

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

## Medicinale: EPIDYOLEX® (cannabidiolo)

**Indicazione:** EPIDYOLEX® è indicato per l'uso come terapia aggiuntiva, in associazione con clobazam, per le crisi epilettiche associate a sindrome di Dravet (DS) nei pazienti a partire da 2 anni di età.

BISOGNO TERAPEUTICO		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	x
<b>MODERATO</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
<b>SCARSO</b>	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<b>ASSENTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
<p><b>Commento:</b></p> <p>La sindrome di Dravet (DS) è una encefalopatia epilettica rara, ad insorgenza nell'infanzia (in genere entro il primo anno di vita), farmacoresistente, caratterizzata dalla presenza di gravi e frequenti crisi convulsive prolungate (principalmente tonico-cloniche, cloniche generalizzate e unilaterali, prodromiche di crisi focali), spesso associate a deficit cognitivo e ad altri gravi disturbi neurologici.</p> <p>La prognosi è sfavorevole: il decesso durante l'infanzia è comune (tasso di mortalità infantile fino al 20%) e le cause principali sono la morte improvvisa inattesa in epilessia (SUDEP), lo stato epilettico, ma anche l'annegamento e la morte accidentale a seguito di crisi epilettiche.</p> <p>Non esistono delle Linee Guida di trattamento specifiche univocamente accettate a livello internazionale, per cui si fa riferimento a quelle relative al trattamento dell'epilessia in età pediatrica. L'approccio terapeutico finalizzato ad ottenere un adeguato controllo delle crisi risulta molto eterogeneo e varia in funzione del tipo di crisi "preponderante" e del profilo di tollerabilità osservato nel singolo paziente. Sebbene solo lo stiripentolo abbia l'indicazione approvata, nella pratica clinica vengono comunemente utilizzate associazioni comprendenti valproato di sodio, clobazam, topiramato e levetiracetam.</p> <p>La politerapia raramente riesce a mantenere i bambini liberi da crisi e il rischio di morte improvvisa inattesa in epilessia (SUDEP) rimane elevato. La risoluzione delle crisi epilettiche a lungo termine nei pazienti con DS è scarsa e molti di essi manifestano crisi epilettiche anche nell'età adulta.</p> <p>Pertanto, in presenza di un <i>unmet clinical need</i> per una patologia rara, associata ad elevato tasso di mortalità (10-20%, con morti premature che avvengono specialmente entro il 10° anno di vita per marcata farmacoresistenza), ed in presenza di opzioni terapeutiche non soddisfacenti (solo il 10% dei pazienti ottiene la libertà dalle crisi), il <b>bisogno terapeutico</b> risulta <b>importante</b>.</p>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
<b>MASSIMO</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o	O

	comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	
<b>IMPORTANTE</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>MODERATO</b>	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
<b>SCARSO</b>	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

**Commento:**

Le prove a sostegno dell'efficacia e della sicurezza clinica di EPIDYOLEX® come terapia in add-on al clobazam, per il trattamento delle crisi epilettiche associate a sindrome di Dravet (DS) nei pazienti a partire da 2 anni di età, derivano da due studi clinici di fase III, multicentrici, in cieco, randomizzati verso placebo, di 14 settimane, GWPCARE1 B (GWEP1332, NCT02091375) e da GWPCARE2 (GWEP1424, NCT02224703) e sono confermate dai dati preliminari di uno studio di estensione open-label GWPCARE5 (GWEP1415, NCT02224573).

Endpoint primario per entrambi gli studi è stato la riduzione della frequenza di crisi convulsive (studio GWPCARE1B: differenza mediana stimata CBD 20/mg/kg/die vs placebo nella sottopopolazione trattata con clobazam: 43% (p=0.0032); studio GWPCARE2: differenza mediana stimata CBD vs placebo nella sottopopolazione trattata con clobazam: 37% (p=0.0042) nel gruppo CBD 10 mg/kg/die e 31% (p=0.0297) nel gruppo CBD 20 mg/kg/die).

Endpoint secondario per entrambi gli studi è stato la percentuale di pazienti *responders* definiti come coloro che mostravano una riduzione  $\geq 50\%$  nella frequenza delle crisi convulsive rispetto al basale. In particolare nello studio GWPCARE1B il tasso di *responders* riscontrato nella sottopopolazione trattata in concomitanza con clobazam è stato del 48% (p=0.0382) nel gruppo CBD 20 mg/kg/die e del 24% nel gruppo placebo, mentre nello studio GWPCARE è stato del 56% (p=0.0623) nel gruppo CBD 10 mg/kg/die, del 63% (p=0.0130) nel gruppo CBD 20 mg/kg/die e del 37% nel gruppo placebo. I dati preliminari dello studio open-label GWPCARE5 hanno dimostrato che l'efficacia di EPIDYOLEX® nel ridurre la frequenza delle crisi convulsive e nell'aumentare la percentuale di pazienti *responder* viene mantenuta anche nel lungo termine (fino a 48 settimane e, al cutoff di dati più recente, fino a 3 anni) e che il profilo di sicurezza del farmaco rimane coerente con quanto osservato negli studi clinici registrativi (sedazione, sonnolenza, letargia, diminuzione dell'appetito, aumento delle transaminasi epatiche). L'epatotossicità in particolare risulta un importante rischio identificato associato al farmaco, che necessita di essere ulteriormente caratterizzato a lungo termine.

Pertanto, a fronte di un beneficio clinico di entità moderata dimostrato in una specifica sottopopolazione di pazienti (on-clobazam), il valore terapeutico aggiunto può essere considerato **moderato**.

**QUALITA' DELLE PROVE**

(Vedi tabella allegata GRADE pro: <https://grade.pro.org/>)

<b>ALTA</b>		O
<b>MODERATA</b>		O
<b>BASSA</b>		X
<b>MOLTO</b>		O

<b>BASSA</b>		
<p><b>Commento:</b>  Il core delle evidenze deriva da due studi clinici di fase III [GWPCARE1 Part B, GWPCARE 2], multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, cui viene applicato un doppio downgrading per non diretta trasferibilità dei risultati relativamente allo schema di titolazione testato e per rischio di bias (risultati di analisi post-hoc). Per tale motivo, la <b>qualità delle prove</b> è considerata <b>bassa</b>.</p>		
<p><b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b></p>		
<p><b>Riconoscimento dell'innovatività:</b>  <i>In considerazione del: 1) bisogno terapeutico importante 2) valore terapeutico aggiunto moderato 3) qualità delle evidenze bassa (accettabile per un farmaco orfano), per questa indicazione viene riconosciuta ad Epidyolex l'innovatività condizionata.</i></p>		

Autore: AIFA

Data: CTS, 6-8 aprile 2020

Domanda: Cannabidiolo in associazione a clobazam rispetto a placebo + clobazam per crisi epilettiche associate a Sindrome di Dravet

Setting: pazienti di età ≥ 2 anni

Bibliografia: Devinsky O. et al., "Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome" NEJM 2017; 376 (21) :2011-20. doi: 10.1056/NEJMoa1611618 (STUDY GWPCARE 1B)

Miller . et al., "Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome\_ A Randomized Clinical Trial". JAMA Neurol. 2020 Mar 2. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0073 (STUDY GWPCARE 2)

EPAR EPIDYOLEX®: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Cannabidiolo + clobazam	placebo + clobazam	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>GWPCARE 1 B: Riduzione percentuale mediana nella frequenza mensile delle crisi convulsive rispetto al basale (media per 28 giorni)_CBD-OS 20 mg/Kg/die vs PBO (follow up: 14 settimane)</b>												
1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	serio <sup>b</sup>	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	nessuno	40	38	-	median <b>42.8 % maggiore</b> (17.4 maggiore a 60.4 maggiore) <sup>d</sup>	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
<b>GWPCARE 1 B: Percentuale di pazienti considerati treatment responders con una riduzione di almeno il 50% nella frequenza delle crisi convulsive rispetto al basale_CBD-OS 20 mg/Kg/die vs PBO (follow up: 14 settimane)</b>												
1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	serio <sup>b</sup>	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	nessuno	40/78 (51.3%)	38/78 (48.7%)	<b>OR 2.88</b> (1.06 a 7.84)	<b>245 più per 1.000</b> (da 15 più a 394 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
<b>GWPCARE 2: Riduzione percentuale mediana nella frequenza mensile delle crisi convulsive rispetto al basale (media per 28 giorni)_CBD-OS 10 mg/Kg/die vs PBO (follow up: 14 settimane)</b>												

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Cannabidiolo + clobazam	placebo + clobazam	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 <sup>e</sup>	studi randomizzati	serio <sup>b</sup>	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	nessuno	45	41	-	median <b>37,4% maggiore</b> (13,9 maggiore a 54,5 maggiore) <sup>d</sup>	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
<b>GWPCARE 2: Riduzione percentuale mediana nella frequenza mensile delle crisi convulsive rispetto al basale (media per 28 giorni) CBD-OS 20 mg/Kg/die vs PBO (follow up: 14 settimane)</b>												
1 <sup>e</sup>	studi randomizzati	serio <sup>b</sup>	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	nessuno	40	41	-	median <b>30,8% maggiore</b> (3,6 maggiore a 50,4 maggiore) <sup>d</sup>	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
<b>GWPCARE 2: Percentuale di pazienti considerati treatment responders con una riduzione di almeno il 50% nella frequenza delle crisi convulsive rispetto al basale_CBD-OS 10 mg/Kg/die vs PBO (follow up: 14 settimane)</b>												
1 <sup>e</sup>	studi randomizzati	serio <sup>b</sup>	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	nessuno	45/86 (52.3%)	41/86 (47,7%)	<b>OR 2.33</b> (0.96 a 5.68)	<b>203 più per 1.000</b> (da 10 meno a 361 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
<b>GWPCARE 2: Percentuale di pazienti considerati treatment responders con una riduzione di almeno il 50% nella frequenza delle crisi convulsive rispetto al basale_CBD-OS 20 mg/Kg/die vs PBO (follow up: 14 settimane)</b>												
1 <sup>e</sup>	studi randomizzati	serio <sup>b</sup>	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	nessuno	40/81(49.4%)	41/81(50.6%)	<b>OR 3.26</b> (1.28 a 8.26)	<b>263 più per 1.000</b> (da 10 meno a 347 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; PBO: placebo

### Explanations

a. Study GWEP1332 (GWPCARE 1) Part B

- b. downgrading per rischio di bias: trattasi dei risultati di un'analisi post-hoc. Inoltre, essendo il cannabidiolo testato in add-on a regimi che includevano più AEDs a dosi variabili, l'analisi non consente di comparare l'effetto delle molteplici diverse combinazioni.
- c. downgrading per indirectness: lo schema di titolazione della dose in base alla risposta clinica e alla tollerabilità individuale autorizzato (incrementi settimanali di 5 mg/Kg/die) si discosta da quello testato nello studio (incrementi di 2,5 mg/Kg/die ogni 2 giorni).
- d. Differenza mediana stimata (95% IC) dal basale rispetto al placebo durante il periodo di trattamento di 14 settimane per il sottogruppo di pazienti on-clobazam in terapia add-on con cannabidiolo.
- e. Study GWEP1424 (GWPCARE 2)