

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de cannabidiol (Epidyolex®) en el tratamiento coadyuvante del Síndrome de Lennox-Gastaut y Síndrome de Dravet

IPT, 43/2021. V1

Fecha de publicación: 8 de octubre de 2021[†]

El Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) y el Síndrome de Dravet (SD) son enfermedades minoritarias consideradas dos de las formas más graves de encefalopatía epiléptica de inicio en la infancia con un pobre pronóstico y comorbilidades asociadas. Ambas encefalopatías se caracterizan principalmente por, a) alta frecuencia de crisis epilépticas de múltiples tipos, b) resistencia al tratamiento (fármacos antiepilépticos [FAE]), c) retraso cognitivo y d) un trazado electroencefalográfico característico (1).

El SLG y el SD se diferencian en lo que respecta a la etiología, edad de inicio de la enfermedad, así como el patrón de crisis. El SLG aparece por primera vez en la infancia (entre 3 y 5 años) y puede llegar a la edad adulta. En el SD, las crisis aparecen a una edad más temprana y suelen estar inducidas por un episodio de fiebre manifestándose por primera vez en lactantes desde los 2 meses. En lo que respecta a la etiología, el SD se asocia con mutaciones en el gen SCN1A en el 80% de los casos. Otras alteraciones genéticas relacionadas con síndromes clínicos similares son: mutaciones en la protocaderina 19, GABRG2 y SCN1B (2). El SLG no se ha asociado a una causa única; en un 60% de los casos se ha relacionado con una condición neurológica preexistente, como malformaciones del desarrollo cortical, tumores, síndromes neurocutáneos, encefalopatías hipóxico-isquémicas, meningitis o traumatismos craneales y, ocasionalmente, con alteraciones genéticas (3,4).

No existen datos precisos sobre la epidemiología del SLG en España. La prevalencia del SLG en Europa y Norteamérica oscila entre 10 - 15 casos por cada 100.000 habitantes, lo que se traduce en una prevalencia del 5 al 10% de todas las epilepsias y del 1-2% de todas aquellas epilepsias de inicio en la infancia. La incidencia global anual es de 1 por cada 100.000 nacimientos y se presenta con mayor proporción en varones (5) (6)

En el caso del SD, la incidencia anual en España es aproximadamente de entre 2,5 a 6,4 casos cada 100.000 nacimientos y la prevalencia es del 3-6 % de las epilepsias de inicio en la infancia. En este caso, afecta a varones y mujeres por igual (7).

Tanto en el SLG como en el SD existe retraso cognitivo significativo que se hace evidente a partir del segundo año en adelante, así como trastornos neuropsicológicos tales como déficit de atención, trastorno de hiperactividad y comportamiento agresivo. Las alteraciones neuropsicológicas afectan a la mayoría de los pacientes en los primeros 5 años después del inicio de la primera crisis y al menos en el 50% de los casos es considerado grave; conllevando con frecuencia dependencia en la edad adulta (7).

Ambos síndromes epilépticos se caracterizan por la presencia de múltiples tipos de crisis, las más comunes son crisis tónicas, atónicas y ausencias atípicas, pero pueden coexistir otros tipos. Éstas pueden desembocar en convulsiones prolongadas y dar lugar a estado epiléptico (EE).

El patrón de crisis en el SD incluye convulsiones generalizadas tónico-clónicas, clónicas, mioclónicas, ausencias atípicas y crisis focales.

Las crisis más características en el SLG son las crisis tónicas axiales, sobre todo durante el sueño, las crisis atónicas o *drop attacks*, con caídas repentinas de la cabeza, el tronco o todo el cuerpo, y las ausencias atípicas, que pueden evolucionar a un estado de ausencia. Pueden también presentar crisis mioclónicas, generalizadas tónico-clónicas, focales o espasmos. Presenta un patrón electroencefalográfico interictal típico, con descargas de punta-onda lenta generalizadas.

La tasa de mortalidad para el SD es del 15-20% (2) y del 3-7% en el SLG (6). Las causas de muerte más comunes para ambos síndromes son la muerte súbita inesperada en la epilepsia (SUDEP) y el EE con ahogamiento y muerte accidental después de las convulsiones (8).

El objetivo clínico es reducir la frecuencia e intensidad de las crisis, pero actualmente no existe un tratamiento eficaz disponible. La complejidad clínica debido a los múltiples tipos de crisis epilépticas, así como la resistencia a FAEs que presentan ambos síndromes hace necesaria la polimedicación pero incluso esta estrategia no es a menudo efectiva. Si bien algunos FAEs son efectivos para cierto tipo de crisis, pueden a su vez empeorar otras o incluso pueden llegar a provocar el EE (5) con lo cual el tratamiento a largo plazo suele ser complejo.

Entre los FAEs usados en el tratamiento del SLG, se incluyen felbamato, valproato, lamotrigina, rufinamida, clobazam, clonazepam, levetiracetam, topiramato y zonisamida, aunque sólo lamotrigina, rufinamida, valproato, topiramato y felbamato están autorizados específicamente para esta enfermedad.

En el SD los FAEs usados para tratar las crisis de este síndrome incluyen valproato, clobazam, clonazepam, topiramato, estiripentol, levetiracetam, etosuximida y zonisamida. Sólo el estiripentol asociado a valproato y clobazam cuenta con la indicación terapéutica en esta enfermedad.

Entre los tratamientos no farmacológicos se emplean la terapia con inmunoglobulinas, la dieta cetogénica o la estimulación del nervio vago (ENV) como medida paliativa (10).

A pesar de los tratamientos existentes, la mayoría de los pacientes que padecen ambas patologías son farmacorresistentes, por lo que se hace necesario disponer de nuevos fármacos con mecanismos de acción alternativos para el control de la sintomatología de estas enfermedades.

CANNABIDIOL (EPIDYOLEX®) (11,12)

Cannabidiol, CBD, (Epidyolex®) ha sido autorizado como tratamiento complementario de convulsiones asociadas con el Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el Síndrome de Dravet (SD) en conjunto con clobazam, para pacientes desde los 2 años de edad.

Se presenta en forma de solución (100 mg/ml) para su administración oral. Dado que la ingesta de alimentos (en especial las dietas ricas en grasas) aumenta la biodisponibilidad con respecto a la administración en ayunas, y con el fin de reducir la variabilidad en la exposición, deberá estandarizarse su administración en relación con la ingesta de alimentos y mantenerse constante. Se debe tener en cuenta que CBD contiene etanol en su formulación (10% del volumen total) y aceite de sésamo refinado, lo que podría causar reacciones alérgicas graves en caso de hipersensibilidad.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC REvalMed SNS: 08 de abril de 2021.

La dosis inicial recomendada es 2,5 mg/kg administrado dos veces al día (5 mg/kg/día) durante la primera semana. Después de la primera semana, la dosis debe aumentarse a 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). En función de la tolerabilidad y la respuesta clínica, la dosis puede aumentarse en incrementos semanales de 2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día) hasta alcanzar una dosis máxima de 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día). Los aumentos de dosis superiores a los 10 mg/kg/día (hasta una dosis máxima de 20 mg/kg/día) deben realizarse teniendo en cuenta el riesgo y el beneficio que supone y bajo supervisión médica

Si fuese preciso interrumpir el tratamiento debería de hacerse de forma gradual, en intervalos de 10% al día durante un periodo de 10 días.

