cel puțin 30% în comparație cu cele 6 luni anterioare începerii tratamentului;
- compania furnizează canabidiol conform acordului comercial.

Tratamentul actual pentru sindromul Dravet include medicamente antiepileptice. Persoanele cu sindrom Dravet ar putea fi tratate cu canabidiol, în asociere cu clobazam, dacă crizele lor convulsive nu sunt controlate suficient de bine după administrarea a 2 sau mai multe medicamente antiepileptice.

Studiile clinice arată că canabidiolul reduce numărul de crize convulsive și non-convulsive în comparație cu terapiile standard.

Estimările de cost-eficacitate sunt incerte pentru canabidiol din cauza unora dintre ipotezele modelului companiei. Estimările de cost-eficacitate nu includ următoarele beneficii:

- reducerea numărului de crize non-convulsive;



- reducerea duratei crizelor convulsive;
- îmbunătățirea calității vieții persoanelor cu sindromul Dravet.

Luând în considerare atât incertitudinile, cât și beneficiile neacoperite, canabidiolul este considerat o utilizare adecvată a resurselor NHS și este recomandat ca opțiune pentru tratamentul sindromului Dravet în cadrul NHS.

[SMC \(Scottish Medical Consortium\)](#)

Avizul SMC 2263 din 7 septembrie 2020 prezintă următoarele concluzii: pentru indicația terapeutică „în tratament ca terapie adjuvantă a convulsiilor asociate cu sindromul Dravet, în asociere cu clobazam, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste”, canabidiolul (Epidyolex®) este acceptat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland.

Avizul SMC ia în considerare beneficiile Schemelor de Acces pentru Pacienți (PAS) care îmbunătățesc cost-eficacitatea tratamentului cu canabidiol. Această recomandare depinde de disponibilitatea continuă a acestor PAS în NHS Scoția sau de prețurile de listă care sunt echivalente sau mai mici.

[IQWIG \(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen\)](#)

Conform raportului de evaluare G19-17, emis la data de 09 ianuarie 2020, autoritățile de evaluare germane au concluzionat următoarele aspecte:

- Canabidiol este un medicament administrat, în asociere cu clobazam, în tratamentul adjuvant al convulsiilor asociate cu sindromul Dravet, pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste. Acesta este un medicament orfan, fiind autorizat pentru tratarea unei afecțiuni rare.
- Pentru medicamente orfane, conform secțiunii 35a, alineat 1, fraza 11, din Legea Asigurărilor Sociale (SGB) V, beneficiul medical suplimentar este considerat deja dovedit prin autorizare.
- Atâta timp cât veniturile medicamentului respectiv în cadrul asigurării de sănătate obligatorie (GKV) nu depășesc 50 de milioane de euro în 12 luni consecutive, pentru medicamentele orfane nu este necesară prezentarea dovezilor referitoare la beneficiul medical și beneficiul medical suplimentar în comparație cu terapia de referință adecvată.
- Extinderea beneficiului suplimentar este evaluată de către G-BA. Din acest motiv, evaluarea beneficiului suplimentar nu este obiectul acestui raport.
- Prin urmare, G-BA a delegat IQWIG, conform secțiunii 35a, alineat 1, fraza 11, SGB V, să evalueze dosarul producătorului de medicamente exclusiv în ceea ce privește informațiile despre numărul de pacienți din populația țintă și costurile terapiei.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare germane în domeniul medicamentului, la data de 15 aprilie 2021 a fost publicat un raport de evaluare al beneficiilor al medicamentului cu DC EPIDYOLEX (DCI CANNABIDIOLUM) pentru indicația terapeutică: „Epidyolex este indicat pentru utilizarea ca tratament adăugat în caz de crize epileptice asociate cu sindromul Dravet (SD), în asociere cu clobazam, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste”, conform căruia este dovedită **existența unui indiciu a unui beneficiu suplimentar considerabil** pentru canabidiol.

3. PRECIZARE DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Swixx Biopharma S.R.L., a solicitat pentru evaluarea documentației din dosarul înregistrat cu numărul 35815/15.11.2023, aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm faptul că solicitantul nu a inclus în dosar niciunul dintre următoarele documente:

- a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;
- b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;
- c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;
- d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.

Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie - prezentat în scop informativ

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Swixx Biopharma S.R.L., a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI CANNABIDIOLUM și DC Epidyolex 100 mg/ml soluție orală, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total în 11 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, respectiv: Austria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Marea Britanie și Spania.

