



## 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 Lennox-Gastaut (SLG), în asociere cu clobazam, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste***

**Data depunerii dosarului**

**15.11.2023**

**Numărul dosarului**

**35816**

**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*

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

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

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>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)</b>
<b>Concentrație</b>	<b>100 mg/ml</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	<b>5.261,36</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>5.261,36</b>

- 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 Lennox-Gastaut (SLG), 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 Lennox-Gastaut (SLG)*

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 SLG sunt prezentate rezumativ în tabelul următor:

**Tabelul 1: Recomandări de administrare**

	<b>Sindrom Lennox-Gastaut</b>
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 retragerea 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**

<b>Insuficiență hepatică</b>	<b>Doza inițială pentru SLG</b>	<b>Doza de întreținere pentru SLG</b>	<b>Doza maximă recomandată pentru SLG</b>
<b>Moderată</b>	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)
<b>Severă</b>	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 Lennox-Gastaut (SLG), 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 Lennox - Gastaut - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament**

### *Caracteristicile bolii*

Sindromul Lennox-Gastaut (LGS) este o formă rară și severă de epilepsie infantilă identificată de Dr. Henri Gastaut în Marsilia, Franța, în 1966. Cu toate acestea, aspectele electroencefalografice (EEG) ale tulburării au fost descrise pentru prima dată de Dr. William G. Lennox din Boston, Massachusetts, în 1950. Prin urmare, acest sindrom eponim poartă numele celor doi neurologi.

Sindromul Lennox-Gastaut (LGS) este o tulburare rară de epilepsie caracterizată prin prezența mai multor tipuri de convulsii, anomalii EEG cu unde spike-waves lente ( $\leq 2,5$  Hz) însoțite de activitate de fond frecvent anormală în starea de trezire și de un model specific de EEG cu ritmuri rapide (10-20 Hz) în timpul somnului. Tipurile de convulsii variază între pacienți: cele mai invalidante sunt crizele bruște însoțite de cădere (mioclonice, atonice sau mioclon-atonice), dar pot include și convulsii focale, tonice, tonico-clonice, atonice, absențe atipice și mioclonice.

### *Epidemiologie*

Incidența estimată a sindromului Lennox-Gastaut este de 0,1 până la 0,28 la 100.000 de persoane. LGS are o probabilitate mai mare să se dezvolte la băieți decât la fete. Prevalența este de 0,1 cazuri la 1000 de persoane pentru băieți, în comparație cu 0,02 cazuri la 1000 de persoane pentru fete (risc relativ 5,31). Vârsta medie a copiilor la debutul epilepsiei este de 26 până la 28 de luni, cu o variație între 1 zi și 14 ani.

Sindromul Lennox-Gastaut reprezintă 3-4% din toate cazurile de epilepsie diagnosticate în populația pediatrică și 1-2% din populația generală diagnosticată cu epilepsie.

Cele două forme cunoscute ale sindromului Lennox-Gastaut (LGS) au la bază următoarea etiologie: LGS secundar sau simptomatic și LGS idiopatic sau criptogenic. Cei mai mulți copii (75%) cu LGS au forma secundară, rezultată dintr-o anomalie structurală a creierului. Cauzele includ scleroza tuberoasă, condiții infecțioase sau inflamatorii precum encefalita și meningita, leziuni la naștere sau traume, insultă hipoxic-ischemică, tulburări metabolice și malformații corticale de dezvoltare. Aproximativ 30% dintre copiii la care se dezvoltă LGS prezintă un istoric anterior de sindrom West sau spasme infantile.

În 25% dintre cazuri, LGS nu are o cauză cunoscută (criptogenă). În aceste cazuri, debutul bolii are loc mai târziu. Cercetările genetice au descoperit mutații de novo într-o varietate de gene, precum SCN1A, GABRB3, ALG13 și CHD2. Până la 30% dintre familiile cu copii afectați prezintă istoric familial de epilepsie.

#### *Management și tratament*

Obiectivul principal al tratamentului pentru sindromul Lennox-Gastaut este controlul convulsiilor, sau ideal, eliminarea convulsiilor. Obiectivele secundare includ îmbunătățirea calității vieții printr-un control al convulsiilor, prin minimalizarea efectelor adverse ale tratamentului și prin utilizarea cât mai redusă a medicamentelor necesare pentru control.

În tratamentul LGS, se folosesc diverse metode, inclusiv medicamente antiepileptice (ASMs), dietă și diverse proceduri chirurgicale. Din păcate, mulți pacienți sunt refractari la tratament și continuă să prezintă episoade de convulsii.

Se recomandă administrarea de valproat de sodiu ca medicament anticonvulsivant de primă linie.

Studiile controlate randomizate cu lamotrigina, felbamat și clobazam au demonstrat eficacitate în toate tipurile de convulsii. Utilizarea felbamatei este limitată de efecte secundare adverse.

Topiramatul, rufinamida și canabidiolul s-au dovedit eficiente în reducerea crizelor însoțite de cădere.

Alte medicamente anticonvulsivante precum levetiracetam, zonisamida, perampanel, precum și o dietă ketogenică, stimularea nervului vag, calosotomia corporală, și chirurgia resectivă cerebrală ar trebui luate în considerare în anumite cazuri.

Dieta ketogenică implică consumul unei proporții ridicate de grăsimi în comparație cu proteinele și carbohidrații, într-un raport cuprins între 2:1 și 4:1 sau chiar mai mare. Pacienții cu sindromul Lennox-Gastaut care urmează dieta ketogenică prezintă adesea mai puține convulsii, o scădere a somnolenței, îmbunătățirea comportamentului și o reducere a necesității de a lua mai multe medicamente antiepileptice.

În unele cazuri, s-a raportat agravarea convulsiilor cu carbamazepina, lacosamida, oxcarbazepina, fenitoina și vigabatrin.

Proгноza copiilor cu sindromul Lennox-Gastaut este relativ mică. Aproximativ 80-90% dintre pacienți prezintă convulsii recurente. Rata mortalității este de 14 ori mai mare decât în populația generală, în principal din cauza evenimentelor legate de epilepsie (de exemplu, status epilepticus, moarte subită neașteptată în epilepsie).

Problemele cognitive și comportamentale sunt prezente la aproape toți indivizii afectați. Severitatea bolii are un impact semnificativ și asupra membrilor familiei.

Convulsiile în sindromul Lennox-Gastaut sunt dificil de tratat, iar tratamentul ar trebui să vizeze îmbunătățirea calității vieții și reducerea convulsiilor însoțite de căderi.





Majoritatea pacienților cu sindromul Lennox-Gastaut continuă să experimenteze epilepsie rezistentă la tratament (ERT), cu o rată de până la 90%. Prin urmare, există o nevoie nesatisfăcută de terapii noi cu un mod diferit de acțiune pentru managementul bolii.

#### **Eficacitate și siguranță clinică – Studiile clinice GWPCARE3 și GWPCARE4**

##### *Tratament adăugat la pacienții cu sindrom Lennox-Gastaut (SLG)*

Eficacitatea canabidiolului în tratamentul adjuvant al crizelor epileptice asociate cu sindromul Lennox-Gastaut (SLG) a fost evaluată în două studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu grupuri paralele de tratament (GWPCARE3 și GWPCARE4). Fiecare studiu a constatat 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 15 ani, iar 94% utilizau concomitent 2 sau mai multe MAE (MAEc) în timpul studiului. MAEc utilizate cel mai frecvent (> 25% dintre pacienți) în ambele studii au fost valproat, clobazam, lamotrigină, levetiracetam și rufinamidă. Aproximativ 50% din pacienți utilizau concomitent clobazam. Din pacienții care nu utilizau concomitent clobazam, majoritatea luaseră anterior și, ulterior, întrerupseseră tratamentul cu clobazam.

Criteriul final principal de evaluare a fost reprezentat de modificarea procentuală a incidenței crizelor epileptice cu cădere, față de momentul inițial, pentru o perioadă de urmărire de 28 zile, în decursul tratamentului, la grupul de tratament cu canabidiol, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Crizele epileptice cu cădere au fost definite ca crize epileptice atonice, tonice sau tonico-clonice, care au dus sau ar fi putut duce la o cădere sau vătămare. Principalele criterii finale secundare de evaluare au fost reprezentate de procentul de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor epileptice cu cădere, modificarea procentuală a frecvenței totale a crizelor epileptice, față de momentul inițial și scorul la chestionarul Impresia globală a schimbării evaluată de subiect/apartinător la ultima vizită.

Analizele de subgrup au fost efectuate în funcție de mai mulți factori, inclusiv MAEc. Rezultatele analizei de subgrup la pacienții tratați concomitent cu clobazam, comparativ cu pacienții tratați fără clobazam, au indicat o incertitudine statistică reziduală cu privire la 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 a frecvenței crizelor epileptice cu cădere, precum și un rezultat secundar esențial al procentului de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței de crize epileptice cu cădere. De asemenea, tabelul include rezultatele analizei de subgrup pentru aceste rezultate la pacienții cu tratament concomitent cu clobazam.

**Tabelul 3: Valorile rezultatelor principale, ale  $\geq 50\%$  din rezultatele secundare esențiale ale respondenților și analizei de subgrup din studiile SLG**

		General	N	Subgrup cu clobazam	N
<b>CRIZE CONVULSIVE PER 28 ZILE</b>					
<b>Reducere procentuală față de momentul inițial<sup>a</sup></b>					
GWPCARE3	Placebo	17,2%	76	22,7%	37
	10 mg/kg pe zi	37,2%	73	45,6%	37
	20 mg/kg pe zi	41,9%	76	64,3%	36
GWPCARE4	Placebo	21,8%	85	30,7%	42
	20 mg/kg pe zi	43,9%	86	62,4%	42
<b>Diferență sau reducere procentuală comparativ cu placebo (95% ÎI), valoare-p<sup>b</sup></b>					
GWPCARE3	10 mg/kg pe zi	19,2% (7,7%, 31,2%) p = 0,0016		29,6% (2,4%, 49,2%) p = 0,0355 <sup>c</sup>	
	20 mg/kg pe zi	21,6% (6,7%, 34,8%) p = 0,0299		53,8% (35,7%, 66,8%) p < 0,0001 <sup>c</sup>	
GWPCARE4	20 mg/kg pe zi	17,2% (4,1%, 30,3%) p = 0,0135		45,7% (27,0%, 59,6%) p < 0,0001 <sup>c</sup>	
<b><math>\geq 50\%</math> REDUCERE ÎN CRIZELE EPILEPTICE CONVULSIVE (ANALIZĂ RESPONDENȚI)</b>					
<b>Procentaj <math>\geq 50\%</math> din respondenți, valoarea-p<sup>d</sup></b>					
GWPCARE3	Placebo	14,5%	76	21,6%	37
	10 mg/kg pe zi	35,6% p = 0,0030	73	40,5% p = 0,0584 <sup>c</sup>	37
	20 mg/kg pe zi	39,5% p = 0,0006	76	55,6% p = 0,0021 <sup>c</sup>	36
GWPCARE4	Placebo	23,5%	85	28,6%	42
	20 mg/kg pe zi	44,2% p = 0,0043	86	54,8% p = 0,0140 <sup>c</sup>	42

ÎI = interval de încredere 95%.

a - Datele pentru populația generală sunt prezentate ca reducere procentuală medie față de momentul inițial. Datele pentru subgrupul cu clobazam sunt prezentate ca reducere procentuală față de momentul inițial, estimată dintr-o analiză de regresie binomială negativă.

b - Datele generale sunt prezentate ca diferență medie estimată, iar valoarea-p dintr-un test Wilcoxon al rangurilor pereche. Datele pentru 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 cu o reducere mai mare sau egală cu 75% a frecvenței crizelor epileptice cu cădere pe durata tratamentului din fiecare test (11% canabidiol 10 mg/kg pe zi, 31%-36% canabidiol 20 mg/kg pe zi, 3%-7% placebo).

În fiecare test, pacienții care au utilizat canabidiol au prezentat o reducere procentuală mai mare în numărul total de crize, comparativ cu placebo (53% canabidiol 10 mg/kg pe zi, 64%-66% canabidiol 20 mg/kg pe zi, 25% placebo; p = 0,0025 pentru canabidiol 10 mg/kg pe zi și p < 0,0001 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 (76% canabidiol 10 mg/kg pe zi, 80% canabidiol 20 mg/kg pe zi, 31%-46% la grupul la care s-a administrat placebo;  $p = 0,0005$  pentru doza de 10 mg/kg pe zi și  $p < 0,0001$  și  $0,0003$  pentru doza de 20 mg/kg pe zi, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo).

Comparativ cu placebo, canabidiolul a fost asociat cu o creștere a numărului de zile fără crize epileptice cu cădere în timpul perioadei de tratament din fiecare studiu; echivalent cu 3,3 zile per 28 zile (10 mg/kg pe zi) și cu 5,5-7,6 zile per 28 zile (20 mg/kg pe zi).

#### **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 SLG, 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**

Pentru ambele studii pentru indicația de SLG randomizate, 99,5% din pacienții ( $N = 366$ ) care au încheiat studiile au fost înscriși în studiul de extensie pe termen lung, în regim deschis (ETL) (GWPCARE5). În subgrupul de pacienți cu SLG tratați concomitent cu clobazam timp de 37-48 săptămâni ( $N = 168$ ), reducerea procentuală medie a frecvenței crizelor epileptice cu cădere față de momentul inițial a fost de 71% în Săptămâna 1-12 ( $N = 168$ ), nivel ce a fost menținut și în Săptămâna 37-48, cu o reducere procentuală medie a frecvenței crizelor epileptice cu cădere față de momentul inițial de 62%.

#### **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 <sup>a</sup> , 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 <sup>a</sup>
	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 27 octombrie 2016 o cerere pentru desemnarea unui produs medicinal orfan către Agenția Europeană a Medicamentului pentru medicamentul cu DCI CANNABIDIOLUM folosit în tratamentul sindromului Lennox-Gastaut (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 care demonstrează o reducere a frecvenței convulsiilor la pacienții care au primit produsul în plus față de tratamentul standard;
- afecțiunea este debilitantă cronic datorită frecvenței ridicate a multiplelor tipuri de convulsii, a deteriorării cognitive, a tulburărilor de comportament și a unei prognoze slabe pe termen lung, în ciuda tratamentelor existente;
- afecțiunea a fost estimată că afectează aproximativ 2 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 că pacienții care nu au răspuns la produsele autorizate pe piață, au înregistrat o reducere a frecvenței convulsiilor cu tratamentul pe bază de canabidiol. 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 articolul (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 Lennox-Gastaut.

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 Lennox-Gastaut (denumit în continuare "afecțiunea") s-a estimat că va rămâne sub 5 din 10.000 și s-a concluzionat că era aproximativ 2 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare;
- afecțiunea este debilitantă cronic datorită frecvenței ridicate a multiplelor tipuri de convulsii, a deteriorării cognitive, a tulburărilor de comportament și a unei prognoze slabe pe termen lung, în ciuda tratamentelor existente, și amenințătoare pentru viață din cauza riscului de moarte subită neașteptată cauzată de epilepsie;
- chiar dacă metode satisfăcătoare de tratament pentru această afecțiune au fost autorizate în Uniunea Europeană, presupunerea că Epidyolex poate aduce un beneficiu semnificativ potențial 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 clobazam sau la alte produse autorizate pentru această afecțiune.

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

Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane a recomandat ca Epidyolex (canabidiol), EU/3/17/1855, destinat tratamentului sindromului Lennox-Gastaut, 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, canabidiol, în asociere cu clobazam este recomandat ca opțiune pentru tratarea convulsiilor asociate cu sindromul Lennox-Gastaut la persoanele cu vârsta de 2 ani și peste, numai dacă:

- frecvența convulsiilor însoțite de cădere este verificată la fiecare 6 luni, iar administrarea canabidiolului este întreruptă dacă frecvența nu a scăzut cu cel puțin 30% în comparație cu cele 6 luni anterioare începerii tratamentului;

- compania furnizează canabidiol conform aranjamentului comercial.

Tratamentul actual pentru sindromul Lennox–Gastaut include medicamente antiepileptice. Persoanele cu sindrom Lennox–Gastaut ar putea fi tratate cu canabidiol, în asociere cu clobazam, dacă convulsiile însoțite de cădere nu sunt controlate suficient de bine după administrarea a 2 sau mai multe medicamente antiepileptice.

Studiile clinice arată că canabidiolul reduce numărul de convulsii însoțite de cădere și fără cădere în comparație cu terapiile standard.

Estimările de eficiență în raport cu costurile sunt incerte pentru canabidiol din cauza unora dintre ipotezele modelului companiei. Estimările de eficiență în raport cu costurile nu includ următoarele beneficii:

- reducerea numărului de convulsii fără cădere;
- îmbunătățirea calității vieții persoanelor cu sindrom Lennox–Gastaut.

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 Lennox - Gastaut în cadrul NHS.

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

Avizul SMC 2262 din 7 septembrie 2020 prezintă următoarele concluzii: pentru indicația terapeutică „în tratament ca terapie adjuvantă a convulsiilor asociate cu sindromul Lennox - Gastaut, 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 G19-18, 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 Lennox - Gastaut, 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, aliniat 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 DCI EPIDYOLEX (DCI CANNABIDIOLUM) pentru indicația terapeutică: „Epidyolex este indicat pentru utilizarea ca tratament adăugat în caz de crize epileptice asociate cu sindromul Lennox - Gastaut (SLG), 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 legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Swixx Biopharma S.R.L., a solicitat pentru evaluarea documentației din dosarul înregistrat cu numărul 35816/15.11.2023, 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 DCI 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**

	<b>Sindrom Lennox - Gastaut</b>
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 asocierie 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 greutateii 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 = 12,6675 ~ 13 fl	1.190 mg	5.261,36	239.275 / 10.000 = 23,9275 ~ 24 fl	2.170 mg	5.261,36	436.325 / 10.000 = 43,6325 ~ 44 fl	2.975 mg	5.261,36	598.187,5 / 10.000 = 59,81875 ~ 60 fl	
	Săptămâna 2	1.260 mg			2.380 mg			4.340 mg			5.950 mg			
	Săptămâna 3	1.575 mg			2.975 mg			5.425 mg			7.437,5 mg			
	Săptămâna 4	1.890 mg			3.570 mg			6.510 mg			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**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>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</b>	<b>70</b>
<b>2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</b>	
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.	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>70</b>

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 Lennox-Gastaut (LGS) este o tulburare rară de epilepsie caracterizată prin prezența mai multor tipuri de convulsii, anomalii EEG cu unde spike-waves lente ( $\leq 2,5$  Hz) însoțite de activitate de fond frecvent anormală în starea de trezire și de un model specific de EEG cu ritmuri rapide (10-20 Hz) în timpul somnului. Tipurile de convulsii variază între pacienți: cele mai invalidante sunt crizele bruște însoțite de cădere (mioclonice, atonice sau mioclon-atonice), dar pot include și convulsii focale, tonice, tonico-clonice, atonice, absențe atipice și mioclonice.
- Incidența estimată a sindromului Lennox-Gastaut este de 0,1 până la 0,28 la 100.000 de persoane. LGS are o probabilitate mai mare să se dezvolte la băieți decât la fete.



- Majoritatea pacienților cu sindromul Lennox-Gastaut continuă să experimenteze epilepsie rezistentă la tratament (ERT), cu o rată de până la 90%. Prin urmare, există o nevoie nesatisfăcută de terapii noi cu un mod diferit de acțiune pentru managementul bolii.
- Prevalența sindromului Lennox-Gastaut (denumit în continuare "afecțiunea") s-a estimat că va rămâne sub 5 din 10.000 și s-a concluzionat că era aproximativ 2 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare.
- Afecțiunea este debilitantă cronic datorită frecvenței ridicate a multiplelor tipuri de convulsii, a deteriorării cognitive, a tulburărilor de comportament și a unei prognoze slabe pe termen lung, în ciuda tratamentelor existente, și amenințătoare pentru viață din cauza riscului de moarte subită neașteptată cauzată 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 această afecțiune au fost autorizate în Uniunea Europeană, presupunerea că Epidyolex poate aduce un beneficiu semnificativ potențial 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 clobazam sau la alte produse autorizate pentru această afecțiune.
- Având în vedere cele de mai sus, COMP recomandă desemnarea acestui produs medicinal, conținând canabidiol, ca produs medicinal orfan pentru indicația orfană: tratamentul sindromului Lennox-Gastaut.

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 Lennox - Gastaut (SLG), în asociere cu clobazam, la pacienții cu vârsta de 2 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 C, Secțiunea C2**.

## 6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI CANNABIDIOLUM și DC Epidyolex 100mg/ml soluție orală, pentru indicația terapeutică *„Epidyolex este indicat pentru utilizarea ca tratament adăugat în caz de crize epileptice asociate cu sindromul Lennox - Gastaut (SLG), 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 LENNOX – GASTAUT (<https://www.orpha.net/en/disease/detail/2382?mode=name>)
5. SINDROM LENNOX – GASTAUT (<https://www.rarediseaseadvisor.com/disease-info-pages/lennox-gastaut-syndrome-overview/>)
6. AVIZ HAS ([1 \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr))
7. AVIZ NICE (*Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome (nice.org.uk)*)
8. AVIZ SMC ([cannabidiol-epidyolex-lqs.pdf \(scottishmedicines.org.uk\)](https://www.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: Lennox-Gastaut-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**