Farmacología

El CBD es un cannabinoide no psicoactivo con propiedades anticonvulsivantes. El mecanismo principal por el cual el CBD ejerce su acción farmacológica no está mediado por los receptores cannabinoides (CB1 y CB2); se ha atribuido a la reducción de la hiperexcitabilidad neuronal debida a la modulación intracelular de los niveles de Ca²⁺ y la inhibición de la recaptación de adenosina.

Eficacia

El programa de desarrollo clínico del CBD consistió en 10 ensayos fase I y fase II que evaluaron la farmacodinamia, farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de CBD.

Además, se llevaron a cabo 4 ensayos fase III, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, de grupos paralelos a dosis fijas y controladas con placebo. Estos ensayos pivotaes consistieron en:

1) Dos ensayos en pacientes con SLG, uno de ellos para investigar las dosis de 10 y 20 mg/kg/día CBD (GWEP1414) y otro para investigar la dosis de 20 mg/kg/día CBD (GWEP1423).

2) Dos ensayos en pacientes con SD, en uno de ellos se investigaron las dosis de 10 y 20 mg/kg/día (GWEP1424) y en otro solo la dosis de 20 mg/kg/día (GWEP1332 parte B)

Estos estudios pivotaes contaron con un periodo basal de 4 semanas (28 días) y 14 semanas de tratamiento, 2 de las cuales fueron de escalada de la dosis y las 12 semanas restantes de mantenimiento de la dosis. A los pacientes se les administró de forma escalonada CBD hasta alcanzar 10 mg/kg/día durante 7 días (o 20 mg/kg/día durante 11 días) y se mantuvo esta dosis durante toda la duración del tratamiento.

Tras finalizar el tratamiento, a los pacientes se les ofreció la posibilidad de entrar en el ensayo abierto de larga duración. Los pacientes que no se incluyeron siguieron un periodo de reducción escalonada de la dosis (10% por día) durante 10 días.

Un total de 715 pacientes fueron aleatorizados en los cuatro ensayos clínicos, de los cuales 396 correspondían a pacientes con SLG (GWEP1414 y GWEP1423) y 319 pacientes con SD (GWEP1332 Parte B y GWEP1424).

SINDROME DE LENNOX-GASTAUT: Estudios GWEP1414 y GEWP1423

La variable principal de estos estudios es el cambio porcentual en la frecuencia de crisis (crisis de caída/drop seizures) respecto al basal en un plazo preestablecido de 28 días, comparado con placebo en pacientes con SLG.

Las variables secundarias evaluaron el efecto del CBD (comparado con placebo) a través de las medidas siguientes:

1. Número de pacientes respondedores, definiendo respuesta como la reducción de $\geq 50\%$ en crisis de caída.
2. Cambio porcentual en la frecuencia total de crisis.

3. Cambios en la puntuación de la escala Impresión Global de Cambio sujeto/cuidador (IGC S/C)

Los pacientes fueron estratificados en 4 grupos de edad (2 a <6, 6 a <12, 12 a <18 y 18 a <56 años)

Criterios de selección

Para la inclusión en el estudio, los participantes debían tener entre 2 y 55 años, con un diagnóstico clínico confirmado de SLG. Debían presentar al menos 2 ataques de caída semanales durante los 28 días de periodo basal y tener un registro con evidencia de actividad punta-onda inferior a 3 ciclos por segundo ($< 3\text{Hz}$) en un electroencefalograma previo a la inclusión en el estudio. Asimismo, debían de estar tomando uno o más FAEs a dosis estables durante al menos las 4 semanas anteriores a la fase de cribado, y presentar resistencia a más de un FAE. Toda la medicación o intervenciones para la epilepsia (incluyendo la dieta cetogénica y la estimulación del nervio vago [ENV]) debían permanecer estables durante al menos las 4 semanas anteriores al periodo de reclutamiento.

Las crisis (incluyendo el número, el tipo y la duración) se recogieron en un diario electrónico.

Se excluyeron los pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de sustancias, y pacientes consumidores de cannabis con finalidad recreativa o medicinal o de medicamentos basados en cannabinoides sintéticos en los tres meses anteriores a la fase de cribado.

Estudio GWEP1414

Un total de 225 pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:2:1:1 de la siguiente manera: CBD 20 mg/kg/día (n=76) o 10 mg/kg/día (n=73) y placebo 20 mg/kg/día (n=38) o 10 mg/kg/día (n=38). Un total de 24 pacientes fueron excluidos del análisis por protocolo (10 pacientes en la dosis de 10 mg/kg/día 11 en la de 20 mg/kg/día y 3 pacientes en el grupo placebo).

CARACTERISTICAS BASALES

Los grupos estaban bien equilibrados en lo que respecta a las características basales de los participantes en el estudio, excepto diferencias menores referentes a la frecuencia de cierto tipo de convulsiones (atónicas y mioclónicas) y un ligero desequilibrio en el número de pacientes con trastornos del espectro autista en el grupo de 20mg/kg/día comparado con los otros dos grupos de tratamientos. Todos los pacientes habían continuado con crisis a pesar del tratamiento previo con 2 o más FAE, y estaban recibiendo en el momento de la inclusión una mediana de 3 FAE. Los más frecuentemente utilizados fueron clobazam (50% de los pacientes), valproato (38%), levetiracetam (30%), lamotrigina (30%) y rufinamida (29%) (13). Los pacientes de este estudio tenían entre 2 y 48 años, siendo la edad media de 15,6 años. Respecto a la distribución por edades, el 11,6% tenía entre 2 y 5 años, 32,4% entre 6 y 11 años, 26,2% entre 12 y 17 años y 29,8% entre 18 y 55 años. Eran mayoritariamente varones (57,3%) y de raza caucásica (88%). Un total de 44 pacientes (19,6%) eran europeos. La media del IMC fue de 20,41 (kg/m²).

RESULTADOS (Tabla 1):

Cambio porcentual en el número medio de crisis de caídas (drop seizures) durante el período de 28 días (variable primaria):

Al iniciar el estudio la mediana (Q1, Q3) de crisis de caída durante el período basal de 28 días fue de 85,5 (38,3, 161,5) en el grupo de 20 mg/kg, 86,9 (40,6, 190,0) en 10 mg/kg y 80,2 (47,8, 148,0) en el grupo placebo. Durante la fase de tratamiento la reducción en los grupos que recibieron CBD fue de -41,86 y -37,16 para las dosis de 20 y 10 mg/kg/día respectivamente comparados con

los que recibieron placebo (-17,17). La diferencia mediana estimada con respecto a placebo fue de -21,57 (IC95% -34,79, -6,67; p=0,0047) para la dosis de 20 mg/kg/día y de -19,19 (IC 95% -31,24, -7,69; p= 0,0016) para la dosis de 10mg/kg/día; diferencias estadísticamente significativas. Los resultados del análisis en la población por protocolo fueron consistentes con el análisis principal (ITT).

Número de pacientes con reducción igual o superior al 50% en la frecuencia de crisis de caída:

Un 39,5% de los pacientes que recibían la dosis de 20 mg/kg/día, 35,6% de los tratados con 10 mg/kg/día y 14,5% de los tratados con placebo redujeron $\geq 50\%$ la frecuencia de crisis o ataques de caída. Esta reducción fue estadísticamente significativa para los grupos activos en comparación con el grupo placebo: 20 mg/kg/día OR 3,85 (IC 95% 1,75-8,47); p=0,0006; 10 mg/kg/día OR 3,27 (IC95% 1,47-7,26); p=0,003

Cambio en la frecuencia total de convulsiones (medidas durante 28 días):

La frecuencia basal de convulsiones totales (durante 28 días) fue de 174,29 (82,7; 392,4) en el grupo de 20 mg/kg/día, 165,00 (81,3; 359,0) en el grupo de 10 mg/kg/día y 180,63 (90,4; 431,3) en el grupo placebo. Se observó una mayor reducción de la frecuencia total (mediana) de crisis epilépticas durante la fase de tratamiento en ambos grupos activos en comparación con placebo: -38,40% en el grupo de 20 mg/kg, -36,44% en el grupo de 10 mg/kg y -18,47% en el grupo placebo. La diferencia mediana estimada con respecto a placebo fue de -18,76 (IC95% -31,80; -4,43; p=0,0091) para el grupo de 20mg/kg/día y de -19,47 (IC95% -30,37; -7,47); p=0,0015) para el grupo de 10mg/kg/día.

Cambio en la escala de impresión global de cambio (escala IGC S/C)

En la última visita, una mayor proporción de pacientes de los grupos de CBD 20 mg/kg/día y 10 mg/kg/día que en el grupo placebo comunicaron una mejoría de su situación global (mejoría ligera, mucha mejoría o muchísima mejoría) en comparación a su estado previo al ensayo (57,3% y 65,8% respecto a 44%). Las diferencias de tratamiento fueron estadísticamente significativas a favor de los grupos tratados con CBD (p=0,0439 para el grupo de 20 mg/kg/día y p=0,0020 para el de 10 mg/kg/día)

Días libres de crisis:

En comparación con placebo, los pacientes tratados con CBD mostraron un aumento del número de días sin crisis durante el periodo de tratamiento equivalentes a 3-4 días por cada 28 días para la dosis de 10 mg/kg/día y a 5 días por cada 28 días para la dosis de 20 mg/kg/día; ambas diferencias estadísticamente significativas (p<0,0001 para la dosis 20 mg/kg/día).

Tabla 1: Eficacia en Síndrome de Lennox-Gastaut (GWEP1414)

GWEP1414			
CAMBIO % NÚMERO DE CRISIS DE CAÍDA DURANTE 28 DÍAS			
	CBD 20 N=76	CBD 10 N=73	Placebo N=76
Período Basal	85,53	86,90	80,25
Mediana (Q1, Q3)	(38,3, 161,5)	(40,6, 190,0)	(47,8, 148,0)
Periodo tratamiento	44,86	50,00	72,66
Mediana (Q1, Q3)	(14,4, 117,4)	(20,5, 113,2)	(35,3, 125,0)
% de cambio durante el tratamiento	-41,86	-37,16	-17,17
Mediana (Q1, Q3)	(-72,4, -1,3)	(-63,8, -5,6)	(-37,1, 0,9)
20 mg/kg/día CBD vs. placebo			
Mediana de la diferencia estimada (CI)	-21,57 (-34,79, -6,67)		
p	0,0047		
10 mg/kg/día CBD vs. placebo			
Mediana de la diferencia estimada (CI)	-19,19 (-31,24, -7,69)		

p	0,0016		
REDUCCIÓN $\geq 50\%$ DE FRECUENCIA CRISIS DE CAÍDA			
Si (%)	30 (39,5)	26 (35,6)	11 (14,5)
No (%)	46 (60,5)	47 (64,4)	65 (85,5)
20 mg/kg/día CBD vs. placebo			
Odds Ratio (CI)	3,85 (1,75, 8,47)		
p	0,0006		
10 mg/kg/día CBD vs. placebo			
Odds Ratio (CI)	3,27 (1,47, 7,26)		
p	0,0030		
REDUCCIÓN EN LA FRECUENCIA CONVULSIONES TOTALES			
Período Basal	174,29	165,00	180,63
Mediana (Q1, Q3)	(82,7, 392,4)	(81,3, 359,0)	(90,4, 431,3)
Periodo tratamiento	90,33	76,08	138,91
Mediana (Q1, Q3)	(28,7, 234,0)	(38,5, 188,4)	(65,2, 403,4)
% de cambio	-38,40	-36,44	-18,47
Mediana (Q1, Q3)	(-64,6, -0,7)	(-64,5, -10,8)	(-39,0, 0,5)
20 mg/kg/día CBD vs. placebo			
Mediana de la diferencia estimada (CI)	-18,76 (-31,80, -4,43)		
p	0,0091		
10 mg/kg/día CBD vs. placebo			
Mediana de la diferencia estimada (CI)	-19,47 (-30,37, -7,47)		
p	0,0015		

Estudio GWEP1423:

En este estudio doble ciego 171 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1: CBD 20 mg/kg/día (n=86) o placebo (n=85). Un total de 156 pacientes (91,2%) completaron el periodo de tratamiento; 72 pacientes tratados con CBD (83,7%) y 84 pacientes tratados con placebo (98,8%).

CARACTERISTICAS BASALES:

En este estudio los grupos no mostraron diferencias basales relevantes. Los pacientes de este estudio tenían entre 2,7 y 45 años con una edad media de aproximadamente 15 años. Respecto a la distribución por edades, el 13,5% tenía entre 2 y 5 años, 31,0% entre 6 y 11 años, 21,6% entre 12 y 17 años y 33,9% entre 18 y 55 años. Un 51,5% de participantes eran varones y 90% de raza caucásica. Los pacientes habían recibido (y suspendido) previamente una mediana de 6 FAEs (rango intercuartílico: 3, 9) y estaban recibiendo en el momento de la inclusión una mediana de 3 FAEs. Los más frecuentemente utilizados fueron clobazam (50% de los pacientes), valproato (40%), lamotrigina (37%), levetiracetam (29%), y rufinamida (27%) (14). Un total de 43 pacientes (25,1%) eran europeos. La media del IMC fue de 20,37 (kg/m²).

RESULTADOS (Tabla 2):

Cambio porcentual en el número medio de crisis de caídas (drop seizures) durante el periodo de 28 días (variable primaria):

Durante el periodo basal, la mediana de la frecuencia de crisis de caída (medidas durante 28 días) fue similar en ambos grupos (71,43 para el grupo CBD (27-156 Q1-Q3) vs. 74,67 para placebo (47-144 Q1-Q3). Tras el periodo de tratamiento se observó una mayor reducción en el grupo activo, -43,90 (-69,6; -1,9) comparado con -21,80 (-45,7; 1,7) en el grupo placebo, que fue estadísticamente significativa (diferencia mediana estimada -17,21 (IC95% -30,32, -4,09; p=0,0135).

Número de pacientes con una reducción igual o superior al 50% en la frecuencia de crisis de caída

Durante el periodo de tratamiento aquellos pacientes que recibieron CBD tuvieron aproximadamente 2,6 veces mayor probabilidad de experimentar una reducción en la frecuencia de crisis de caída del 50% o más comparado con el grupo placebo (44,2% vs. 23,5%), siendo la diferencia entre ambos estadísticamente significativa ((IC95% 1,33 4,97; p=0,0043).

Reducción en la frecuencia de crisis totales:

La mediana de frecuencia de crisis totales al inicio del estudio fue de 144,56 (72,0; 385,7) en el grupo CBD y 176,69 (68,6; 359,5) en el grupo placebo. El grupo que recibió CBD experimentó una mayor reducción de la frecuencia de crisis totales (-41,24 [-62,8; -13,0]) con respecto al grupo placebo (-13,70 [-45,0; 7,3]), con una diferencia estadísticamente significativa (diferencia mediana estimada -21,13 (IC 95% -33,26; -9,37, $p=0,0005$).

Cambios en la puntuación de la escala Impresión Global de Cambio (IGC S/C):

Los resultados de la IGC S/C mostraron que una mayor proporción de los pacientes que habían recibido CBD comparado con los que habían recibido placebo, comunicaron una mejora en su situación general ((mejoría ligera, mucha mejoría o muchísima mejoría)) respecto a su estado basal (58,3% vs. 34,1%). Tres veces más pacientes con CBD que pacientes con placebo refirieron "condición general muy mejorada" (15 pacientes [17,9%] frente a 5 pacientes [5,9%], respectivamente).

El grupo de CBD tuvo 2,5 veces más probabilidades de registrar en la última visita una puntuación más baja (mejoría) en la condición general que el grupo de placebo (OR: 2,54; IC 95%: 1,45; 4,47) y la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,0012$). También se observó una mejora estadísticamente significativa a favor del CBD al final del tratamiento ($p = 0,0021$; OR: 2,45; IC 95%: 1,38; 4,33).

tratamiento, definidos como aquellos con una reducción de 50% o más de las convulsiones respecto al estado basal. En el estudio GWEP1424, fueron el cambio en la frecuencia total de crisis, el número de pacientes considerados respondedores definidos como aquellos con 50% o más de reducción en las convulsiones desde el estado basal y la escala CGIC.

Los pacientes incluidos en los dos estudios tenían entre 2 y 18 años con diagnóstico clínico de SD y habían experimentado 4 o más convulsiones (tónicas, clónicas, tónico-clónicas o atónicas), durante las 4 semanas de periodo basal previo al inicio del estudio. El estudio GWEP1424 incluyó criterios de selección más estrictos respecto a las anomalías de enzimas hepáticas.

Toda aquella intervención (incluida la dieta cetogénica y la ENV) o medicación (incluidos FAE) que los pacientes estuvieran recibiendo durante el periodo basal para tratar la epilepsia, se mantuvo durante la duración del estudio.

Los criterios de exclusión fueron similares a los establecidos en los estudios pivotaes del SLG (estudios GWEP1414 y GEWP1423).

Estudio GWEP1332B - SD:

En total 120 pacientes fueron aleatorizados para recibir CBD 20 mg/kg/día ($n=61$) o placebo ($n=59$). De los 120, el 90% ($n=108$) completaron el tratamiento (52 del grupo de CBD [85,2%] y 56 del grupo placebo [94,9%]).

Tabla 2: Eficacia Síndrome de Lennox-Gastaut (GWEP1423)

GWEP1423		
CAMBIO % NO. MEDIO DE CRISIS DE CAIDA DURANTE 28 DÍAS		
	CBD 20 N=86	Placebo N=85
Período Basal	71,43	74,67
Mediana (Q1, Q3)	(27,0, 156,0)	(47,3, 144,0)
Período tratamiento	31,38	56,29
Mediana (Q1, Q3)	(14,4, 92,0)	(29,7, 129,3)
% de cambio	-43,90	-21,80
Mediana (Q1, Q3)	(-69,6, -1,9)	(-45,7, 1,7)
Mediana de la diferencia estimada (CI)	-17,21 (-30,32, -4,09)	
p	0,0135	
PACIENTES REDUCCIÓN \geq 50% DE FRECUENCIA CRISIS DE CAIDA		
Si (%)	38 (44,2)	20 (23,5)
No (%)	48 (55,8)	65 (76,5)
Odds Ratio (CI)	2,57 (1,33, 4,97)	
p	0,0043	
REDUCCIÓN EN LA FRECUENCIA CRISIS TOTALES		
Período Basal	144,56	176,69
Mediana (Q1, Q3)	(72,0, 385,7)	(68,6, 359,5)
Período tratamiento	83,75	128,68
Mediana (Q1, Q3)	(27,4, 255,4)	(59,3, 337,4)
% de cambio durante el tratamiento	-41,24	-13,70
Mediana (Q1, Q3)	(-62,8, -13,0)	(-45,0, 7,3)
Mediana de la diferencia estimada (CI)	-21,13 (-33,26, -9,37)	
p	0,0005	

SÍNDROME DE DRAVET: Estudios GWEP1332B y GWEP1424

La variable principal en los dos estudios fue el cambio porcentual en la frecuencia total de crisis convulsivas durante el periodo de tratamiento en pacientes tratados con CBD comparado con placebo.

Respecto a las variables secundarias, en el estudio GWEP1332B fue el número de pacientes considerados respondedores al

CARACTERISTICAS BASALES:

Las características basales fueron similares en ambos grupos, excepto por la frecuencia total de crisis al inicio del estudio (mediana de 24,00 para el grupo CBD vs 41,48 en el grupo placebo) y la frecuencia de ciertos tipos de crisis (atónicas y mioclónicas). Un total de 111 sujetos reclutados tenía mutación en el gen SCN1A.

En este estudio los grupos no mostraron diferencias basales relevantes. Los pacientes de este estudio tenían entre 2,3 y 18 años con una edad media de aproximadamente 9,8 años. Respecto a la distribución por edades, el 29,2% tenía entre 2 y 5 años, 39,2% entre 6 y 12 años y 31,7% entre 13 y 18 años. Un 51,7% de participantes eran varones y 78,3% de raza caucásica. Un total de 48 pacientes (40%) eran europeos. La media del IMC fue de 18,7 (kg/m²).

Los pacientes habían recibido previamente una mediana de 4 FAEs y tomaban en el momento de la inclusión una mediana de 3 FAEs. Los más frecuentemente utilizados fueron clobazam (65%), valproato (59%), estiripentol (42%), levetiracetam (28%), y topiramato (26%). Las crisis más frecuentes fueron las crisis tónico-clónicas generalizadas (78% de los pacientes) y aquellas con generalización tónico-clónica secundaria (21%). (15)

RESULTADOS (Tabla 3):

Cambio porcentual de la frecuencia media de convulsiones durante el periodo de 28 días (variable primaria):

La mediana de la frecuencia de convulsiones en el grupo CBD disminuyó de 12,44 durante el periodo basal a 5,92 durante el periodo de tratamiento y en el grupo placebo, la frecuencia mediana disminuyó de 14,88 (basal) a 14,14 (tratamiento).

La mediana del cambio porcentual en la frecuencia total de crisis durante el tratamiento fue -38,94% en el grupo CBD comparado con -13,29% en el grupo placebo. La diferencia mediana estimada fue de -22,79 (IC95% -41,06; - 5,43; $p=0,0123$) a favor de CBD.

Número de pacientes que experimentaron una reducción igual o superior al 50% de las convulsiones durante el periodo de 28 días (variable secundaria):

Durante el periodo de tratamiento, la proporción de pacientes respondedores fue mayor en el grupo CBD que en el grupo placebo (42,6% vs 27,1% respectivamente; OR 2,00 (IC95% 0,93-4,30); p=0,0784).

Tabla 3: Eficacia Síndrome de Dravet (GWEP1332B)

GWEP1332B		
CAMBIO % FRECUENCIA DE CONVULSIONES DURANTE 28 DÍAS		
	CBD 20 N=61	Placebo N=59
Periodo basal Mediana (Q1, Q3)	12,4 (6,2, 28,0)	14,9 (7,0, 36,0)
Periodo de tratamiento Mediana (Q1, Q3)	5,9 (3,2, 17,3)	14,1 (4,2, 31,1)
% de cambio durante el tratamiento Mediana (Q1, Q3)	-38,9 (-69,5, -4,8)	-13,3 (-52,5, -20,2)
Mediana de la diferencia estimada (CI)	-22,8 (-41,1, -5,4)	
p	0,0123	
REDUCCIÓN ≥ 50% FRECUENCIA CONVULSIONES PERÍODO TRATAMIENTO		
Si (%)	26 (42,6)	16 (27,1)
No (%)	35 (57,4)	43 (72,9)
Odds Ratio (CI)	2,00 (0,93, 4,30)	
p	0,0784	

Estudio GWEP1424

En este ensayo participaron 199 pacientes y fueron aleatorizados en uno de los 4 grupos de tratamiento: CBD 20 mg/kg/día (n=67) o 10 mg/kg/día (n=67) y placebo 20 o 10 mg/kg/día (n= 33 y 32 respectivamente).

CARACTERISTICAS BASALES:

Las características demográficas fueron similares en ambos grupos (CBD y placebo). Los pacientes de este estudio tenían entre 2,2 y 19 años con una edad media de aproximadamente 9,3 años. Respecto a la distribución por edades, el 28,8% tenía entre 2 y 5 años, 45,5% entre 6 y 12 años y 25,8% entre 13 y 18 años. Un 47,5% de participantes eran varones y 89% de raza caucásica. Un total de 76 pacientes (38,3%) eran europeos. La media del IMC fue de 18,7 (kg/m2).

Los pacientes habían recibido con anterioridad una mediana de 4 FAEs y en el momento de la inclusión en el estudio estaban en tratamiento con una mediana de 3 FAEs concomitantes; los más frecuentemente administrados fueron valproato (70,2%), clobazam (63,6%), estiripentol (36%), levetiracetam (27%), topiramato (24%). Las crisis más frecuentes fueron tónico-clónicas generalizadas (75,8%), seguido de mioclónicas (50,5%), ausencias (41,9%) y crisis parciales complejas (40,4%). (16)

RESULTADOS (Tabla 4):

Cambio porcentual en el número total de convulsiones durante el periodo de tratamiento comparado con el periodo basal (variable primaria):

Durante el período basal la mediana (Q1, Q3) de crisis fue de 13,53 (6,0; 31,2) en el grupo CBD 10 mg/kg, 9,03 (6,3; 21,2) en el grupo CBD 20 mg/kg y 16,63 (7,0; 51,1) en el grupo placebo.

Aquellos pacientes que estaban recibiendo CBD (10 y 20 mg/kg/día), experimentaron mayor reducción en el número de crisis (48,7 [IC95% 37,9; 57,6] y 45,7% [IC95% 34,2; 55,2] respectivamente) comparado con los pacientes asignados al grupo placebo (26,9% [IC95% 11,9; 39,4]).

Cambio en el número total de crisis durante el periodo de tratamiento: (comparado con el periodo basal)

La mediana (Q1, Q3) del número total de crisis durante los 28 días del período basal fue de 34,50 (10,4; 104,5) en el grupo CBD 10 mg/kg/día, 26,00 (10,0; 194,1) en el grupo CBD 20 mg/kg/día y 46,34 (16,0; 217,0) en el grupo placebo. El porcentaje de pacientes que experimentaron reducción del número de crisis totales fue mayor en los grupos que recibieron CBD 10 y 20 mg/kg/día (reducción de 56,4 y 47,3%, respectivamente) que en el grupo que recibió placebo (reducción del 29,7%).

Número de pacientes con una reducción de ≥ 50% en la frecuencia de crisis convulsivas con respecto al periodo basal.

El porcentaje de pacientes respondedores fue de 49,3% (33/67) en el grupo CBD 20 mg/kg/día, 43,9% (29/66) para CBD 10 mg/kg/día y 26,1% (17/65) en el grupo placebo, siendo la diferencia estadísticamente significativa para ambos grupos frente a placebo (grupo 20kg/mg/día: OR 2,71 [IC95% 1,32-5,70]; p= 0,0069 y grupo 10kg/mg/día: OR 2,21 [IC95% 1,06-4,62], p=0,0332).

Tabla 4: Síndrome de Dravet

GWEP1424			
CAMBIO % FRECUENCIA DE CONVULSIONES DURANTE PERÍODO TRATAMIENTO RESPECTO PERÍODO BASAL (promedios 28 días)			
	CBD 10 N=66	CBD 20 N=67	Placebo N=65
Periodo basal Mediana (Q1, Q3)	13,53 6,0, 31,2	9,03 6,3, 21,2	16,63 7,0, 51,1
% Reducción (95%CI)	48,7 37,9, 57,6	45,7 34,2, 55,2	26,9 11,9, 39,4
CBD 20 vs. placebo Ratio tratamiento IC95% P		0,743 0,568, 0,971 0,0299	
CBD 10 vs. placebo Ratio tratamiento IC95% P	0,702 0,538, 0,916 0,0095		
PACIENTES REDUCCIÓN ≥ 50% DE FRECUENCIA CRISIS CONVULSIVAS			
Si (%)	29 (43,9%)	33 (49,3%)	17 (26,2%)
No (%)	37 (56,1%)	34 (50,7%)	48 (73,8%)
10 mg/kg/día GWP42003-P vs. placebo			
Odds Ratio (CI)	2,21 (1,0, -4,62)		
p	0,0332		
20 mg/kg/día GWP42003-P vs. placebo			
Odds Ratio (CI)	2,74 (1,32, 5,7)		
p	0,0069		
REDUCCIÓN EN LA FRECUENCIA CONVULSIONES TOTALES			
Mediana periodo basal (Q1, Q3)	34,5 (10,4, 104,5)	26 (10, 194)	46,3 (16, 217)
% Reducción (95%CI)	56,4 (47,8, 63,6)	47,3 (36,9, 56)	29,7 (16, 41)
CBD 20 vs. placebo Ratio tratamiento IC95% P		0,749 0,581, 0,965 0,0255	
CBD 10 vs. placebo Ratio tratamiento IC95% P	0,620 0,481, 0,799 0,0003		

USO DE MEDICACIÓN CONCOMITANTE CON CLOBAZAM EN LOS ESTUDIOS DE SLG Y SD

De los 714 pacientes incluidos en los 4 estudios pivotaes, 398 (55,75%: 50% SLG y 65% SD) recibieron clobazam de forma concomitante, y 316 (44,5%) no. De los pacientes que no lo recibían, la mayoría lo había tomado anteriormente y había interrumpido su tratamiento.

Para los grupos de clobazam y no-clobazam, respectivamente: los pacientes habían utilizado una media de 5 y 6 FAEs previamente a su inclusión en el estudio; un 29% y un 43% de los pacientes habían fracasado a más de 6 FAEs previos, tenían de mediana 36 y 54 crisis primarias (crisis de caída en SLG y crisis convulsivas en

SD) basales en 28 días, y una mediana de 94 y 129 crisis totales basales. Los medicamentos antiepilépticos concomitantes más frecuentes (> 25% de los pacientes) en ambos ensayos fueron valproato, clobazam, estiripentol y levetiracetam.

Los resultados del análisis de subgrupos indicaron una mayor respuesta al tratamiento con CBD en los pacientes tratados con clobazam, en comparación con los pacientes no tratados con clobazam (en los que las diferencias con placebo fueron < 15%).

Estudio de extensión GWEP1415

Aquellos pacientes que completaron cualquiera de los 4 estudios pivotaes fueron candidatos para entrar en el posterior estudio abierto de extensión (GWEP1415), cuyo objetivo principal era monitorizar la seguridad del CBD a largo plazo.

Los datos disponibles hasta el momento, correspondientes a un total de 630 pacientes incluidos, muestran que 454 pacientes (72%; 299 SLG y 155 SD) continuaban en tratamiento y 284 se habían tratado durante al menos 37 semanas. Los pacientes experimentaron una reducción de la frecuencia de crisis comparable a la mostrada en los estudios pivotaes. Estos resultados son similares a los obtenidos en el Programa de Acceso Expandido, con 92 pacientes con SLG y 58 pacientes con SD incluidos (38 en seguimiento durante más de un año).

Seguridad

En total, 456 pacientes con SLG y SD han recibido CBD en los 4 estudios pivotaes (N = 221 con SD y N = 235 con SLG) respecto a 292 pacientes en el grupo placebo, además de los 27 pacientes con SD de un estudio de fase II y 353 de los 630 pacientes del estudio abierto de extensión que no habían recibido CBD en los estudios pivotaes.

El porcentaje de pacientes con al menos un evento adverso asociado al tratamiento fue de 88% en el grupo CBD en comparación con el 76% en el grupo placebo. La tasa de interrupción del tratamiento fue mayor en el grupo CBD (8%) que en el grupo placebo (1%). Los acontecimientos adversos más frecuentes comunicados en los ensayos clínicos comprenden trastornos del sistema nervioso, incluyendo somnolencia (24,3% CBD vs 9,6% placebo), sedación (4,6% vs 0,7%), letargo (5,0% vs 2,4%) y convulsiones (7,0% vs 7,5%); infecciones (42,3% vs 32,9%); alteraciones gastrointestinales, incluyendo diarrea (18,2% vs 9,6%) y vómitos (11,0% vs 10,3%), y alteración de la función hepática (aumento de ALT 5,9% vs 1,0%; aumento de AST 5,5% vs 0,7%). Los efectos adversos graves fueron más frecuentes en el grupo CBD (20% vs 11% en el grupo placebo).

En general los pacientes que recibieron la dosis 20 mg/kg/día comunicaron acontecimientos adversos con más frecuencia que los que se trataron con 10 mg/kg/día (90,2% vs 84,2%). Entre los acontecimientos más frecuentemente comunicados para los dos grupos de CBD ($\geq 10\%$) están: diarrea (21,2% vs 12,9%), vómitos (13,0% vs 6,5%), fiebre (14,7% vs 17,3%), infección de vías respiratorias superiores (7,8% vs 10,1%), disminución del apetito (23,8% vs 16,5%) y somnolencia (24,8% vs 23,7%).

Se observó empeoramiento en un 14% de los pacientes tratados con CBD frente a 12% del grupo placebo; 7% vs 4% si se consideran las crisis graves, y esto fue motivo de retirada del medicamento en un 2% de los pacientes tratados con CBD (frente 0% en el grupo placebo). Como se observa en otros FAEs, en general existe un riesgo potencial de empeoramiento de las convulsiones, aunque esto no se ha observado de manera concluyente para el CBD. En total se produjeron siete muertes, una en el ensayo GWEP1423 y seis en la fase de extensión de los estudios. Las causas fueron: SUDEP en 2 casos, síndrome de distrés respiratorio agudo y neumonía por aspiración en tres casos, obstrucción con necrosis intestinal y shock séptico en 1 caso y un caso con convulsiones y edema cerebral y

pulmonar. Ninguna de ellas se consideró relacionada con el tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas con CBD en los estudios clínicos controlados por placebo se describen a continuación en función de su gravedad:

1. Lesión hepatocelular

En los estudios controlados (SLG y SD) se ha observado que el CBD provoca elevaciones de ALT y AST (14,9% vs 3,1% en el grupo placebo) estando directamente relacionadas con la dosis (17,6% con 20 mg/kg/día y 9,4% con 10 mg/kg/día). La mayoría de ellas ocurrieron entre la semana 2 y 7 de tratamiento. La posibilidad de daño hepatocelular se incrementó en los pacientes que recibían tratamientos concomitantes con valproato (o clobazam en menor medida) y/o niveles elevados de transaminasas previos al inicio del tratamiento.

2. Afectación al Sistema Nervioso Central

Se han observado casos de somnolencia y sedación en los ensayos controlados con CBD en ambas patologías. La frecuencia en los pacientes que recibían 10 mg/kg/día de CBD concomitante con clobazam fue de un 36% y se elevó a 41% en los pacientes que recibían 20 mg/kg/día, en comparación con el 13% de los pacientes que recibían placebo. La mayoría de estos eventos fueron transitorios y en un 3% de pacientes llegó a ocasionar una interrupción del tratamiento.

Se comunicó agresión e irritabilidad en un 3,9% y un 5% de los pacientes tratados con CBD y agitación y comportamiento anormal en un 5%, estos eventos no se consideraron dosis-dependientes. Está prevista la evaluación a largo plazo del posible efecto negativo sobre la cognición, así como el potencial incremento del riesgo de suicidio.

No se comunicaron ni alucinaciones ni psicosis en los ensayos, ni se detectó riesgo de abuso del medicamento con fines recreacionales.

3. Disminución de peso

En pacientes con SLG y SD, la pérdida de peso estuvo relacionada con la dosis. El 19% de los pacientes tratados con 20 mg/kg/día de CBD experimentaron una pérdida de peso de $\geq 5\%$, en comparación con el 8% de los pacientes tratados con 10 mg/kg/día de CBD.

En relación con ello los pacientes que recibieron CBD comunicaron una mayor incidencia de diarrea (18,2% comparada con 9,6% en el grupo placebo, que estuvo relacionado con la dosis (21,2% con 20 mg/kg/día comparado con 12,9% con 10 mg/kg/día), y de disminución del apetito (21,1% comparado con 7,5% en el grupo placebo).

4. Interacciones importantes con otros medicamentos

- Inductores de citocromo CYP3A4 o CYP2C19: Los inductores potentes de CYP3A4 (como carbamazepina, enzalutamida, mitotano o la hierba de San Juan), o del CYP2C19 (rifampicina) administrados de forma concomitante pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de CBD y reducir su eficacia.
- Inhibidores y/o sustratos de la glucuronosiltransferasa (UGT): El CBD es sustrato de la enzima glucuronosiltransferasa (UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7). Los datos in vitro sugieren la existencia de interacciones entre el CBD e inhibidores de dicha enzima (UGT1A9: diflunisal, propofol, fenofibrato; UGT2B7 (gemfibrozilo, morfina y lorazepam entre otros), por lo que se deben monitorizar cuando se administra de forma conjunta con CBD.

5. Medicamentos antiepilépticos concomitantes

- a) Clobazam: La administración conjunta del CBD y del clobazam origina interacciones farmacocinéticas bidireccionales, elevando los niveles de N-desmetil-clobazam (metabolito activo de clobazam), y del 7-hidroxibidol, (metabolito activo de CBD), y aumentando la incidencia de los efectos farmacológicos, así como de las reacciones adversas.
- b) Valproato: El uso concomitante de CBD y valproato produce un incremento de transaminasas e incrementa la incidencia de diarreas o disminución del apetito, aunque aún se desconoce el mecanismo exacto por el que se originan esta interacción.
- c) Estiripentol: El uso concomitante de CBD con estiripentol produce un aumento del 28 % de la C_{máx} y del 55 % del ABC de estiripentol.
- d) Fenitoína: No se ha realizado ningún estudio específico de interacciones, pero, dado que la fenitoína se metaboliza por el CYP2C9, la administración conjunta puede que aumente la concentración de fenitoína. Por ello debe administrarse con cautela.
- e) Lamotrigina: El CBD inhibe el metabolismo de la lamotrigina (sustrato de UGT), por lo que sus niveles pueden ser elevados cuando se administran de manera conjunta.

DISCUSIÓN

Epidyolex (cannabidiol) está indicado como tratamiento complementario de las convulsiones en pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut o el Síndrome de Dravet asociado a clobazam a partir de los dos años de edad. En estas enfermedades, dos encefalopatías epilépticas graves y farmacorresistentes, el control de las crisis (su frecuencia, intensidad y duración) es uno de los objetivos fundamentales del tratamiento, aunque con los FAEs actuales no se consigue la remisión total de las crisis. (17, 18)

La eficacia de CBD se ha evaluado en cuatro ensayos pivotaes fase III, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y de superioridad frente placebo (dos estudios en SLG y dos en SD).

El diseño de los estudios y el comparador se consideran adecuados ya que los pacientes mantenían el tratamiento farmacológico estándar y CBD se utilizaba como terapia añadida a éstos.

En general, la población incluida en el estudio sería extrapolable a los pacientes de nuestro entorno. No obstante, no se dispone de datos en menores de dos años (que representa una población relevante en estas patologías, en especial en el SD, de inicio precoz), y son muy limitados en pacientes adolescentes y adultos.

La selección de dosis se basó en los resultados de un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, de seguridad y farmacocinética, con un rango de dosis de 5, 10 y 20 mg/kg/día de CBD en niños con SD (GWEP1332 Parte A). Un comité independiente identificó la dosis de hasta 20 mg/Kg/día como la dosis recomendada de CBD para los ensayos posteriores.

La variable principal en los cuatro estudios se considera adecuada para la valoración de la eficacia de un fármaco antiepiléptico. Una reducción del 50% de las crisis (criterio de paciente respondedor) se considera un efecto clínicamente relevante.

En general, CBD ha demostrado reducir la frecuencia de crisis de caída en SLG y de crisis convulsivas en SD frente a placebo de forma estadísticamente significativa.

En el SLG, los pacientes tratados con CBD experimentaron una reducción significativa de aproximadamente 37 (10mg/kg/día) y

44% (20mg/kg/día) de las crisis de caída comparado con la reducción del 17-22% del placebo. Entre el 35 y el 44% de los pacientes tratados con CBD las redujeron a la mitad (desde aproximadamente 80 crisis en 4 semanas) comparados con 14-23% de los que recibieron placebo. Se redujeron asimismo las crisis totales en un 36-41% con el tratamiento con CBD frente al 14-18% con placebo. Esta reducción se observó para cada tipo de crisis, aunque no se ha establecido su efecto sobre su intensidad y duración. En términos de días libres de crisis, la diferencia de tratamiento en SLG correspondió a 3-5 días sin crisis por cada 28 días.

En el SD, los pacientes tratados con CBD experimentaron una reducción significativa de aproximadamente 39% (10 mg/kg/día) y 49% (20 mg/kg/día) de las crisis convulsivas comparado con la reducción del 13-27% del placebo. Entre el 43-49% de los pacientes tratados con CBD las redujeron a la mitad (presentando al inicio entre 9 y 17 crisis convulsivas en 4 semanas) comparado con 27% de los que recibieron placebo. Esta variable no alcanzó significación estadística en uno de los estudios (GWEP1332B). Se redujo significativamente el número de crisis totales en un 47-56% con el tratamiento con CBD, frente al 30% con placebo. En términos de días libres de crisis, la diferencia de tratamiento en SD correspondió a 3 días sin crisis por cada 28 días.

En conjunto, los datos respaldan la propuesta de establecer como dosis de mantenimiento 10 mg/kg/día de CBD para ambas indicaciones (SD y SLG), con opción de escalado a la dosis de 20 mg/kg/día. La dosis de 10 mg/kg/día demostró un mejor perfil de seguridad (menor incidencia de elevaciones de transaminasas y efectos adversos en general) en comparación con la dosis de 20 mg/kg/día en el estudio GWEP1414 en pacientes de SLG.

Si bien los estudios demostraron que CBD tiene un efecto beneficioso tanto en pacientes con SLG como en pacientes con SD, el efecto parece potenciado principalmente por el tratamiento concomitante con clobazam, mientras que la eficacia en pacientes sin clobazam fue menor o no detectable. Estos resultados se observan en un metaanálisis realizado por el laboratorio titular. La interacción farmacocinética entre CBD y clobazam, justifica en parte la diferencia de eficacia observada entre los subgrupos. No obstante, cabe resaltar que el análisis de subgrupos tratados con clobazam y sin clobazam fue un análisis post-hoc que no estaba pre-especificado. La mayoría de los pacientes en nuestro entorno diagnosticados de SLG o SD utilizan de manera frecuente clobazam o son potenciales candidatos a usar clobazam en caso de farmacorresistencia.

Se comunicó un aumento del total de las crisis en 14% de los pacientes tratados con CBD frente a 12% en el grupo placebo; se consideró como acontecimiento grave en el 7% vs 4% y motivo de retirada del tratamiento en el 2% frente al 0%. Esto puede atribuirse a un efecto de clase y será objeto de seguimiento postautorización.

Los resultados tan similares de CBD en dos síndromes etiológicamente diferentes indica que CBD podría tener propiedades anticonvulsivas no específicas, ya que no existe una razón biológica clara que lo justifique.

En lo que respecta a la eficacia del CBD a largo plazo, los pacientes en el estudio de larga duración/extensión abierto (OLE) experimentaron una reducción en la frecuencia de las crisis en comparación con los valores basales que fueron comparables con las observadas en los estudios pivotaes y apoyaría el mantenimiento de la eficacia. Para tener en cuenta las diferencias en el tamaño de la muestra con el aumento del tiempo, el solicitante también analizó los subgrupos de pacientes tratados durante 37-48 semanas, y encontró resultados similares. Los datos parecen indicar que la eficacia se mantiene a largo plazo, pero no se dispone de un grupo control que permita extraer conclusiones robustas.

Los datos de seguridad para respaldar el uso del CBD en pacientes con SLG o SD muestran que las reacciones adversas más habituales fueron somnolencia, disminución del apetito, diarrea, fiebre, cansancio y vómitos; el motivo más frecuente por el que se interrumpió el tratamiento fue el aumento de las transaminasas, que precisa de una monitorización específica, se recomienda su retirada si las aminotransferasas aumentan el triple de los valores estándar de referencia o si la bilirrubina aumenta el doble de los valores estándares de referencia. El riesgo de hepatotoxicidad es mayor en pacientes que toman de manera concomitante valproato y en aquellos con una función hepática previamente afectada, en comparación con aquellos pacientes que presentan uno de los dos factores de riesgo. En caso de que se produzca aumento de las transaminasas con relevancia clínica, deberá reducirse o interrumpirse el tratamiento con CBD o con el valproato concomitante hasta que se observe una normalización de los valores.

La somnolencia y la sedación también se han asociado a la administración del fármaco, especialmente en pacientes que utilizan la medicación de manera concomitante con clobazam. Sin embargo, con las medidas correspondientes de monitorización, se considera que el riesgo es aceptable dada de la gravedad de las patologías evaluadas.

Dado que este medicamento va dirigido a población en edad de crecimiento, se ha de tener en mente que la disminución del apetito y la pérdida de peso pueden provocar una disminución o ralentización del crecimiento.

No se ha observado reducción en la frecuencia del EE ni de SUDEP en pacientes tratados con CBD.

En general, se carece de datos robustos a largo plazo de eficacia y seguridad, los datos de pacientes adultos son limitados, se desconoce el efecto de la reducción de las crisis en el retraso cognitivo de los pacientes, así como datos adicionales para valorar el efecto del metabolito activo del CBD.

CONCLUSIÓN

Cannabidiol, ha sido autorizado como tratamiento concomitante de crisis asociadas con el Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el Síndrome de Dravet (SD) junto con clobazam, para pacientes desde los 2 años de edad. La relevancia clínica del efecto del cannabidiol sin clobazam en las variables estudiadas no ha sido establecida por lo que debe ser administrado siempre en asociación. La mayor eficacia de la combinación de los dos fármacos parece deberse a una interacción farmacocinética.

El cannabidiol asociado a clobazam, comparado con placebo, ha mostrado reducir la frecuencia de crisis de caída en SLG y de crisis convulsivas en SD (con unos valores en reducciones de riesgo asociado al tratamiento de 0,46-0,70), en pacientes con un insuficiente control de las crisis [cuyas medianas basales en 4 semanas eran de 36 crisis primarias (crisis de caída en SLG y crisis convulsivas en SD) y de 94 crisis totales] a pesar del tratamiento con una mediana de 3 FAEs. Los antiepilépticos más utilizados fueron clobazam, valproato, levetiracetam y lamotrigina en los pacientes con SLG y valproato, clobazam, estiripentol en los pacientes con SD.

En cuanto a la seguridad, las reacciones adversas más frecuentes fueron somnolencia, disminución del apetito y de peso, diarrea, fiebre, cansancio y vómitos. Se ha observado un aumento de transaminasas y del riesgo de hepatotoxicidad, sobre todo cuando se administra conjuntamente con ácido valproico. Por tanto, se recomienda monitorizar los niveles de transaminasas y bilirrubina durante el tratamiento y en caso de que se eleven, suspender o reducir el tratamiento hasta su normalización.

Dado que estas patologías cursan con dificultad para controlar las convulsiones a pesar de estar recibiendo tratamiento con antiepilépticos, se hace necesario disponer de nuevos fármacos con mecanismos de acción alternativos para el control de la sintomatología de estas enfermedades minoritarias. Así mismo, se deberían contemplar medidas no farmacológicas como la dieta cetogénica o la estimulación del nervio vago, entre otras.

En conclusión, y teniendo en cuenta su perfil de eficacia y seguridad, cannabidiol es una opción adecuada como terapia añadida (tratamiento concomitante) al tratamiento con clobazam a dosis máximas eficaces toleradas (de CBD junto a CLB) en pacientes a partir de los 2 años con convulsiones asociadas a SLG o SD y con resistencia a 3 fármacos antiepilépticos.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para el medicamento EPIDYOLEX® como tratamiento complementario de convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el síndrome de Dravet (SD) en conjunto con clobazam, para pacientes desde los dos años, que no han respondido al tratamiento con 3 fármacos antiepilépticos”

REFERENCIAS

1. Jahngir MU, Ahmad MQ, Jahangir M. Lennox-Gastaut Syndrome: In a Nutshell. Cureus. 2018;10(8):e3134. Published 2018 Aug 13.
2. Anwar A, Saleem S, Patel UK, Arumaiturai K, Malik P. Dravet Syndrome: An Overview. Cureus. 2019;11(6):e5006. Published 2019 Jun 26.
3. Mastrangelo M . Lennox-Gastaut Síndrome. A state of the Art Review. Neuropediatrics 2017; 48:143)
4. Epi4K Epi4K Consortium; Epilepsy Phenome/Genome Project, Allen AS, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. Nature. 2013;501(7466):217-221)
5. Maldonado LB, Avellán AJM. Síndrome de Lennox-Gastaut. Residente. 2009; IV (2): 56-66.
6. Orphan drugs portal. Síndrome de Lennox Gastaut, Enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=2382
7. Castillo M, Morena J, Martínez P, Aras Portilla, LMI. (). Síndrome de Dravet. Revista Clínica de Medicina de Familia 2014; 7(2):134-136.
8. Bassin S, Smith TL, Bleck TP. Clinical review: Status epilepticus. Crit Care 2002; 6:137-142
9. Trevathan E. Infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome J Child Neurol. 2002 Feb;17 Suppl 2:2S9-2S22.
10. Salas Puig, J. Nueva propuesta de clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE). Revista de Neurología 2011;52(5): 257-263.
11. Epidyolex Public Assesment Report. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyol ex>
12. Epidyolex, ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191389001/FT_1191389001.html



13. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M et GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1888-97.
14. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C et the GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391: 1085–96.
15. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376:2011-20.
16. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome. *JAMA Neurol.* 2020;77(5):613-621.
17. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51:1069-77.
18. Toledo Argany M, García Peñas JJ, Soto Insuga V, Fonseca Hernández E. Tratamiento antiepiléptico crónico en la infancia y en el adulto. En: Tratamiento crónico de la epilepsia con fármacos antiepilépticos. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia (SEN 2019).

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León (CAFICYL)

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Neurología, la Asociación Española de Pediatría, y el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, Fundación Síndrome de Dravet, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.