

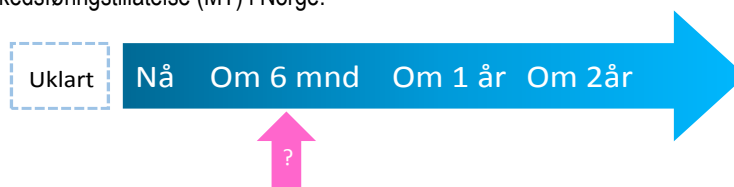


Cannabidiol som tilleggshandling av anfall assosiert med Lennox-Gastauts syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS)

Type metode: Legemiddel
Område: Nevrologi; Sjeldne diagnoser
Virkestoffnavn: Cannabidiol
Handelsnavn:
ATC-kode: N03AX
MT søker/innehaver: GW Pharmaceuticals (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en ny formulering og sammensetning av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har MT i USA (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (2).

Beskrivelse av den nye metoden

Det antas at cannabidiol vil bli brukt som tilleggshandling av anfall assosiert med Lennox-Gastauts syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS) hos barn over 2 år. LGS og DS er begge to sjeldne former for epilepsi som primært inntreffer hos barn. Den antatte virkningsmekanismen til cannabidiol er gjennom blokkering av reseptoren GPR55. Dette modulerer intracellulære nivåer av kalsium i nerveceller, og fører til at den nevronale hypereksitabiliteten som kjennetegner epilepsi reduseres (3). Cannabidiol er et ekstrakt som utvinnes fra cannabisplanten.

Et kombinasjonspreparat bestående av cannabidiol og delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) foreligger på markedet i dag, under handelsnavnet Sativex. Sativex er formulert som en munnpray og er indisert til behandling for symptomforbedring hos voksne med moderat til alvorlig spastisitet grunnet multippel sklerose som ikke har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler og som viser klinisk signifikant forbedring av spastisitetsrelatert symptomer under en initial prøvebehandling (4).

Det aktuelle cannabidiol-preparatet som omtales i dette metodevarsløet er formulert som en mikstur, og administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lennox-Gastauts syndrom (LGS) er en sjelden og alvorlig hjernesykdom, som hovedsakelig debuterer hos barn i 3–5-årsalderen. Tilstanden kjennetegnes av alvorlige epileptiske anfall, et spesielt mønster på EEG-undersøkelse, og forsinket mental utvikling. Antall epileptiske anfall avtar ofte etter puberteten, men vil ofte vedvare inn i voksenlivet. Tilstanden utgjør omtrent 4 % av alle tilfeller av barneepilepsi. Forekomsten av LGS anslås å være omtrent 2-3 per 10 000 (5).

Dravets syndrom (DS) er også en svært sjelden og alvorlig hjernesykdom. Tilstanden inntreffer vanligvis i løpet av barns første leveår. Både anfallsmønster og symptomforløp ved DS kan ligne på LGS, men ved DS er anfallene som oftest av lengre varighet, og krampene kan ramme én side av kroppen eller være sideskiftende. 10-20 % av barna som rammes av DS dør før voksen alder. Forekomsten av DS er anslått til ca 1 per 20 000–40 000 (6).

Dagens behandling

Ved LGS er anfallsdempende behandling med valproat førstevalg, men også lamotrigin, topiramát, felbamát, rufinamid og klobazam er aktuelle alternativer (7). Ved DS menes det at valproat og benzodiazepiner har best anfallsdempende effekt. Hvis denne kombinasjonen ikke gir tilstrekkelig anfallskontroll kan tillegg av stiripentol vurderes (6).

Status for dokumentasjon

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsløing. Metodevarsløing skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsløer om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsløer. For mer informasjon om metodevarsløer, se [Om MedNytt](#).

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Ingen relevante norske systematiske oversikter eller metodevurderinger identifisert.

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det foreligger flere internasjonale systematiske oversikter (8-12).

Det er identifisert én pågående internasjonal metodevurdering (13).

Metodevarsler

Det er identifisert ett relevant norsk metodevarsel (14).

Det er identifisert flere relevante internasjonale metodevarsler (15-17).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter mellom 2 og 55 år med LGS, som mottar behandling med antiepileptiske legemidler (AED) uten adekvat anfallskontroll (N=225)	<u>To grupper</u> Gruppe 1: Lavdose cannabidiol 2 x daglig + AED Gruppe 2: Høydose cannabidiol 2 x daglig + AED	Placebo + AED	Prosentvis endring fra baseline i antall anfall per 28 dager i løpet av studieperioden (14 uker)	NCT02224560 Fase III	September 2016. Publikasjon foreligger
Pasienter mellom 2 og 55 år med LGS, som mottar behandling med antiepileptiske legemidler (AED) uten adekvat anfallskontroll (N=171)	Høydose cannabidiol 2 x daglig + AED	Placebo + AED	Prosentvis endring fra baseline i antall anfall per 28 dager i løpet av studieperioden (14 uker)	NCT02224690 Fase III	Juni 2016. Publikasjon foreligger
Pasienter mellom 2 og 18 år med DS som mottar behandling med antiepileptiske legemidler (AED) uten adekvat anfallskontroll (N=120)	Høydose cannabidiol 2 x daglig + AED	Placebo + AED	Prosentvis endring fra baseline i antall anfall per 28 dager i løpet av studieperioden (14 uker)	NCT02091375 Fase III	Februar 2016. Publikasjon foreligger

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Nytt behandlingsprinsipp for behandling av LGS og DS
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny bivirkningsprofil
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>

Hovedkilder til informasjon

- (1) *Epidiolex · Epilepsy-treatment-resistant in children inc. Dravet & Lennox-Gastaut* (oppdatert 18. mai 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 22.06.2018. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/cannabidiol/>
- (2) *Cannabidiol*. Community register of Orphan Medicinal Products, EMA. Hentet 22.06.2018. Tilgjengelig fra: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/orphreg.htm>
- (3) *Sylantsev S, Jensen TP, Ross RA, Rusakov DA. Cannabinoid- and lysophosphatidylinositol-sensitive receptor GPR55 boosts neurotransmitter release at central synapses. Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110(13):5193–8.*
- (4) *Sativex – Preparatomtale* (oppdatert 19.04.2016). Statens legemiddelverk. Hentet 22.06.2018. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelverk.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/11-8809.pdf
- (5) *Lennox-Gastauts syndrom* (oppdatert 14.12.2015). Norsk Helseinformatikk. Hentet 22.06.2018. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/barn/nervesystemet/lennox-gastauts-syndrom/>
- (6) *Caroline Lund, Anna Bremer, Morten I. Lossius, Kaja Kristine Selmer, Eylert Brodtkorb, Karl O. Nakken. Dravets syndrom som årsak til epilepsi og utviklingshemning. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 44-7 doi: 10.4045/tidsskr.11.0539.* Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2012/01/oversiktsartikkel/dravets-syndrom-som-arsak-til-epilepsi-og-utviklingshemning>
- (7) *T6.1.1 Epilepsi* (oppdatert 15.11.2017). Norsk legemiddelhandboka. Hentet 22.06.2018. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/9220/?ids=9257#9257>
- (8) *Diagnos och behandling av epilepsi. (2018).* (SBU utvärderar: rapport 281/2018). Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). Tilgjengelig fra: https://www.sbu.se/contentassets/fbdd3dd5237148c988ce02cd2907306d/diagnos-och-behandling-av-epilepsi_281.pdf
- (9) *Stockings E, et al. (2018). Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. J Neurol Neurosurg Psychiatry. doi: 10.1136/jnnp-2017-317168.*
- (10) *Palleria C, et al. (2017). Safety Profile of the Newest Antiepileptic Drugs: A Curated Literature Review. Curr Pharm Des. 23(37), 5606-5624.*
- (11) *Pena J, et al. (2017). Are cannabinoids effective for epilepsy? Medwave. 17(Suppl1), e6821.*
- (12) *Gloss D, et al. (2014). Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. (3), CD009270.*
- (13) *Cannabidiol for adjuvant treatment of seizures associated with Dravet syndrome or Lennox-Gastaut syndrome (ID1211).* [Proposed NICE Technology appraisal guidance]. National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 13. juni 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10274>
- (14) *Rufinamide (Inovelon) som tilleggshandling ved epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastaut syndrom hos pasienter fra og med ett år.* (11. desember 2017). (Metodevarsel LM nr 104 2017). Oslo: MedNytt. Hentet 13. juni 2018, fra <http://www.helsebiblioteket.no/attachment/258408>
- (15) *Cannabidiol (Epidiolex) for Dravet syndrome – second and subsequent line.* (2017). Birmingham: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Cannabidiol-March17.pdf>
- (16) *Cannabidiol in a pharmaceutical formulation (Epidiolex; GWP42003-P) for Lennox-Gastaut syndrome in children and adults.* (2017). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory. Tilgjengelig fra: http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated_new/11079-Cannabidiol.pdf
- (17) *Orientering om nyt lægemiddel: Cannabidiol.* (9. april 2018). (Horizon Scanning). København: Amgros. Tilgjengelig fra: <http://www.amgros.dk/media/46176/cannabidiol-lennox-gastaut-og-dravets-syndrom.pdf>

Dato for første publisering 20.08.2018
Siste oppdatering 20.08.2018