Tabelul 5: Lista statelor în care se rambursează medicamentul Epidyolex

Nr. crt.	Statul	Rambursare (Da/Nu)	Nivel de rambursare
1	Austria	Da	100%
2	Danemarca	Da	100%
3	Finlanda	Da	100%
4	Franța	Da	100%
5	Germania	Da	100%
6	Irlanda	Da	100%
7	Italia	Da	100%
8	Luxemburg	Da	100%
9	Olanda	Da	100%
10	Marea Britanie	Da	100%
11	Spania	Da	100%

Calculul costurilor terapiei - prezentat în scop informativ

Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului, Epidyolex trebuie administrat conform următoarei scheme de administrare descrisă în tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări de administrare

	Sindrom Dravet
Doza inițială – prima săptămână	2,5 mg/kg cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg pe zi)
A doua săptămână	Doză de întreținere 5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg pe zi)
Stabilire treptată ulterioară, după caz (creștere în trepte)	Creștere în trepte săptămânale a câte 2,5 mg/kg cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg pe zi)
Doza maximă recomandată	10 mg/kg de două ori pe zi (20 mg/kg pe zi)

Având în vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

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”,

calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **3 ani calendaristici**.

Pentru calculul costurilor terapiei, vom folosi valori medii ale greutății corporale, conform informațiilor de pe site-ul Worlddata.info pentru adulți și conform informațiilor de pe site-ul Disabled-world.com pentru copii.

Luând în considerare cele de mai sus, costul terapiei per pacient pentru o perioadă de trei ani calendaristici este prezentat în tabelul 6.

Tabelul 6: Calculul costurilor terapiei

Anul	Data	Vârsta/greutate medie												
		2 – 5 ani/18 kg			6 – 11 ani/34 kg			12 – 17 ani/ 62 kg			18 – 55 ani/85 kg			
		Doză	PAM/UT lei	Nr. fl. necesar	Doză	PAM/UT lei	Nr. fl. necesar	Doză	PAM/UT lei	Nr. fl. necesar	Doză	PAM/UT lei	Nr. fl. necesar	
Anul 1	Săptămâna 1	630 mg	5.261,36	126.675 /10.000	1.190 mg	5.261,36	239.275 / 10.000	2.170 mg	5.261,36	436.325 / 10.000	2.975 mg	5.261,36	598.187,5 / 10.000 =	
	Săptămâna 2	1.260 mg		=	2.380 mg		=	4.340 mg		=	5.950 mg		59,81875 ~	
	Săptămâna 3	1.575 mg		12,6675	2.975 mg		23,9275	5.425 mg		43,6325	7.437,5 mg		60 fl	
	Săptămâna 4	1.890 mg		~ 13 fl	3.570 mg		~ 24 fl	6.510 mg		~ 44 fl	8.925 mg			
	Restul anului – 337 zile	121.320 mg			229.160 mg			417.880 mg			572.900 mg			
	Cost tratament lei		68.397,68			126.272,64			231.499,84			315.681,6		
Anul 2	365 zile	131.400 mg	5.261,36	131.400 /10.000 = 13,14 ~ 14 fl	248.200 mg	5.261,36	248.200 / 10.000 = 24,82 ~ 25 fl	452.600 mg	5.261,36	452.600 /10.000 = 45,62 ~ 46 fl	620.500 mg	5.261,36	620.500 / 10.000 = 62,05 ~ 63 fl	
	Cost tratament lei		73.659,04			131.534			242.022,56			331.465,68		
Anul 3	365 zile	131.400 mg	5.261,36	131.400 /10.000 = 13,14 ~ 14 fl	248.200 mg	5.261,36	248.200 / 10.000 = 24,82 ~ 25 fl	452.600 mg	5.261,36	452.600 /10.000 = 45,62 ~ 46 fl	620.500 mg	5.261,36	620.500 / 10.000 = 62,05 ~ 63 fl	
	Cost tratament lei		73.659,04			131.534			242.022,56			331.465,68		
Cost 3 ani calendaristici lei			215.715,76			389.340,64			715.544,96			978.612,96		

PAM – preț cu amănuntul maximal cu TVA.

4. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 5 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:	
a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	0
TOTAL	70

NOTĂ: DAPP poate să depună la dosarul de evaluare o estimare a populației eligibile corespunzătoare indicației medicamentului orfan sau pentru terapie avansată, cu indicarea surselor datelor depuse.

