



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: CANNABIDIOLUM**

**INDICAȚIA: pentru utilizare ca tratament adăugat în caz de crize epileptice asociate cu complexul sclerozei tuberoase (CST) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste**

<b>Data depunerii dosarului</b>	<b>26.01.2024</b>
<b>Număr dosar</b>	<b>2612</b>

**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: 19.09.2019  
 1.5. Deținătorul APP: Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd, Irlanda  
 1.6. Tip DCI: orfană  
 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului pentru Epidyolex:

Forma farmaceutică	soluție orală
<b>Concentrație</b>	100 mg/ml
<b>Calea de administrare</b>	orală
<b>Marime ambalaj</b>	cutie cu 1 flacon din sticlă brună + 2 seringi de 1ml + 2 seringi de 5 ml + 2 adaptoare pentru flacon

- 1.8. Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. AR11220/26.06.2023, pentru Epidyolex:

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	5.261,36 lei
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	5.261,36 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Epidyolex (1):

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Epidyolex este indicat pentru utilizarea ca tratament adăugat în caz de crize epileptice asociate complexului sclerozei tuberoase (CST), la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.	<p><i>Doza inițială</i> recomandată de canabidiol este de 2,5 mg/kg, cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg și zi), timp de o săptămână. După o săptămână, doza trebuie crescută la o doză de 5 mg/kg, de două ori pe zi (10 mg/kg și zi) și trebuie evaluate răspunsul clinic și toleranța. 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 și zi), până la o doză maximă recomandată de 12,5 mg/kg de două ori pe zi (25 mg/kg și zi).</p> <p>Orice creșteri ale dozelor de peste 10 mg/kg și zi, până la doza maximă recomandată de 25 mg/kg și zi, trebuie efectuate luându-se în considerare raportul individual beneficiu/risc și cu respectarea schemei complete de monitorizare</p>	N.A.

### 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

#### **Pacienți cu insuficiență renală**

Canabidiolul poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, fără ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). Nu există experiență la pacienți cu boală renală în stadiu terminal. Nu se cunoaște dacă canabidiol este dializabil.

#### **Pacienți cu 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 SLG, SD și CST	Doza de Întreținere Pentru SLG și SD	A doua săptămână Pentru CST	Doza maximă recomandată Pentru SLG și SD	Doza maximă recomandată Pentru CST
<b>Moderată</b>	1,25 mg/kg de două ori pe zi (2,5 mg/kg și zi)	2,5 mg/kg de două ori pe zi (5 mg/kg și zi)		5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg și zi)	6,25 mg/kg de două ori pe zi (12,5 mg/kg și zi)
<b>Severă</b>	0,5 mg/kg de două ori pe zi (1 mg/kg și zi)	mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg și zi)		2 mg/kg de două ori pe zi (4 mg/kg și zi)*	2,5 mg/kg de două ori pe zi (5 mg/kg și 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*

##### *Cu SLG și SD*

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

##### *Cu CST*

Canabidiolul nu prezintă utilizare relevantă la copiii cu vârsta sub 1 lună. Siguranța și eficacitatea canabidiol la copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 2 ani nu au fost încă stabilite.

Datele disponibile în prezent la pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 2 ani sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

## **2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA SCLEROZA TUBEROASĂ**

Afectând aproximativ 1 la 6000-10.000 de persoane, complexul de scleroză tuberoasă (TSC) este o afecțiune neurocutanată care nu este doar neobișnuită, dar riscă să fie subdiagnosticată. Similar cu alte fakomatoze, TSC este o tulburare de proliferare și migrare celulară care duc la apariția hamartoamelor - tumori

benigne sau maligne ce afectează pielea și creierul - și care implică, de asemenea alte organe precum: inima, rinichii, plămânii și ochii în moduri care pot varia în decursul vieții. Scleroza tuberoasă sau complexul de scleroză tuberoasă (TSC) este o boală genetică autosomal dominantă. În funcție de locul unde sunt localizate tumorile, simptomele pot fi reprezentate de crize epileptice, apariția dificultăților de învățare, ale anomaliilor la nivelul pielii și afectare renală. Simptomele și severitatea bolii variază de la pacient la pacient.

Dintre medicii specialiști, neurologul și medicul pediatru sunt responsabili pentru stabilirea diagnosticului inițial atunci când persoana afectată prezintă spasme infantile sau un alt sindrom de epilepsie cu debut precoce. Uneori, afecțiunea ar fi putut să fi rămas nerecunoscută de părinte până când neurologul o identifică.

În ultimele decenii, identificarea genelor responsabile și a produselor genetice care formează ținta mecanicistă a complexului rapamicinei (mTOR), numită anterior ținta rapamicinei la mamifere, nu numai că a extins înțelegerea noastră asupra fiziopatologiei sclerozei tuberoase, dar a inspirat și căutarea intervenției direcționate.

TSC este cauzată de prezența mutațiilor la nivelul a două gene :

- Gena TSC1 localizată pe cromozomul 9 care este responsabilă de producerea proteinei numită hamartin
- Gena TSC2 localizată pe cromozomul 16 responsabilă de producerea proteinei tuberină.

Aceste două proteine creează un complex care reglează ținta rapamicinei la mamifere (mTOR).

Datorită fiziopatologiei TSC, progresia și apariția semnelor și simptomelor sale sunt lente, astfel, pacienții sunt de obicei diagnosticați greșit sau diagnosticați în etapele ulterioare ale vieții. Malformațiile corticale focale sunt cele mai frecvente cauze ce determină apariția crizelor de epilepsie, netratabile din punct de vedere medical (rezistente la tratament asociat cu medicamente antiepileptice) la populația de pacienți pediatrici.

Scleroza tuberculoasă este o boală debilitantă pe termen lung, care poate pune viața în pericol la pacienții cu simptome severe, care pot dezvolta tulburări severe de învățare, convulsii incontrolabile (crize) și insuficiență renală.

Definiția și descrierea afecțiunii nu s-au schimbat de la desemnarea inițială de boală orfană.

Ghidurile terapeutice recomandă următoarele la pacienții cu TSC care prezintă crize epileptice :

- *Ca terapie de primă linie:* vigabatrină la pacienții cu vârsta sub 1 an, în combinație cu un alt antiepileptic care mărește inhibiția GABAergică la cei cu vârsta de cel puțin 1 an.

- *Ca terapie de linia a doua:* intervenție chirurgicală, al cărei succes depinde de localizarea precisă a focarului epileptic și natura focală a convulsiilor și este recomandată la copiii controlați inadecvat cu două medicamente antiepileptice și cu un singur focar epileptogen identificabil. Rata de succes pentru intervenția chirurgicală este cuprinsă între 25 și 90%.

- *Ca terapie de linia a treia*: o dietă ketogenă, stimularea nervului vag și alte antiepileptice utilizate pentru convulsii.

La pacienții cu vârsta de cel puțin 2 ani, administrarea de VOTUBIA (everolimus) comprimate dispersabile, ce pot fi utilizate în asociere cu antiepileptice convenționale, unde epilepsia devine rezistentă la medicamente (adică după eșecul a 2 antiepileptice). Trebuie remarcat faptul că la pacienții eligibili pentru intervenție chirurgicală și anume pacienții cu un singur focar epileptogen identificabil, VOTUBIA (everolimus) nu este o alternativă la intervenția chirurgicală și utilizarea acesteia nu trebuie să întârzie o decizie chirurgicală.

### **3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN**

La 17 ianuarie 2018, desemnarea de medicament orfan (EU/3/17/1959) a fost acordată de Comisia Europeană către GW Research Ltd, Regatul Unit, pentru canabidiol pentru tratamentul sclerozei tuberoase.

Canabidiolul pentru tratamentul sclerozei tuberoase a fost autorizat în UE ca Epidyolex din 16 aprilie 2021.

Avizul COMP care a stat la baza desemnării medicamentului orfan inițial în 2018 a fost pe baza următoarelor motive:

Sponsorul GW Research Ltd a depus la 31 august 2017 o cerere de desemnare ca medicament orfan către Agenția Europeană pentru Medicamente pentru medicamentul ce conține canabidiol pentru tratamentul sclerozei tuberoase. Cererea a fost depusă în temeiul articolului 3 alineatul (1) litera (a) primul paragraf din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 privind medicamentele orfane.

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

- intenția de a trata afecțiunea cu medicamentul care conține canabidiol a fost considerat justificat pe baza datelor clinice preliminare care demonstrează o reducere a frecvenței convulsiilor în pacienții cu această afecțiune;
- afecțiunea este debilitantă cronică din cauza deformării faciale și neurologice severe, ce pot pune viața în pericol din cauza formării de tumori multiple;
- afecțiunea a fost estimată că afectează aproximativ 2 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul depunerii cererii.

Deși au fost autorizate în Uniunea Europeană metode satisfăcătoare de tratament ale afecțiunii, sponsorul a oferit o justificare suficientă pentru ipoteza că medicamentul ce conține canabidiol va aduce beneficii semnificative pacienților afectați de această afecțiune.

Sponsorul a furnizat date clinice preliminare care au demonstrat o reducere relevantă a frecvenței crizelor la pacienții refractari la terapia cu medicamente anticonvulsivante. Comitetul a considerat că aceasta

constituie un avantaj relevant din punct de vedere clinic. COMP a concluzionat că cerințele prevăzute la articolul (3) alineatul (1) literele (a) și (b) din Regulamentul (CE) 141/2000 privind medicamentele orfane au fost îndeplinite. Prin urmare, COMPa recomandă desemnarea acestui medicament, care conține canabidiol, ca produs medicamentos orfan pentru indicația orfană: *tratamentul sclerozei tuberoase*.

#### **4. LOCUL EPIDYOLEX ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU SCLEROZA TUBEROASĂ**

##### *Tratament adăugat la pacienții cu complexul sclerozei tuberoase (CST)*

Eficacitatea canabidiolului (25 mg/kg și zi și 50 mg/kg și zi) în tratamentul adăugat în caz de crize epileptice asociate cu CST a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele de tratament (GWPCARE6). Studiul a constatat dintr-o perioadă inițială de 4 săptămâni, o perioadă de stabilire treptată a dozei de 4 săptămâni și o perioadă de întreținere de 12 săptămâni (16 săptămâni de tratament și perioada de evaluare principală). Vârsta medie a populației de studiu a fost 14 ani și toți pacienții, în afară de unul, au utilizat concomitent unul sau mai multe MAE (MAEc) în timpul studiului. MAEc utilizate cel mai frecvent (> 25% dintre pacienți) au fost valproat (45%), vigabatrină (33%), levetiracetam (29%) și clobazam (27%).

Criteriul final principal de evaluare a fost reprezentat de modificarea numărului de crize epileptice asociate cu CST în perioada de tratament (întreținere și stabilire treptată a dozei) comparativ cu momentul inițial pentru grupul tratat cu canabidiol în comparație cu placebo. Crizele epileptice asociate cu CST au fost definite ca crize epileptice motorii focale, fără afectare a stării de conștiență sau vigilenței; crize epileptice focale cu afectare a stării de conștiență sau vigilenței; crize epileptice focale care evoluează către crize epileptice convulsive generalizate bilaterale și crize epileptice generalizate (crize epileptice tonico-clonice, tonice, clonice sau atonice). Principalele criterii finale secundare de evaluare au fost reprezentate de proporția de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor epileptice asociate cu CST, Impresia globală a modificării la ultima vizită, exprimată de subiect/apartinător, și modificarea procentuală a frecvenței totale a crizelor epileptice față de momentul inițial.

S-a demonstrat că administrarea de canabidiol în doză de 50 mg/kg și zi prezintă un nivel de reducere a crizelor epileptice similar celui obținut în cazul utilizării dozei de 25 mg/kg și zi.

Totuși, această doză a fost asociată cu o rată crescută a reacțiilor adverse, comparativ cu doza de 25 mg/kg și zi și, prin urmare, doza maximă recomandată este de 25 mg/kg și zi.

Tabelul 3 cuprinde un rezumat al criteriului final principal de evaluare reprezentat de reducerea procentuală a crizelor epileptice asociate cu CST, față de momentul inițial și al criteriului secundar de evaluare reprezentat de proporția de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a frecvenței crizelor epileptice asociate cu CST, pentru doza maximă recomandată de 25 mg/kg și zi.

**Tabelul 3: Rezultate pentru criteriile de evaluare final principal și secundar, la pacienți cu o reducere  $\geq$  50%, în studiul efectuat pentru CST (populația globală de pacienți)**

	<b>Studiul GWPCARE6</b>	
	<b>Canabidiol 25 mg/kg și zi (n = 75)</b>	<b>Placebo (n = 76)</b>
<b>Criteriul final principal de evaluare – reducerea procentuală a frecvenței crizelor epileptice asociate cu CST<sup>a</sup></b>		
Crize epileptice asociate cu CST Reducere % față de momentul inițial	48,6%	26,5%
Reducere procentuală comparativ cu placebo	30,1%	
ÎI 95%	13,9%; 43,3%	
Valoarea p	0,0009	
<b>Criteriu secundar de evaluare – REDUCERE <math>\geq</math> 50% a crizelor epileptice asociate cu CST (ANALIZĂ A RESPONDENȚILOR)</b>		
Procent de pacienți cu o reducere $\geq$ 50%	36%	22,4%
Valoarea p <sup>b</sup>	0,0692	

ÎI = interval de încredere 95%.

<sup>a</sup> Datele pentru studiul GWPCARE6 sunt prezentate ca reducere procentuală față de momentul inițial, estimată dintr-o analiză de regresie binomială negativă.

<sup>b</sup> Valoarea p globală se bazează pe un test Cochran Mantel Haenszel.

#### Analize de subgrup cu și fără tratament cu clobazam

În cadrul studiului GWPCARE6, 22,7% dintre pacienții cu CST din grupul tratat cu doza de 25 mg/kg și zi și 32,9% din grupul cu administrare de placebo utilizau concomitent clobazam. Rezultatele analizei de subgrup în funcție de utilizarea de clobazam au evidențiat efecte anticonvulsivante cumulative ale canabidiolului în prezența clobazamului.

În subgrupul pacienților tratați concomitent cu clobazam, pacienții cărora li s-a administrat canabidiol 25 mg/kg și zi au prezentat o reducere cu 61,1% a frecvenței crizelor epileptice asociate cu CST, față de momentul inițial, comparativ cu o reducere cu 27,1% în grupul cu administrare de placebo, pe baza unei analize de regresie binomială negativă. Comparativ cu placebo, canabidiolul a fost asociat cu o reducere cu 46,6% ( $p = 0,0025$  nominal) a crizelor epileptice asociate cu CST (ÎI 95%: 20,0%; 64,4%).

În subgrupul pacienților netratați concomitent cu clobazam, pacienții cărora li s-a administrat canabidiol 25 mg/kg și zi au prezentat o reducere cu 44,4% a frecvenței crizelor epileptice asociate cu CST, față de momentul inițial, comparativ cu o reducere cu 26,2% în grupul cu administrare de placebo, pe baza unei analize de regresie binomială negativă. Comparativ cu placebo, canabidiolul a fost asociat cu o reducere cu 24,7% ( $p = 0,0242$  nominal) a crizelor epileptice asociate cu CST (ÎI 95%: 3,7%; 41,1%).

Rezultate ale criteriilor secundare suplimentare pentru canabidiol 25 mg/kg și zi (populația globală de pacienți)



Administrarea de canabidiol a fost asociată cu o creștere a procentului de subiecți (16,0%) care au prezentat o reducere mai mare sau egală cu 75% a frecvenței crizelor epileptice asociate cu CST în perioada de tratament, comparativ cu grupul cu administrare de placebo (0%).

Pacienții cărora li s-a administrat canabidiol au prezentat o reducere procentuală mai mare a numărului total de crize epileptice (48,1%), comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (26,9%).

Aparținătorii și pacienții au raportat scoruri la inventarul Impresia globală a modificărilor la ultima vizită. 68,6% dintre pacienții din grupul de tratament cu canabidiol au prezentat o îmbunătățire, față de 39,5% dintre cei din grupul cu administrare de placebo.

Comparativ cu placebo, canabidiolul a fost asociat cu o creștere a numărului de zile fără crize epileptice asociate cu CST în perioada de tratament, ceea ce este echivalent cu 2,82 zile la fiecare 28 zile.

Efectul canabidiolului asupra spasmelor infantile/epileptice asociate cu CST nu a fost studiat pe deplin.

#### Date în regim deschis

Dintre cei 201 pacienți care au finalizat studiul GWPCARE6, 99,0% (199 pacienți) au fost înrolați în studiul OLE. În cadrul studiului OLE, reducerea procentuală mediană a frecvenței crizelor epileptice asociate cu CST față de momentul inițial a fost de 61% pe parcursul săptămânilor 1-12 (N = 199), valoare care s-a menținut până în săptămânile 37-48, cu o reducere procentuală mediană de 68% a frecvenței crizelor epileptice asociate cu CST, față de momentul inițial.

#### Abuz

În cadrul unui studiu privind potențialul de abuz, efectuat la om, administrarea canabidiol în doze terapeutice și supraterapeutice pe termen scurt la consumatori adulți de droguri recreaționale non-dependenți, a produs răspunsuri minore cu valori subiective pozitive, cum ar fi Plăcere indusă de medicament sau Ar lua medicamentul din nou. Comparativ cu dronabinol (THC sintetic) și alprazolam, canabidiol prezintă un potențial redus de abuz.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu canabidiol la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul crizelor epileptice asociate cu SD, SLG și CST.

Studiul GWPCARE6, efectuat la pacienți cu CST, a inclus 8 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 2 ani, în toate grupurile de tratament. Cu toate că datele sunt limitate, efectul observat al tratamentului și toleranța au fost similare cu cele observate la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste; cu toate acestea, eficacitatea, siguranța și parametrii farmacocinetici la copii cu vârsta < 2 ani nu au fost stabilite.



### Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ

#### HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, la data de 01 dec 2021, ca urmare a evaluării medicamentului cu DC EPIDYOLEX 100 mg/ml soluție buvabilă (DCI CANNABIDIOLUM) a consideră că beneficiul clinic al EPIDYOLEX (canabidiol) este:

- MODERAT în terapia adjuvantă a convulsiilor asociate cu scleroza tuberoasă complex (TSC) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste cu epilepsie rezistentă la medicamente.

- INSUFICIENT pentru a justifica acoperirea finanțării publice pentru rambursarea ca terapie adjuvantă a convulsiilor asociate cu tuberoase complex de scleroză (TSC) pentru pacienții nerezistenți la medicamente cu vârsta de 2 ani și peste.

#### *Valoarea clinică adăugată*

Luand în considerare:

- demonstrarea superiorității canabidiolului în comparație cu placebo, ca terapie adjuvantă, într-un studiu randomizat, dublu-orb, asupra unui obiectiv primar limitat de variație a frecvenței totale a crizelor epileptice asociate TSC pe termen scurt (16 săptămâni), obiectiv primar, cu un efect de dimensiune modestă (diferența mediană de -30,1% la pacienții cu un număr median de 54 până la 61 de crize pe lună la momentul inițial), într-un context de un nivel ridicat de rezistență la medicamente,

- nevoia medicală substanțială, din cauza alternativelor limitate în această boală rară, dar având în vedere:

- absența unei diferențe semnificative statistic demonstrate în comparație cu placebo pentru procentul de pacienți care prezintă o reducere cu cel puțin 50% a numărului de convulsii, un obiectiv secundar clasificat relevant;

- absența unor date solide cu privire la datele privind calitatea vieții, care este afectată în special de această boală,

- absența datelor de eficacitate și siguranță pe termen lung pentru canabidiol, în special în ceea ce privește impactul asupra deteriorării neurocognitive și asupra dezvoltării psihomotorii a pacienților, în contextul unei boli cronice.

*Comitetul a considerat că EPIDYOLEX (canabidiol) nu oferă valoare adăugată clinică (CAV V) în tratamentul convulsiilor rezistente la medicamente asociate cu complexul de scleroză tuberoasă la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.*



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

Conform ghidului de evaluare a tehnologiei TA873 publicat la data de 01 martie 2013, canabidiolul, este recomandat ca opțiune de tratament suplimentar pentru convulsii cauzate de complexul de scleroză tuberoasă la persoanele cu vârsta de 2 ani și peste, numai dacă:

- crizele lor nu sunt controlate suficient de bine de 2 sau mai multe medicamente anticonvulsivante (fie utilizate singure, fie în combinație) sau aceste tratamente nu au fost tolerate;
- frecvența crizelor este verificată la fiecare 6 luni, iar canabidiolul este oprit dacă frecvența nu a scăzut cu cel puțin 30% față de cele 6 luni înainte de începerea tratamentului.

Aceste recomandări nu au fost destinate să afecteze tratamentul cu canabidiol început în NHS înainte ca acest ghid să fie publicat. Persoanele care au primit tratament în afara acestor recomandări au putut continua fără modificarea aranjamentelor de finanțare aflate în vigoare pentru ei înainte de publicarea acestui ghid, până când împreună cu medicul curant au considerat că este necesar să-l oprească.

Îngrijirile obișnuite pentru crizele de convulsii cauzate de complexul de scleroză tuberoasă includ și administrarea de medicamente anticonvulsivante. Cannabidiolul este autorizat ca opțiune de tratament suplimentar pentru persoanele cu vârsta de 2 ani și peste. Compania l-a poziționat pentru utilizare atunci când crizele convulsive nu sunt controlate suficient de bine de 2 sau mai multe medicamente anticonvulsivante sau când acestea nu au fost tolerate.

Dovezile din studiile clinice au arătat faptul că canabidiolul plus îngrijirile obișnuite au redus frecvența convulsiilor și au crescut numărul de zile fără crize, comparativ cu placebo plus îngrijirile obișnuite.

Estimările cost-eficacității pentru canabidiol au fost incerte, deoarece unele dintre ipotezele din modelul economic al companiei au fost incerte. Cu toate acestea, canabidiolul are beneficii care nu au fost incluse în modelare, precum ar fi reducerea severității convulsiilor și scăderea riscului de moarte subită neașteptată în epilepsie. Când se iau în considerare incertitudinile, beneficiile necapturate și severitatea bolii, canabidiolul este considerat o utilizare adecvată a resurselor NHS. Deci, este a fost recomandat.

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

Scottish Medicines Consortium (SMC) și-a finalizat evaluarea produsului de mai sus și conform avizului acordat în 14 Ianuarie 2022 pentru indicația terapeutică „*pentru utilizare ca terapie adjuvantă a convulsiilor asociate cu complexul de scleroză tuberoasă (TSC) pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste*”, acesta, prezintă faptul că medicamentul canabidiolul (Epidyolex) este acceptat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland.



Cannabidiolul a redus frecvența crizelor asociate TSC, comparativ cu placebo, într-un studiu randomizat, dublu-orb, de fază III, la pacienți cu epilepsie asociată TSC, care a fost controlată inadecvat de alte medicamente antiepileptice.

#### **IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)**

Conform raportului de evaluare A23-121 din 04.12.2023, autoritățile de evaluare germane au concluzionat faptul că pentru indicația terapeutică „*pentru utilizare ca terapie adjuvantă a convulsiilor asociate cu complexul de scleroză tuberoasă (TSC) pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste*” beneficiul adăugat nu este dovedit.

#### **G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)**

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare germane în domeniul medicamentului, la data de 4 noiembrie 2021 au publicat raportul de evaluare al beneficiilor medicamentului cu DC EPIDYOLEX (DCI CANNABIDIOLUM) pentru indicația terapeutică: „*pentru utilizare ca terapie adjuvantă a convulsiilor asociate cu complexul sclerozei tuberoase (TSC) pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste*”, conform căruia beneficiul suplimentar al cannabidiolului este necuantificabil deoarece datele științifice nu permit cuantificarea.

### **5. PRECIZARI 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 pentru utilizare ca tratament adăugat în caz de crize epileptice asociate cu complexul sclerozei tuberoase (CST) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste*”, conform 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.



Este de menționat faptul că la dosarul de evaluare, Swixx Biopharma S.R.L., reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață pentru medicamentul DCI CANNABIDIOLUM și DC Epidyolex 100 mg/ml soluție orală, a atașat un document prin care și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum, pentru indicația propusă pentru evaluare.

**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 10 state, din Uniunea Europeană și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Luxemburg, respectiv Marea Britanie.

**6. PUNCTAJ**

criteriu de evaluare	Nr. puncte
<i>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 afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	<b>70</b>
<i>2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> <i>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;</i> <i>b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> <i>c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> <i>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.</i>	<b>0</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>70</b>

## 7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **CANNABIDIOLUM** pentru indicația: „ *pentru utilizare ca tratament adăugat în caz de crize epileptice asociate cu complexul sclerozei tuberoase (CST) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste* ”, întrunește punctajul de admitere **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.*

## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI CANNABIDIOLUM și DC Epidyolex 100 mg/ml soluție orală pentru indicația: „ *pentru utilizare ca tratament adăugat în caz de crize epileptice asociate cu complexul sclerozei tuberoase (CST) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste*”.

### REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. **European Medicines Agency.** Summary of Product Characteristics Epidyolex 100 mg/ml soluție orală, [Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230531159463/anx\\_159463\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230531159463/anx_159463_ro.pdf), accesat apr. 2024;
2. **Orphanet - The portal for rare diseases and orphan drugs** - Cannabidiol for the treatment of tuberous sclerosis [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu3171959-public-summary-opinion-orphan-designation-cannabidiol-treatment-tuberous-sclerosis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu3171959-public-summary-opinion-orphan-designation-cannabidiol-treatment-tuberous-sclerosis_en.pdf); accesat apr. 2024
3. **European Medicines Agency.** Orphan Maintenance Assessment Report [https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/orphan-maintenance-report-post/epidyolex\\_-\\_orphan\\_maintenance\\_assessment\\_report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/orphan-maintenance-report-post/epidyolex_-_orphan_maintenance_assessment_report_en.pdf) accesat apr. 2024;
4. **Stephanie Carapetian Randle,** Tuberous Sclerosis Complex *Pediatr Ann*, 2017 Apr 1;46(4):e166-e171. doi: 10.3928/19382359-20170320-01.
5. **NICE Cannabidiol for treating seizures caused by tuberous sclerosis complex (TA873)** Evidence-based recommendations on cannabidiol (Epidyolex) for treating seizures caused by tuberous sclerosis complex. Result type Technology appraisal guidance Published 1 March 2023
6. **AVIZ HAS** ([https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3308700/en/epidyolex-100-mg/ml-cannabidiol](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3308700/en/epidyolex-100-mg/ml-cannabidiol))
7. **AVIZ NICE** <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6670/cannabidiol-epidyolex-final-jan-2022-amended-200122-for-website.pdf>
8. **AVIZ SMC cannabidiol-epidyolex-pentru utilizare ca terapie adjuvantă a convulsiilor asociate cu complexul de scleroză tuberoasă (TSC) pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.** <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cannabidiol-epidyolex-tsc-full-smc2402/>
9. **AVIZ IQWIG** <https://www.iqwig.de/en/projects/a23-121.html>
10. **AVIZ G – BA (New Therapeutic Indication: seizures associated with tuberous sclerosis, ≥ 2 years, adjunctive therapy) (g-ba.de)**
11. **ORDIN Nr. 861/2014** „pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac”.

Raport finalizat în data de: 14.05.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu