

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-333/VI/07012025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de ganaxolona (Ztalmy®) como tratamiento adyuvante de las crisis epilépticas asociadas al trastorno por déficit de quinasa dependiente de ciclina 5 (CDKL5)

Fecha de publicación: 7 de enero de 2025

Índice

Introducción	2
Ganaxolona (Ztalmy®)	3
Farmacología	3
Eficacia	4
Estudio 1042-CDD-3001 (Ensayo pivotal)	4
Estudio de extensión abierta (OLE)	6
Seguridad	6
Estudios del programa de seguridad	6
Poblaciones de seguridad	7
Estudio 1042-CDD-3001 (Pool A)	7
Estudio de extensión abierta (OLE)	8
Discusión	8
Conclusión	10
Grupo de expertos	11
Anexo	12
Referencias	18



Introducción

El trastorno por déficit de quinasa dependiente de ciclina 5 (CDKL5) es una encefalopatía epiléptica y del desarrollo causada por variantes patogénicas del gen CDKL5. Esta es una alteración genética rara reconocida como causa de enfermedad humana en 2004 (1). Inicialmente, se consideraba una variante del síndrome de Rett, pero hoy en día se reconoce como un trastorno independiente clasificado dentro de las encefalopatías epilépticas del desarrollo (2).

La incidencia estimada de este trastorno es de 1,7 a 2,5 por cada 100.000 nacidos vivos (3). Debido a la localización del gen en el cromosoma X, la prevalencia del déficit de CDKL5 es cuatro veces mayor entre las mujeres que entre los hombres; sin embargo, el curso suele ser más grave entre los pacientes masculinos. En el año 2012 se creó la Base de Datos Internacional del trastorno por déficit de CDKL5, cuya principal actividad es ampliar y difundir el conocimiento relacionado con esta condición (4).

Este trastorno se caracteriza por la aparición temprana de una encefalopatía epiléptica con desarrollo de una epilepsia resistente a fármacos de inicio precoz, de forma que las convulsiones suelen comenzar a una edad media de 6 semanas y, en el 90 por ciento de los pacientes se presentan antes de los 12 meses. Estos pacientes también presentan una afectación grave del desarrollo caracterizada por hipotonía y trastornos del lenguaje con desarrollo posterior de trastorno cognitivo, alteraciones del movimiento y alteraciones visuales corticales, entre otros, los cuales empeoran si la epilepsia no se controla (5). Algunos pacientes pueden presentar síntomas que coinciden con los del síndrome de Rett, como la desaceleración del crecimiento cefálico, movimientos estereotipados y apraxia de las manos (6).

La gravedad del trastorno por déficit de CDKL5 es variable, aunque la mayoría de los niños presentan convulsiones resistentes al tratamiento y un deterioro significativo del neurodesarrollo. Los pacientes pueden experimentar diversos tipos de convulsiones, como tónico-clónicas, atónicas, clónicas, tónicas, mioclónicas, de ausencia y focales, así como espasmos infantiles (7).

Las alteraciones electroencefalográficas no son específicas y se caracterizan por alteración en el ritmo de base y anomalías epileptiformes multifocales que pueden evolucionar dependiendo de la edad del paciente (8). La confirmación del diagnóstico de CDKL5 se realiza mediante pruebas genéticas que identifiquen variantes patogénicas o probablemente patogénicas en el gen CDKL5, siendo imprescindible la confirmación genética para el diagnóstico de encefalopatía epiléptica asociada a CDKL5 (9).

Para establecer el diagnóstico de trastorno por déficit de CDKL5 deben cumplirse los siguientes criterios:

- Convulsiones, que pueden incluir convulsiones tónicas, espasmos epilépticos, convulsiones tónico-clónicas generalizadas y/o focales. Si bien las convulsiones con secuencia de espasmos tónico-hipercinéticos son características, no están presentes en todos los casos.
- Presencia de una variante patogénica en el gen CDKL5.
- Discapacidad intelectual grave o profunda y epilepsia resistente a medicamentos.

La presencia de los siguientes criterios de alerta, aunque no excluye el diagnóstico, debe llevar al médico a reconsiderar la situación y descartar otras afecciones:

- Ausencia de espasmos epilépticos durante el primer año de vida.
- EEG con patrón de fondo normal sin descargas interictales después de los 4 meses de edad.
- Edad de inicio de la epilepsia después de los 3 meses de edad.
- Desarrollo normal previo al inicio de las convulsiones
- Tono muscular normal y ausencia de signos de encefalopatía en el examen neurológico.

En cuanto al tratamiento, no se ha demostrado un beneficio sostenido de los medicamentos antiepilépticos convencionales en el tratamiento del trastorno por déficit de CDKL5 (Tabla A1) (10). Entre los fármacos que se han probado en el manejo de la epilepsia asociada a CDKL5 incluyen la vigabatrina y los esteroides (ACTH o prednisona), especialmente en combinación para el tratamiento de espasmos epilépticos, aunque con una respuesta temporal en la mayoría de los casos. También se ha utilizado el valproato de sodio, con una baja tasa de respuesta, y bloqueadores de canales de sodio como la oxcarbazepina, carbamazepina y lacosamida, que pueden ser útiles en casos de epilepsia focal. En algunos pacientes, se han empleado benzodiazepinas como el clonazepam u otros medicamentos anti-crisis como cannabidiol altamente purificado, CBD (Epidyolex®), aunque estos medicamentos suelen perder eficacia con el tiempo, en un fenómeno conocido como "efecto luna de miel" (11).

Algunos estudios preliminares sugieren el beneficio a corto plazo de la dieta cetogénica (12) y la estimulación del nervio vago. El uso de la dieta cetogénica ha mostrado mejoras en la actividad convulsiva en pacientes con déficit de CDKL5; sin embargo, su eficacia a largo plazo es limitada. Además, un estudio sobre la estimulación del nervio vago como tratamiento complementario para la epilepsia refractaria en pacientes con déficit de CDKL5 demostró una mejora en el control de las convulsiones, con reducciones en la frecuencia, duración e intensidad, aunque no suele lograrse la eliminación completa de las crisis.

Ganaxolona (Ztalmy®)

Ganaxolona (Ztalmy®) está indicado para el tratamiento adyuvante de las crisis epilépticas asociadas al trastorno por déficit de quinasa dependiente de ciclina 5 (CDKL5) en pacientes de 2 a 17 años de edad (13). Ztalmy® se puede continuar en pacientes a partir de 18 años de edad.

Ztalmy® fue designado como medicamento huérfano el 13 de noviembre de 2019 en la condición de tratamiento del trastorno por deficiencia de CDKL5 y recibió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea el 26 de julio de 2023.

La presentación del fármaco es en forma de suspensión oral de 50 mg/ml, y la dosis recomendada varía según el peso del paciente. La dosis de Ztalmy® debe ajustarse gradualmente de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad de cada paciente.

Se recomienda comenzar con una dosis baja y aumentar gradualmente durante las primeras semanas de tratamiento hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. Para pacientes de 28 kg o menos, la dosis diaria máxima recomendada es de 63 mg/kg/día administrados en tres dosis separadas (cada 8 horas), requiriéndose por lo general una dosis mínima de 33 mg/kg/día. Para aquellos con un peso superior a 28 kg, la dosis diaria máxima recomendada es de 1 800 mg al día administrados en tres dosis separadas (cada 8 horas), requiriendo una dosis mínima de 900 mg/día.

Ganaxolona debe administrarse como una suspensión oral junto con alimentos, ya que su absorción mejora significativamente cuando se toma con comidas ricas en grasas. En pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis inicial debe ser un tercio de la dosis recomendada. El uso en lactantes menores de 6 meses de edad no es apropiado, y no hay datos suficientes que confirmen su eficacia y seguridad en niños menores de 2 años. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del inicio del tratamiento en mayores de 17 años de edad.

Farmacología

Ganaxolona es un análogo metílico del neuroesteroide endógeno alopregnanolona. Se clasifica como un esteroide neuroactivo, actuando como modulador positivo y alostérico de los receptores del ácido gamma-aminobutírico tipo A (GABA_A) en el sistema nervioso central. Este mecanismo ocurre al interactuar con un sitio de reconocimiento que es distinto de otros moduladores alostéricos de los receptores GABA_A.

Aunque el mecanismo exacto por el cual ganaxolona ejerce sus efectos terapéuticos en el tratamiento de las crisis epilépticas asociadas al trastorno por déficit de CDKL5 no se ha establecido completamente, se cree que sus propiedades anticonvulsivas derivan de esta modulación de la función de los receptores GABA_A. Esta acción proporciona una modulación constante o tónica de la neurotransmisión inhibitoria mediada por el GABA.

Ganaxolona presenta una biodisponibilidad aproximada del 13% cuando se administra en forma de suspensión oral. Tiene una distribución amplia en el organismo, con un volumen de distribución de 580 litros y una elevada unión a proteínas plasmáticas (aproximadamente un 99%). Su metabolismo es principalmente hepático, a través de las enzimas CYP3A4, CYP3A5 y diversas UGT (glucuronosiltransferasas). La semivida de eliminación en estado estacionario se sitúa entre 78 y 101 horas.

Ganaxolona y sus metabolitos se eliminan principalmente por las heces, y en menor medida por la orina. Los estudios clínicos han mostrado que los metabolitos de ganaxolona tienen una semivida prolongada en comparación con la molécula original, con una eliminación más lenta en algunos casos.

Eficacia

La eficacia de ganaxolona como tratamiento adyuvante para las convulsiones asociadas al trastorno por déficit de CDKL5 ha sido evaluada en un estudio pivotal de fase 3 (Estudio 1042-CDD-3001) (14).

Estudio 1042-CDD-3001 (Ensayo pivotal)

Este ensayo clínico fase 3 fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, que incluyó una fase de tratamiento de 17 semanas, de las cuales 4 semanas correspondían a la fase de titulación de dosis y las 13 semanas restantes a una fase de mantenimiento. Posteriormente, los participantes tuvieron la opción de continuar en una fase de extensión abierta.

Diseño

Objetivos y variables

El objetivo principal del estudio consistió en evaluar la eficacia de ganaxolona en comparación con el placebo como terapia adyuvante en el tratamiento de las convulsiones en niños y adultos jóvenes con trastorno por déficit de CDKL5 (CDD) durante la fase doble ciego. Los principales tipos de convulsiones motoras incluyeron convulsiones tónicas bilaterales, tónico-clónicas generalizadas, clónicas bilaterales, convulsiones atónicas/de caída y tónico-clónicas focales a bilaterales.

La variable principal de evaluación fue el porcentaje de cambio en la frecuencia de convulsiones motoras mayores en un periodo de 28 días durante la fase de mantenimiento de 13 semanas.

Los objetivos secundarios clave incluyeron la evaluación de la tasa de respondedores y la Impresión Clínica Global de Mejora (CGI-I) al final de la fase de tratamiento doble ciego de 17 semanas. Las variables secundarias utilizadas para alcanzar estos objetivos fueron las siguientes:

- Tasa de respondedores: Porcentaje de participantes que lograron una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de convulsiones motoras mayores.
- Impresión Clínica Global de Mejora (CGI-I): Evaluación de la mejoría clínica según los padres/cuidadores y los clínicos al final de la fase de tratamiento, evaluada por cuidadores y clínicos

Otros objetivos secundarios del estudio incluyeron cambios en el porcentaje de días sin convulsiones, la intensidad y duración de las convulsiones según los cuidadores, y otros comportamientos observados por ellos.

Población del estudio

El estudio incluyó niños y adultos jóvenes de entre 2 y 21 años con confirmación molecular de una variante patogénica o probablemente patogénica del gen CDKL5, inicio temprano de crisis de difícil control y deterioro del neurodesarrollo. Los participantes debían haber probado al menos dos medicamentos anticonvulsivantes sin lograr un control adecuado de las convulsiones, y presentar al menos 16 convulsiones motoras mayores en un periodo de 28 días.

Tratamientos

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria en una proporción 1:1 a uno de dos grupos de tratamiento:

1. Ganaxolona (GNX): Los pacientes recibieron ganaxolona en suspensión oral tres veces al día, con una dosis máxima de hasta 63 mg/kg/día para aquellos que pesaban ≤ 28 kg o hasta 1800 mg/día para los que pesaban más de 28 kg. El tratamiento se administró durante 17 semanas, incluyendo 4 semanas de titulación y 13 semanas de mantenimiento.
2. Placebo (PBO): Los pacientes recibieron una suspensión oral de placebo durante el mismo período de 17 semanas, con las mismas fases de titulación y mantenimiento.

El estudio 1042-CDD-3001 comenzó en junio de 2018 y su fase doble ciego se completó en julio de 2020. La fecha de corte de los datos para el análisis fue el 1 de septiembre de 2020. Después de la fase de tratamiento doble ciego de 17 semanas, los participantes continuaron en una fase de extensión de etiqueta abierta (OLE) de hasta tres años.

Resultados

Características basales y demográficas

De 101 sujetos aleatorizados, el 94,1% (95 pacientes) completaron la fase doble ciego de 17 semanas, mientras que un 5,9% (6 pacientes) abandonaron el estudio (Figura A1). En el estudio 1042-CDD-3001 la población estudiada incluyó mayoritariamente mujeres, que representaban el 79,2% del total, con una edad media de 7,26 años (SD= 4, 55) y un rango de entre 2 y 19 años. Más de la mitad de los sujetos en ambos grupos de tratamiento (66,0% (n=33) en el grupo de ganaxolona y 51,0% (n=26) en el grupo placebo) presentaban variantes patogénicas o probablemente patogénicas del gen CDKL5. Todos los sujetos habían experimentado convulsiones antes del primer año de vida, con una mediana de inicio a los 2 meses. Además, el 97,0% de los participantes (n=98) utilizaban medicación antiepiléptica en el momento de la inclusión, con una mediana de uso previo de 7 medicamentos antiepilépticos. Los antiepilépticos concomitantes más frecuentes (≥ 10 pacientes) fueron el valproato, el levetiracetam, el clobazam y la vigabatrina.

En cuanto a la distribución étnica y geográfica, la mayoría de los participantes eran de raza blanca (92,1%), con menor representación de asiáticos (5%) y afroamericanos (0%). El 41,6% de los pacientes provenían de Estados Unidos, seguidos por Italia (14,9%) y Rusia (13,9%).

Interrupciones y modificaciones

Durante la fase de titulación de 4 semanas, hubo interrupciones y modificaciones de dosis debido a eventos adversos (AEs). En el grupo de ganaxolona, 11 sujetos requirieron reducción de dosis, mientras que 12 sujetos en el grupo placebo tuvieron ajustes similares al alcanzar la dosis objetivo de 1800 mg/día (o 63 mg/kg/día para pacientes ≤ 28 kg). Las modificaciones de dosis durante la fase doble ciego y en la fase abierta de extensión (OLE) estuvieron relacionadas principalmente con la tolerancia de los sujetos a los efectos secundarios.

Resultados de la variable principal y secundarias

Ganaxolona mostró una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de convulsiones motoras mayores en pacientes con trastorno por déficit de CDKL5 en comparación con placebo. Durante la fase de mantenimiento de 13 semanas, la mediana del porcentaje de reducción de las convulsiones fue del -29,39% en el grupo tratado con

ganaxolona, frente a un -6,49% en el grupo placebo, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0081$) utilizando la prueba de Wilcoxon Rank-Sum y una estimación de Hodges-Lehmann del desplazamiento de -29,31%.

En cuanto a la tasa de respondedores al 50%, el 24,5% de los pacientes tratados con ganaxolona lograron una reducción de al menos el 50% en la frecuencia de convulsiones, comparado con el 9,8% en el grupo placebo. Aunque este resultado no fue estadísticamente significativo en todo el estudio ($p = 0,0643$), sí lo fue en la fase de mantenimiento ($p = 0,0283$) según la prueba exacta de Fisher. Durante la fase de mantenimiento el 30,6% de los sujetos ($n=15$) del grupo ganaxolona se consideraron respondedores frente al 12 % ($n=6$) del grupo placebo.

Para la Impresión Global de Mejora (CGI-I), el 27,1% de los pacientes tratados con ganaxolona fueron calificados como "notablemente mejorados" por los cuidadores, en comparación con el 14,6% del grupo placebo, aunque esta diferencia no fue significativa ($p = 0,0971$). Los clínicos también evaluaron la mejora, pero no se observaron diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,3518$), con un 14,6% de "notablemente mejorados" en ambos grupos. El análisis estadístico para esta variable se realizó inicialmente mediante regresión ordinal, pero posteriormente se reanalizó utilizando la prueba de Chi-cuadrado.

Análisis de subgrupos

Se realizaron análisis de subgrupos para evaluar el impacto del uso concomitante de medicamentos como valproato, clobazam y vigabatrina en la frecuencia de las convulsiones. También se analizaron subgrupos en función de la edad, género, frecuencia de convulsiones al inicio, región geográfica y uso de medicación de rescate. Los resultados no mostraron grandes desviaciones con respecto a los resultados generales del estudio. Sin embargo, algunos subgrupos, como los pacientes que usaban medicamentos concomitantes como clobazam, mostraron una tendencia a una mayor reducción en la frecuencia de las convulsiones en comparación con aquellos que no lo utilizaban.

Estudio de extensión abierta (OLE) (15)

A los dos años de tratamiento en el estudio de extensión abierta (OLE), la mediana de reducción en la frecuencia de convulsiones fue del 48,2% (IC del 95%: 27,4%-56,1%) en un periodo de 28 días ($n = 50$). Entre los meses 22 y 24 del OLE, el 46% de los pacientes lograron una reducción de al menos el 50% en la frecuencia de convulsiones, y el 24% alcanzó una reducción de $\geq 75\%$. Además, al cabo de 2 años de tratamiento, el 30,6% de los pacientes mostró una mejoría clínica basada en las puntuaciones de la Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I). Asimismo, el 81,6% de los cuidadores refirió mejoras en la intensidad o duración de las convulsiones de los pacientes, según la CGI-CSID.

Seguridad

El perfil de seguridad de ganaxolona se evaluó principalmente a través del estudio pivotal 1042-CDD-3001 y otros estudios complementarios, incluyendo indicaciones como epilepsias genéticas raras y afecciones del sistema nervioso central (SNC).

Estudios del programa de seguridad

- Estudio 1042-CDD-3001: Este fue el estudio clave que evaluó la seguridad en pacientes con CDD, seguido de una fase de extensión abierta (OLE).
- Estudio 1042-0900: Otro estudio que incluyó pacientes con epilepsias genéticas raras, proporcionando datos adicionales sobre la seguridad.
- Estudios complementarios: Estos estudios incluyeron a sujetos con diversas condiciones del SNC (trastorno de estrés postraumático, depresión posparto) y sirvieron para evaluar aspectos relacionados con la seguridad a diferentes dosis y formulaciones de ganaxolona.

Poblaciones de seguridad

- Set de exposición de déficit de CDKL5 (Pool A): Incluyó a 102 pacientes con CDD, con datos de seguridad derivados tanto del estudio 3001 (DB y OLE) como del estudio 0900.
- Set de exposición general (Pool B): Incluyó a 1135 pacientes expuestos a ganaxolona, independientemente de la indicación o formulación utilizada.
- Set pediátrico (Pool C): Este subconjunto incluyó a 238 pacientes pediátricos menores de 18 años.

Estudio 1042-CDD-3001 (Pool A)

La población de seguridad incluyó a todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis del producto en investigación. La media de exposición a ganaxolona fue de 613,7 días, con una mediana de 702,5 días. El 70,5% de los pacientes tuvo una exposición de ≥ 12 meses, y el 48,9% estuvo expuesto durante ≥ 24 meses. El 12,7% de los pacientes en el grupo de ganaxolona interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos, en comparación con el 7,8% en el grupo placebo.

El 70% de los eventos adversos (AEs) en el grupo tratado con ganaxolona fueron considerados emergentes del tratamiento. Un evento adverso emergente del tratamiento (TEAE) se define como un evento ocurrido después de la administración de la primera dosis del estudio. Los más frecuentes fueron somnolencia, sedación, fiebre y secreción salival. Se reportó que el 70% (n=35) de los sujetos en el grupo de ganaxolona experimentaron al menos un evento adverso grave, en comparación con el 43,1% (22) en el grupo placebo. El evento adverso emergente más común fue la somnolencia: 34% (n=17) en el grupo de ganaxolona frente al 5,9% (n=3) en el grupo placebo. El segundo evento adverso emergente más común fue la convulsión: 10% (n=5) en el grupo de ganaxolona frente al 7,8% (n=4) en el grupo placebo. La sedación se reportó como evento adverso emergente en el 6% (n=3) de los pacientes tratados con ganaxolona, en comparación con el 3,9% (n=2) de los pacientes en el grupo placebo. El estreñimiento fue reportado como evento adverso emergente en el 6% (n=3) de los pacientes en ganaxolona, mientras que no se reportaron casos en el grupo placebo (0%). La hipersecreción salival fue informada como evento adverso emergente en el 6% (n=3) de los pacientes en ganaxolona y en el 2% (n=1) en el grupo placebo.

Eventos adversos graves (SAE)

Se observó una incidencia comparable de SAE entre los grupos de ganaxolona (12%) y placebo (9,8%). Tres sujetos en el grupo de ganaxolona y uno en el grupo de placebo experimentaron SAE que llevaron a la reducción de dosis o la interrupción temporal o permanente del fármaco del estudio.

Eventos adversos en poblaciones especiales

La seguridad a largo plazo, incluyendo aspectos como la maduración sexual y el crecimiento, sigue siendo un tema de preocupación y se continuará evaluando en estudios de extensión abierta. Además, no hay suficiente información sobre el uso de ganaxolona durante el embarazo y la lactancia, por lo que se desconocen los posibles efectos en estas poblaciones. Se identificó un riesgo potencial relacionado con el comportamiento suicida o la ideación suicida, aunque no se presentaron datos suficientes para evaluar completamente este riesgo.

Análisis específicos de subgrupos

La somnolencia y sedación fueron más frecuentes en pacientes tratados con ganaxolona y valproato de forma concomitante, presentándose somnolencia en el 55,6% (n=10) de estos casos, frente al 21,9% (n=7) en aquellos que no recibían valproato. En cambio, al combinar ganaxolona con otros anticonvulsivos, como clobazam y levetiracetam, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de somnolencia u otros eventos adversos.

Estudio de extensión abierta (OLE)

En cuanto a la seguridad del estudio de extensión abierta (OLE), el 46,6% de los pacientes (n=41) experimentó al menos un evento adverso emergente al tratamiento (TEAE) relacionado con el fármaco. Los TEAEs más comunes fueron somnolencia (17,0%), convulsiones (11,4%) y disminución del apetito (5,7%). La mayoría de estos eventos fueron de intensidad leve a moderada.

En relación a los TEAEs graves, el 31,8% de los pacientes (n=28) los presentaron durante el período del estudio, siendo los más frecuentes convulsiones (6,8%), neumonía (5,7%), deshidratación (3,4%), neumonía por aspiración (3,4%) y fallo respiratorio agudo (3,4%). Hubo discontinuación del tratamiento en el 11,4% de los pacientes (n=10) debido a eventos como convulsiones (3,4%) y somnolencia (2,3%), entre otros. Hubo un caso de fallecimiento debido a sepsis, que fue considerado no relacionado con el medicamento del estudio

Muertes

Hasta el 30 de junio de 2022, trece pacientes fallecieron en el programa de desarrollo clínico de ganaxolona. Doce de estas muertes ocurrieron durante o después del tratamiento con ganaxolona y una después del tratamiento con placebo. Entre las causas probables de muerte se incluyen la sepsis meningocócica, la muerte súbita inexplicable en epilepsia (SUDEP) y el paro cardíaco (posiblemente SUDEP). Dos de estas muertes no se consideraron relacionadas con el tratamiento con ganaxolona, mientras que la tercera, por paro cardíaco, se consideró posiblemente relacionada con la disminución de la dosis de ganaxolona.

Discusión

La aprobación de ganaxolona como tratamiento adyuvante para las crisis epilépticas asociadas al trastorno por déficit de CDKL5 se sustenta en un balance favorable entre eficacia y seguridad, lo cual fue demostrado en el estudio pivotal de fase 3, 1042-CDD-3001. Los resultados muestran que ganaxolona tiene un efecto estadísticamente significativo en la reducción de la frecuencia de convulsiones motoras mayores, una medida de eficacia clínicamente relevante para esta población con opciones de tratamiento limitadas.

En cuanto a la eficacia, el estudio pivotal 1042-CDD-3001 demostró una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de convulsiones motoras mayores con ganaxolona en comparación con placebo. Esta eficacia, medida por el porcentaje de cambio en la frecuencia de convulsiones, se considera clínicamente relevante en pacientes con déficit CDKL5, una población con opciones de tratamiento muy limitadas. La consistencia de estos resultados se observó también en varios subgrupos preespecificados, incluyendo el uso concomitante de medicamentos como valproato y clobazam, edad, género y región geográfica, lo que sugiere una amplia aplicabilidad de la eficacia de ganaxolona.

Respecto a la seguridad, el perfil de ganaxolona fue manejable, con eventos adversos como somnolencia y sedación que, si bien fueron frecuentes, se gestionaron principalmente durante la fase de titulación. El porcentaje de eventos adversos (AEs) alto es esperable dada la población de pacientes con epilepsia resistente. Los eventos adversos más frecuentes en el estudio pivotal fueron la somnolencia, las convulsiones y la sedación, siendo la mayoría leves a moderados. Los eventos adversos graves (SAEs) ocurrieron en el 12% de los pacientes tratados con ganaxolona, siendo las convulsiones y las infecciones respiratorias los SAEs más comunes. Si bien estos eventos fueron relevantes, no se observaron nuevos problemas de seguridad o riesgos inesperados, y el perfil de seguridad parece manejable con modificaciones de dosis y monitorización adecuada. Además, la asociación entre el tratamiento con ganaxolona y la causa de muerte en la mayoría de los pacientes es poco probable.

La aparición de eventos adversos fue más común en pacientes tratados con ganaxolona junto con valproato. En cambio, el uso concomitante de otros anticonvulsivos como clobazam y levetiracetam no mostró una incidencia significativa de

eventos adversos adicionales. Sin embargo, estos resultados sugieren que la combinación con valproato debe considerarse con precaución, y que resulta importante la monitorización cercana de los pacientes.

El diseño del estudio 1042-CDD-3001 cumple con los estándares para este tipo de ensayos al ser doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. La elección de variables como la reducción en la frecuencia de convulsiones motoras mayores es adecuada para medir el impacto del tratamiento en la población objetivo. Si bien la variable principal del estudio es una medida directa del efecto del tratamiento, otras variables secundarias, como la Escala de Impresión Clínica Global de Mejora (CGI-I), dependen de la percepción de los cuidadores y clínicos, lo que introduce un componente subjetivo en la evaluación de la mejoría. La ausencia de variables objetivas adicionales, como la calidad de vida, la capacidad funcional o el desarrollo neurológico, puede limitar la interpretación del verdadero beneficio clínico del fármaco.

El tamaño reducido de la muestra, inherente a la naturaleza rara de la enfermedad, limita la capacidad de generalizar los resultados a toda la población con CDKL5, en especial para pacientes que no se encuentran dentro del rango de edad estudiado (2-17 años). Además, aunque la duración de la fase de mantenimiento del estudio fue relativamente corta (13 semanas), los resultados del estudio de extensión abierta indican una eficacia sostenida de ganaxolona en la reducción de convulsiones durante al menos 2 años de tratamiento junto con un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, no hay datos suficientes sobre la seguridad a largo plazo de ganaxolona, particularmente en relación con el desarrollo, maduración sexual y crecimiento de los pacientes pediátricos. En esta línea, la recopilación de datos adicionales provenientes del uso en la vida real y estudios de seguimiento ayudarían a evaluar la consistencia de la eficacia y seguridad de ganaxolona en diferentes contextos clínicos, y periodos de tratamiento más prolongados.

Las interrupciones y discontinuaciones relacionadas con eventos adversos fueron limitadas y similares a las observadas en el grupo placebo, lo que indica que, aunque algunos pacientes pueden experimentar eventos adversos significativos, la mayoría de los pacientes pueden continuar con el tratamiento.

Las opciones de tratamiento actuales para el manejo de las convulsiones en pacientes con déficit de CDKL5 incluyen otros antiepilépticos como valproato, carbamazepina, clobazam y vigabatrina, así como cannabidiol altamente purificado, que se usan como tratamientos concomitantes pero que no tienen evidencia específica de eficacia en esta patología. La dieta cetogénica y la estimulación del nervio vago son otras opciones terapéuticas, aunque con eficacia limitada a largo plazo.

El metabolismo de ganaxolona junto con su elevada unión a proteínas plasmáticas, requiere atención a las interacciones farmacológicas, especialmente con inhibidores de la UGT como el valproato o inductores de CYP3A4 como la carbamazepina. Además, la dieta cetogénica podría modificar los niveles de albúmina y la fracción libre activa del fármaco, lo que hace necesaria la monitorización clínica para ajustes de dosis.

La falta de datos comparativos directos con otras opciones de tratamiento es una limitación significativa, ya que impide una comparación cuantitativa de la eficacia y seguridad de ganaxolona frente a otros tratamientos disponibles. La evidencia disponible se limita a estudios con placebo como comparador, por lo que el posicionamiento de ganaxolona se basa principalmente en su perfil de eficacia y seguridad en esta población específica.

Ganaxolona aborda una necesidad médica no cubierta, dado el carácter refractario de las convulsiones asociadas al déficit de CDKL5 y la limitada eficacia de los tratamientos disponibles. Su potencial para mejorar el control de convulsiones representa un avance clínico significativo, con beneficios que pueden impactar positivamente la calidad de vida de los pacientes y reducir la carga para el sistema de salud. Aunque aún existen ciertas incertidumbres respecto a la generalización de los resultados, se espera que futuros estudios y datos de uso a largo plazo aporten mayor claridad sobre su beneficio clínico.

Conclusión

Ztalmy® (ganaxolona) es el primer medicamento que ha sido autorizado específicamente como tratamiento adyuvante para las crisis epilépticas asociadas al trastorno por déficit de quinasa dependiente de ciclina 5 (CDKL5) en pacientes de 2 a 17 años. Los estudios clínicos realizados, principalmente el ensayo clínico de fase 3 controlado con placebo, han demostrado que ganaxolona reduce de manera significativa la frecuencia de las convulsiones motoras mayores en esta población pediátrica, con un perfil de seguridad manejable y tolerable. Los eventos adversos más frecuentes, como la somnolencia y la sedación, fueron en su mayoría leves a moderados, y pudieron ser controlados con ajustes de dosis.

No se dispone de estudios comparativos directos o indirectos que permitan establecer la superioridad o inferioridad de ganaxolona frente a otras opciones terapéuticas. Por lo tanto, su posicionamiento se basa en el perfil de eficacia y seguridad demostrado en los ensayos clínicos, y en la ausencia de tratamientos aprobados específicamente para el manejo de las crisis epilépticas en el contexto de CDKL5.

En resumen, ganaxolona es la única opción terapéutica para el tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas al trastorno por déficit de CDKL5, y aporta un beneficio clínicamente relevante frente a los regímenes antiepilépticos utilizados en práctica clínica habitual. Su uso se considera adecuado en pacientes de 2 a 17 años, con una perspectiva positiva para mejorar el manejo clínico de esta enfermedad rara.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular. Los Laboratorios Titulares de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Sociedad Española de Epilepsia (SEEP), la Asociación Española de Pediatría (AEPED), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación Española de Epilepsia (FEDE), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales de las principales opciones de tratamiento para el trastorno por déficit de CDKL5.

Fármaco	Ganaxolona	Valproato sódico (16)	Carbamazepina (17)	Clobazam (18)	Vigabatrina (19)	Cannabidiol altamente purificado (CBD) (20)
Presentación	ZTALMY 50 mg/ml suspensión oral	Depakine 200 mg y 500 mg comprimidos gastroresistentes Depakine 200 mg/ml solución oral	Tegretol 200 mg y 400 mg comprimidos Carbamazepina NORMON 200 mg y 400 mg	Noiafren 10 mg comprimidos Noiafren 20 mg comprimidos	Sabrillex 500 mg comprimidos recubiertos con película Sabrillex 500 mg granulado para solución oral	Epidyolex 100 mg/ml solución oral
Posología	Pacientes ≤ 28 kg: Dosis máxima de 63 mg/kg/día en tres dosis (cada 8 horas). Pacientes > 28 kg: Dosis máxima de 1,800 mg/día en tres dosis (cada 8 horas).	Lactantes y niños (28 días a 11 años): 30 mg/kg. Adolescentes (≥12 años) y adultos (≥18 años): 20-30 mg/kg.	Niños < 4 años: 20-60 mg/día, incrementando 20-60 mg cada dos días. Niños > 4 años: Inicio con 100 mg/día, aumentando 100 mg semanalmente.	Niños > 6 años: Dosis inicial de 5 mg/día; mantenimiento de 0,3-1,0 mg/kg/día. No se recomienda dosis en niños < 6 años por falta de formulación adecuada.	Epilepsia parcial resistente: Inicio de 40 mg/kg/día en neonatos, niños y adolescentes. Espasmos infantiles (síndrome de West): Inicio con 50 mg/kg/día, ajustable hasta 150 mg/kg/día si se tolera bien.	Inicio de 2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día); después de una semana, aumentar a 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). Puede incrementarse en 5 mg/kg/día semanalmente hasta un máximo de 20 mg/kg/día.

Fármaco	Ganaxolona	Valproato sódico (16)	Carbamazepina (17)	Clobazam (18)	Vigabatrina (19)	Cannabidiol altamente purificado (CBD) (20)
Mecanismo de acción	Modulador alostérico de GABAA.	Aumento de la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA.	Bloqueante de los canales de sodio uso- y voltaje-dependientes.	Benzodiazepina, agonista de GABAA.	Inhibidor irreversible de la GABA transaminasa.	Mecanismo exacto no conocido. Modulación del calcio intracelular a través de los receptores GPR55 y TRPV1, además de la modulación de las señales mediadas por adenosinas a través del transportador ENT-1.
Indicación	Tratamiento adyuvante de las crisis epilépticas asociadas al trastorno por déficit de quinasa dependiente de ciclina 5 (CDKL5) en pacientes de 2 a 17 años de edad. Se puede continuar en pacientes a partir de 18 años de edad.	Epilepsias generalizadas o parciales. Formas mixtas y epilepsias generalizadas secundarias (West y Lennox-Gastaut).	Crisis epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple (con o sin pérdida de conciencia) con o sin generalización secundaria. Crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas. Epilepsias con crisis epilépticas mixtas.	Como tratamiento coadyuvante de la epilepsia, en adultos y niños mayores de 6 años, especialmente las formas parciales, con o sin generalización secundaria, que no son controladas completamente por el tratamiento convencional.	En combinación con otros medicamentos antiepilépticos, en el tratamiento de los pacientes con epilepsia parcial resistente, con o sin generalización secundaria. En monoterapia, en el tratamiento de los espasmos infantiles (síndrome de West).	Tratamiento complementario de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el síndrome de Dravet (SD) en combinación con clobazam, y de las crisis asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes a partir de los 2 años de edad.

Fármaco	Ganaxolona	Valproato sódico (16)	Carbamazepina (17)	Clobazam (18)	Vigabatrina (19)	Cannabidiol altamente purificado (CBD) (20)
Efectos adversos	Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos en pacientes con déficit de CDKL5 son la somnolencia (29,4 %) y la piroxia (23,5 %).	Reacciones adversas frecuentes incluyen molestias gastrointestinales (dolor, náuseas, diarrea) al inicio del tratamiento. Puede causar aumento de peso y, en casos graves, daño hepático, especialmente en niños con dosis altas o combinadas con otros antiepilépticos.	Reacciones graves pueden afectar sangre, piel, hígado y sistema cardiovascular. Al inicio, pueden ocurrir efectos en el SNC (vértigo, cefalea, ataxia, somnolencia, fatiga, diplopía), trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos) y reacciones alérgicas cutáneas.	Efectos adversos comunes incluyen disminución del apetito, irritabilidad, agresión, somnolencia, sedación, mareo, cefalea, temblor, ataxia, boca seca, náuseas, estreñimiento y fatiga.	Frecuencia elevada de eventos adversos. Defectos de los campos visuales hasta en una tercera parte de los pacientes. En niños, la excitación o agitación es frecuente.	Las reacciones adversas habituales son somnolencia, disminución del apetito, diarrea, fiebre, vómitos y cansancio. Los motivos más comunes de interrupción del tratamiento fueron el aumento de transaminasas, somnolencia y disminución del apetito.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.	Hipersensibilidad a valproato sódico o a alguno de los excipientes, embarazo, mujeres en edad fértil, hepatitis aguda o crónica, antecedentes personales o familiares de hepatitis grave, porfiria hepática, hepatopatía previa o actual, trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados o del ciclo de la urea, deficiencia sistémica primaria de carnitina sin corregir y trastornos mitocondriales por mutaciones en el gen POLG	Hipersensibilidad a carbamazepina, a medicamentos estructuralmente relacionados o a alguno de los excipientes. Bloqueo auriculoventricular. Antecedentes de depresión de la médula ósea. Antecedentes de porfirias hepáticas (p. ej. porfiria aguda intermitente, porfiria variegada, porfiria cutánea tardía). No se recomienda administrar carbamazepina en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).	Hipersensibilidad a clobazam, a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes. Miastenia gravis. Insuficiencia respiratoria grave. Síndrome de apnea durante el sueño. Deterioro de la función hepática grave. En mujeres durante la lactancia. Glaucoma de ángulo cerrado.	Hipersensibilidad a la vigabatrina o a alguno de los excipientes.	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Fármaco	Ganaxolona	Valproato sódico (16)	Carbamazepina (17)	Clobazam (18)	Vigabatrina (19)	Cannabidiol altamente purificado (CBD) (20)
Otras características diferenciales	<p><u>Recomendaciones de Consenso Internacional en déficit de CDKL5:</u> Buena eficacia en reducción de crisis motoras mayores.</p> <p><u>Aprobación regulatoria específica:</u> Indicado para el déficit de CDKL5.</p>	<p><u>Recomendaciones de Consenso Internacional en déficit de CDKL5:</u> Baja tasa de respuesta, útil en algunos casos.</p> <p><u>Aprobación regulatoria específica:</u> Indicado para otras formas de epilepsia, sin aprobación específica para CDKL5.</p>	<p><u>Recomendaciones de Consenso Internacional en déficit de CDKL5:</u> Recomendable en epilepsia de inicio temprano con actividad epileptiforme focal.</p> <p><u>Aprobación regulatoria específica:</u> Indicado para otras formas de epilepsia, sin aprobación específica para CDKL5.</p>	<p><u>Recomendaciones de Consenso Internacional en déficit de CDKL5:</u> Eficacia variable y pérdida de efecto.</p> <p><u>Aprobación regulatoria específica:</u> Indicado para otras formas de epilepsia, sin aprobación específica para CDKL5..</p>	<p><u>Recomendaciones de Consenso Internacional en déficit de CDKL5:</u> Eficacia inicial, con pérdida a lo largo del tiempo.</p> <p><u>Aprobación regulatoria específica:</u> Indicado para otras formas de epilepsia, sin aprobación específica para sCDKL5.</p>	<p><u>Recomendaciones de Consenso Internacional en déficit de CDKL5:</u> Beneficio variable en reducción de crisis.</p> <p><u>Aprobación regulatoria específica:</u> Indicado para otras formas de epilepsia, sin aprobación específica para CDKL5.</p>

Figura A1. Flujo de participantes (Estudio 1042-CDD-3001).

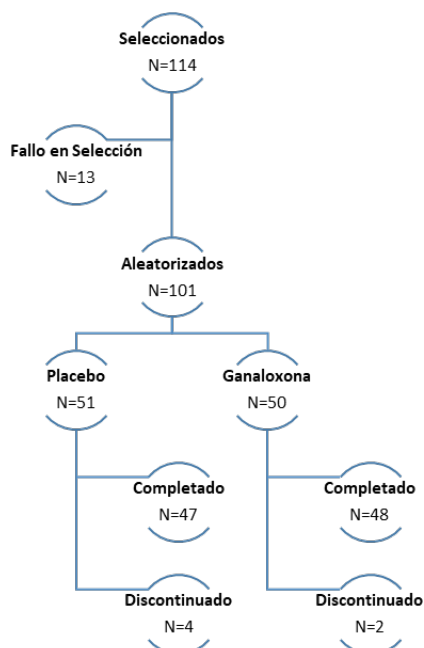


Tabla A2. Resumen de los Resultados de Eficacia – Fase de Mantenimiento de 13 Semanas, Población por Intención de Tratar (Estudio 1042-CDD-3001)

Variable	Placebo	Ganaxolona
Frecuencia de crisis durante 28 días para los tipos principales de crisis, N.	51	49
Basal		
Media (SD)	103,94 (172,983)	115,32 (138,380)
Mediana (Q1, Q3)	49,17 (18,67, 120,00)	54,00 (31,33, 147,33)
13 semanas de mantenimiento, cambio porcentual.		
Media (SD)	70,19 (312,441)	-12,18 (78,345)
Mediana (Q1, Q3)	-6,49 (-26,77, 38,46)	-29,39 (-65,78, 1,30)
Estimación de Hodges-Lehmann para el desplazamiento de la mediana (IC del 95%)		-29,08 (-51,17, -8,41)
Valor p de la prueba de Wilcoxon.		0,0097
Tasa de respuesta*, N	50	49
n (%)	6 (12,0)	15 (30,6)
Diferencia (IC del 95%)		18,6 (2,0, 34,9)
Valor p		0,0283

* Respuesta se define como al menos una reducción del 50% desde el inicio en la frecuencia de crisis primarias durante 28 días. El valor p se basa en la prueba exacta de Fisher.

Nota: Los recuentos de crisis se basan en la suma de crisis individuales, crisis cuantificables y grupos de crisis no cuantificables.

Tabla A3: Resumen de eventos adversos emergentes del tratamiento relacionados con el fármaco en estudio ($\geq 3\%$ en cualquiera de los grupos de tratamiento) (Estudio 1042-CDD-3001, Fase doble ciego de 17 semanas, Población de seguridad).

Categoría de sistema de Órganos	Placebo (N=51)		Ganaxolona (N=50)	
	Sujetos n(%)	Eventos n	Sujetos n(%)	Eventos n
Cualquier evento adverso emergente del tratamiento (TEAE) relacionado con el fármaco en estudio*	22 (43,1)	60	35 (70,0)	79
Alteraciones del Sistema Nervioso				
Somnolencia	3 (5,9)	3	17 (34,0)	19
Crisis epilépticas	4 (7,8)	7	5 (10,00)	4
Sedación	2 (3,9)	2	3 (6,0)	3
Hipersomnia	0	0	2 (4,0)	2
Letargia	2 (3,9)	2	2 (4,0)	2
Hiperalgesia	2 (3,9)	2	0	0
Alteraciones gastrointestinales				
Estreñimiento	0	0	3 (6,0)	3
Hipersecreción salivar	1 (2,0)	1	3 (6,0)	3
Vómitos	2 (3,9)	3	2 (4,0)	2
Alteraciones psiquiátricas				
Insomnio	2 (3,9)	3	2 (4,0)	2
Irritabilidad	2 (3,9)	2	2 (4,0)	2
Alteraciones generales y en el punto de administración				
Alteración de la marcha	1 (2,0)	1	2 (4,0)	2

*Nota: Si un sujeto experimentó más de un evento adverso en una categoría, el sujeto fue contado solo una vez en esa categoría.

*Evento adverso emergente del tratamiento (TEAE): evento ocurrido el día de la primera dosis del estudio o después e este, y, para los sujetos que ingresaron a la fase de extensión abierta, antes del primer día de dosis de dicha fase.

Referencias

- 1 Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Greife M, Hoffmann K, Moser B, Raynaud M, Sperner J, Fryns JP, Schwinger E, Gécz J, Ropers HH, Kalscheuer VM. Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet.* 2004 Dec;75(6):1149-54. doi: 10.1086/426460. PMID: 15499549; PMCID: PMC1182152.
- 2 Fehr S, Wilson M, Downs J, Williams S, Murgia A, Sartori S, Vecchi M, Ho G, Polli R, Psoni S, Bao X, de Klerk N, Leonard H, Christodoulou J. The CDKL5 disorder is an independent clinical entity associated with early-onset encephalopathy. *Eur J Hum Genet.* 2013 Mar;21(3):266-73. doi: 10.1038/ejhg.2012.156. Epub 2012 Aug 8. PMID: 22872100; PMCID: PMC3573195.
- 3 Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, McLellan A, O'Regan M, MacLeod S, Jollands A, Joss S, Kirkpatrick M, Bruncklaus A, Pilz DT, Shetty J, Dorris L, Abu-Arafeh I, Andrew J, Brink P, Callaghan M, Cruden J, Diver LA, Findlay C, Gardiner S, Grattan R, Lang B, MacDonnell J, McKnight J, Morrison CA, Nairn L, Slean MM, Stephen E, Webb A, Vincent A, Wilson M. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain.* 2019 Aug 1;142(8):2303-2318. doi: 10.1093/brain/awz195. PMID: 31302675; PMCID: PMC6658850.
- 4 Jakimiec M, Paprocka J, Śmigiel R. CDKL5 Deficiency Disorder-A Complex Epileptic Encephalopathy. *Brain Sci.* 2020 Feb 17;10(2):107. doi: 10.3390/brainsci10020107. PMID: 32079229; PMCID: PMC7071516.
- 5 Arican P, Gencpinar P, Olgac Dundar N. A new cause of developmental and epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep: CDKL5 disorder. *Neurocase.* 2019 Feb-Apr;25(1-2):59-61. doi: 10.1080/13554794.2019.1612923. Epub 2019 May 3. PMID: 31046567.
- 6 Leonard H, Downs J, Benke TA, Swanson L, Olson H, Demarest S. CDKL5 deficiency disorder: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2022 Jun;21(6):563-576. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00035-7. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35483386; PMCID: PMC9788833.
- 7 Kilstrup-Nielsen C, Rusconi L, La Montanara P, Ciceri D, Bergo A, Bedogni F, Landsberger N. What we know and would like to know about CDKL5 and its involvement in epileptic encephalopathy. *Neural Plast.* 2012;2012:728267. doi: 10.1155/2012/728267. Epub 2012 Jun 17. PMID: 22779007; PMCID: PMC3385648.
- 8 Bahi-Buisson N, Kaminska A, Boddaert N, Rio M, Afenjar A, Gérard M, Giuliano F, Motte J, Héron D, Morel MA, Plouin P, Richelme C, des Portes V, Dulac O, Philippe C, Chiron C, Nabbout R, Bienvenu T. The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations. *Epilepsia.* 2008 Jun;49(6):1027-37. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01520.x. Epub 2008 Feb 7. PMID: 18266744.
- 9 Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmschurst JM, Specchio N, Riney K, Pressler R, Auvin S, Samia P, Hirsch E, Galicchio S, Triki C, Snead OC, Wiebe S, Cross JH, Tinuper P, Scheffer IE, Perucca E, Moshé SL, Nabbout R. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022 Jun;63(6):1349-1397. doi: 10.1111/epi.17239. Epub 2022 May 3. PMID: 35503712.
- 10 Müller A, Helbig I, Jansen C, Bast T, Guerrini R, Jähn J, Muhle H, Auvin S, Korenke GC, Philip S, Keimer R, Striano P, Wolf NI, Püst B, Thiels Ch, Fogarasi A, Waltz S, Kurlemann G, Kovacevic-Preradovic T, Ceulemans B, Schmitt B, Philippi H, Tarquinio D, Buerki S, von Stülpnagel C, Kluger G. Retrospective evaluation of low long-term efficacy of antiepileptic drugs and ketogenic diet in 39 patients with CDKL5-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016 Jan;20(1):147-51. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.09.001. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26387070.
- 11 Amin S, Monaghan M, Aledo-Serrano A, Bahi-Buisson N, Chin RF, Clarke AJ, Cross JH, Demarest S, Devinsky O, Downs J, Pestana Knight EM, Olson H, Partridge CA, Stuart G, Trivisano M, Zuberi S, Benke TA. International Consensus Recommendations for the Assessment and Management of Individuals With CDKL5 Deficiency Disorder. *Front Neurol.* 2022 Jun 20;13:874695. doi: 10.3389/fneur.2022.874695. PMID: 35795799; PMCID: PMC9251467.
- 12 Lim Z, Wong K, Olson HE, Bergin AM, Downs J, Leonard H. Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in CDKL5 disorder: Experience of >100 patients. *Epilepsia.* 2017 Aug;58(8):1415-1422. doi: 10.1111/epi.13813. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605011. Lim Z, Wong K, Olson HE, Bergin AM, Downs J, Leonard H. Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in CDKL5 disorder: Experience of >100 patients. *Epilepsia.* 2017 Aug;58(8):1415-1422. doi: 10.1111/epi.13813. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605011.
- 13 Ficha Técnica de Ztalmy 50 mg/ml suspensión oral. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1231743001/FT_1231743001.pdf
- 14 Knight EMP, Amin S, Bahi-Buisson N, Benke TA, Cross JH, Demarest ST, Olson HE, Specchio N, Fleming TR, Aimetti AA, Gasior M, Devinsky O; Marigold Trial Group. Safety and efficacy of ganaxolone in patients with CDKL5 deficiency disorder: results from the double-blind phase of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2022 May;21(5):417-427. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00077-1. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2022 Jul;21(7):e7. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00230-7. PMID: 35429480.



15 Olson HE, Amin S, Bahi-Buisson N, Devinsky O, Marsh ED, Pestana-Knight E, Rajaraman RR, Aimetti AA, Rybak E, Kong F, Miller I, Hulihan J, Demarest S. Long-term treatment with ganaxolone for seizures associated with cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder: Two-year open-label extension follow-up. *Epilepsia*. 2024 Jan;65(1):37-45. doi: 10.1111/epi.17826. Epub 2023 Nov 29. PMID: 37950390.

16 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica de Depakine 500 mg Comprimidos Gastrorresistentes. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60350/FichaTecnica_60350.html

17 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica de Carbamazepina Normon 200 mg Comprimidos EFG. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62620/FT_62620.html#4.1

18 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica de Noiafren 10 mg Comprimidos. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/56993/FichaTecnica_56993.html

19 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica de Sabrillex 500 mg comprimidos. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/59361/FT_59361.html.pdf

20 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Ficha Técnica de Epidyolex 100 mg/ml Solución Oral. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191389001/FT_1191389001.html