5. CONCLUZII

- Sindromul Dravet (SD) reprezintă una dintre cele mai severe forme de epilepsie genetică, ce este predominant cauzată de mutații heterozigote (de obicei de novo) în gena SCN1A. Această genă codifică un canal de sodiu dependent de voltaj.
- Incidența sindromului Dravet este estimată la aproximativ 1 la 15.700 de nașteri, iar peste 80% dintre acești nou-născuți prezintă anomalii genetice în gena SCN1A.
- Mortalitatea survine la 20% dintre copiii și adolescenții cu sindromul Dravet, înainte ca aceștia să atingă vârsta adultă, datorită morții subite neașteptate în epilepsie (SUDEP), a convulsiilor prelungite, a infecțiilor grave sau a accidentelor cauzate de convulsii.
- Rezistența la tratamentul cu medicamente antiepileptice (ASMs) reprezintă o caracteristică clinică frecventă a sindromului Dravet. În mod obișnuit, sunt necesare 2 sau mai multe medicamente antiepileptice pentru a gestiona diferitele tipuri de convulsii experimentate în acest sindrom.

- Prevalența sindromului Dravet (denumit în continuare "afecțiunea") a fost estimată că va rămâne sub 5 din 10.000 și s-a concluzionat că era aproximativ 0,5 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare.
- Afecțiunea este debilitantă cronic datorită afectării psihomotorii și cognitive și a apariției multiplelor tipuri de convulsii epileptice, și amenințătoare pentru viață din cauza statusului epilepticus și a morții subite neașteptate cauzate de epilepsie.
- indicația terapeutică propusă se încadrează în întregime în sfera condiției orfane a produsului medicinal orfan desemnat.
- Chiar dacă metode satisfăcătoare de tratament pentru afecțiune au fost autorizate în Uniunea Europeană, presupunerea că Epidyolex poate aduce un beneficiu semnificativ potențial subgrupului condiției orfane, așa cum este definit în indicația terapeutică acordată, rămâne valabilă. Sponsorul a furnizat dovezi clinice pentru a demonstra că Epidyolex, în asociere cu clobazam, a redus frecvența convulsiilor la pacienții care nu au răspuns adecvat la combinația de clobazam, stiripentol și valproat de sodiu.
- Având în vedere cele prezentate mai sus, COMP recomandă desemnarea acestui produs medicinal, conținând canabidiol, ca produs medicinal orfan pentru indicația orfană: tratamentul sindromului Dravet.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI CANNABIDIOLUM și DC Epidyolex 100 mg/ml soluție orală, pentru indicația terapeutică „*Epidyolex este indicat pentru utilizarea ca tratament adăugat în caz de crize epileptice asociate cu sindromul Dravet (SD), în asociere cu clobazam, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste*”, întrunește punctajul de **inclusiune 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 C, Secțiunea C2**.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI CANNABIDIOLUM și DC Epidyolex 100 mg/ml soluție orală, pentru indicația terapeutică „*Epidyolex este indicat pentru utilizarea ca tratament adăugat în caz de crize epileptice asociate cu sindromul Dravet (SD), în asociere cu clobazam, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste*”.



Referințe bibliografice:

1. RCP EPIDYOLEX (*Epidyolex, INN-cannabidiol (europa.eu)*)
2. EPAR EPIDYOLEX (*Epidyolex, INN-cannabidiol (europa.eu)*)
3. DECIZIE COMP medicament orfan (*Epidyolex, INN-cannabidiol (europa.eu)*)
4. SINDROM DRAVET (<https://www.orpha.net/en/disease/detail/33069?mode=name>)
5. SINDROM DRAVET (<https://www.rarediseaseadvisor.com/disease-info-pages/dravet-syndrome-epidemiology/>)
6. AVIZ HAS ([1 \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr))
7. AVIZ NICE (*Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome (nice.org.uk)*)
8. AVIZ SMC (*cannabidiol-epidyolex.pdf (scottishmedicines.org.uk)*)
9. AVIZ IQWIG (*G19-17 - Cannabidiol - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0 (iqwig.de)*)
10. AVIZ G-BA (*Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cannabidiol (Neubewertung nach Fristablauf: Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam) - Gemeinsamer Bundesausschuss (g-ba.de)*)
11. <https://www.disabled-world.com/calculators-charts/height-weight-teens.php>
12. <https://www.worlddata.info/>

Raport finalizat în data de: 06.03.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu