

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 110-2023/V1/21032023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Cannabidiol (Epidyolex®) en el tratamiento coadyuvante de las crisis epilépticas asociadas al Complejo de Esclerosis Tuberosa

Fecha de publicación: 21/03/2023

INTRODUCCIÓN

El Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) es un trastorno genético autosómico dominante, originado por mutaciones en los genes TSC1 o TSC2, que codifican las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente. Estas proteínas forman un complejo modulador de la vía mTor, que desempeña una función relevante en la regulación del crecimiento celular (1,2).

El desarrollo de tumores benignos se produce en múltiples órganos. Se observa con más frecuencia en la piel, el cerebro, los ojos, los riñones, el corazón y los pulmones (1,3). Las presentaciones clínicas más características son crisis epilépticas y alteraciones pigmentarias e hiperproliferativas de la piel (4,5). Se producen alteraciones neurológicas (túberes corticales, nódulos subependimarios y astrocitomas subependimarios de células gigantes) y sistémicas (rabdomiomas cardíacos, angiomiolipomas renales y linfangioleiomiomatosis pulmonar, entre otros) (4,6).

Existe gran variabilidad en cuanto al comienzo de las manifestaciones asociadas a CET, la afectación de diferentes órganos y la gravedad. La aparición de manifestaciones relacionadas con el CET pueden producirse desde el nacimiento hasta la edad adulta. Las crisis epilépticas aparecen en la mayoría de los casos en el primer año de vida, como espasmos epilépticos. Alrededor del 10-20% de los pacientes con CET, desarrollan astrocitomas subependimarios que pueden crecer ocasionando hidrocefalia, ceguera y, rara vez, la muerte. La linfangioleiomiomatosis se relaciona con una pérdida progresiva de la función pulmonar y reducción de la tolerancia al ejercicio físico, pudiendo ser mortal. La presencia de enfermedad renal puede reducir la esperanza de vida de los pacientes con CET (1,4,5).

Las crisis epilépticas afectan a más del 70% de los pacientes con CET y generalmente son refractarias al tratamiento. Las más frecuentes son las crisis focales motoras, que pueden coexistir con los espasmos epilépticos. También pueden aparecer crisis generalizadas, atónicas o mioclónicas (4,7).

La epilepsia constituye una de las mayores fuentes de morbilidad en los pacientes con CET, especialmente en niños. Las crisis epilépticas recurrentes con frecuencia producen discapacidad intelectual y afectan al desarrollo ocasionando un aumento en el riesgo de lesiones y

mortalidad (7). La muerte súbita inesperada en la epilepsia (SUDEP) fue una de las causas más frecuentes de muerte en un estudio realizado en pacientes con CET (8).

El diagnóstico del CET se basa en las manifestaciones clínicas y en la realización de estudios moleculares, siguiendo los criterios consensuados internacionalmente. Se puede detectar una variante patogénica en TSC1 o TSC2 en el 85% de los pacientes con CET (4,5).

Respecto a la tasa de incidencia, se estima que se sitúa entre 1 por cada 10.000 y 1 por cada 5.000 nacimientos vivos (4,5). Sin embargo, existe variabilidad en los datos obtenidos en diferentes estudios. En uno, desarrollado en Alemania, la situaban entre 1 por cada 6.700-13.500 nacimientos, mientras que en otro realizado en Reino Unido fue 1 por cada 5.800 nacimientos (5,9). La prevalencia podría estar subestimada, se calcula que en la Unión Europea (UE) se encuentra entre 1 por cada 10.000 y 1 por cada 20.000- 25.000 habitantes (10), por lo que se considera una enfermedad rara.

El Informe sobre Enfermedades Raras en España estimó la prevalencia puntual del CET en el período 2010-2018 en 12 Comunidades Autónomas. La menor prevalencia se evidenció en la Rioja, 0,128 por cada 10.000 habitantes, y la mayor prevalencia en Navarra con 0,677 por cada 10.000 habitantes. Fue ligeramente superior el número de casos de CET diagnosticados en mujeres (51,8%) respecto al de los hombres (48,2%) (11).

El objetivo del tratamiento de las crisis epilépticas asociadas a CET es reducir su frecuencia. Su control en niños con CET es una prioridad, debido a que la epilepsia refractaria se asocia con un pronóstico cognitivo desfavorable (5,12).

Las crisis epilépticas asociadas a CET pueden ser tratadas con varios fármacos antiepilépticos (FAE), entre los que se encuentran ácido valproico, vigabatrina, corticotropina (ACTH) o esteroides, lamotrigina, levetiracetam, carbamazepina y clobazam. Se recomienda como tratamiento de primera línea el uso de vigabatrina para el tratamiento de los espasmos infantiles. En caso de que se desarrolle hipsarritmia persistente y/o de los espasmos clínicos a pesar de tratamiento con vigabatrina a altas dosis (200 mg/Kg/día), se puede administrar como tratamiento de segunda línea corticotropina o prednisolona (5,6,13).

En una proporción significativa de pacientes las crisis son resistentes al tratamiento con estos medicamentos. Los

pacientes generalmente reciben entre 3 y 5 fármacos antiepilépticos. A pesar de ello, con frecuencia no se consiguen controlar las crisis y se producen numerosos efectos adversos (13-15).

Everólimus está autorizado específicamente para el tratamiento adyuvante de pacientes a partir de dos años con crisis epilépticas de inicio parcial refractaria, con o sin generalización secundaria, asociadas con CET (16).

Los tratamientos no farmacológicos para pacientes con CET y epilepsia refractaria incluyen la dieta cetogénica y la cirugía. La estimulación del nervio vago puede ser una alternativa, cuando la cirugía no es eficaz o si no está indicada (5,12).

El CET se asocia a un riesgo elevado de desarrollar epilepsia refractaria a fármacos (6). Por lo tanto existe una necesidad terapéutica de disponer de nuevos medicamentos que sean seguros y permitan un adecuado control de las crisis asociadas a CET.

CANNABIDIOL (EPIDYOLEX®) (14,17)

Cannabidiol, CBD, (Epidyolex®) ha sido autorizado como tratamiento complementario para las crisis epilépticas asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa (CET), en pacientes a partir de los 2 años de edad. Cannabidiol ha sido designado como medicamento huérfano (19).

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 cannabidiol 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.

La dosis inicial recomendada de cannabidiol es de 2,5 mg/kg administrada dos veces al día (5 mg/kg/día) durante una 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 de cada persona, la dosis puede seguir aumentándose en 2,5 mg/kg semanales administrados dos veces al día (5 mg/kg/día) hasta alcanzar una dosis recomendada máxima de 12,5 mg/kg dos veces al día (25 mg/kg/día).

Los aumentos de dosis superiores a los 10 mg/kg/día, hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 25 mg/kg/día, deben realizarse teniendo en cuenta el riesgo y el beneficio que suponen para cada persona y bajo supervisión médica.

Cannabidiol también está indicado como tratamiento complementario de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el síndrome de Dravet (SD) en combinación con clobazam, para pacientes a partir de los 2 años de edad. La dosis inicial recomendada de cannabidiol para el tratamiento de SLG y SD es 2,5 mg/kg administrado

dos veces al día (5 mg/kg/día) durante una semana. Después de una semana, la dosis debe aumentarse a una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). La dosis puede incrementarse en 2,5 mg/kg semanales administrados dos veces al día (5 mg/kg/día) hasta alcanzar una dosis recomendada máxima de 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día).

Si fuese necesario interrumpir el tratamiento con cannabidiol, se recomienda reducir la dosis de forma gradual, en intervalos del 10% al día durante 10 días, siempre a juicio médico valorando riesgo-beneficio.

Farmacología

El cannabidiol es un cannabinoide no psicoactivo con propiedades anticonvulsivantes. Su acción farmacológica se ha atribuido a la reducción de la hiperexcitabilidad neuronal mediante modulación del calcio intracelular y a la inhibición de la recaptación celular de adenosina. Por tanto, no ejerce su efecto antiepiléptico mediante la interacción con los receptores del cannabinoide (CB1 y CB2).

Eficacia

El programa de desarrollo clínico del cannabidiol consistió en un ensayo doble ciego, aleatorizado, de fase III (GWEP1521), que analizó la eficacia y seguridad de cannabidiol como terapia complementaria en pacientes con CET que experimentaron un inadecuado control de las crisis epilépticas. Este estudio pivotal fue controlado con placebo y se analizaron las dosis de 25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día.

La selección de la dosis para fase III se basó en la experiencia clínica obtenida. Cuando comenzaron los cinco ensayos clínicos para las indicaciones de SLG, SD y CET, ya se habían administrado dosis de hasta 50 mg/kg/día en la práctica clínica, a través del Programa de Acceso Expandido y Uso Compasivo en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento en EE.UU. y Australia. Por este motivo no se desarrollaron estudios de dosis respuesta.

El diseño del estudio pivotal consistió en un período basal de 4 semanas seguido de un período de tratamiento de 16 semanas, que incluyó una etapa de aumento de la dosis durante 4 semanas y una fase de mantenimiento de 12 semanas.

Los pacientes que completaron la fase de doble ciego pudieron ser incluidos en un estudio de extensión abierto tras un periodo de transición de 2 semanas en el que todos los pacientes pasaron a recibir una dosis de 25 mg/kg/día de cannabidiol. En caso de que fuera necesario para conseguir un mejor control de las crisis epilépticas, la dosis pudo aumentarse hasta los 50 mg/kg/día de cannabidiol. En los pacientes que no formaron parte del estudio de extensión y en los que se retiraron antes de terminar el ensayo se redujo la dosis gradualmente durante 10 días (10% cada día).

Los pacientes que se incluyeron en el ensayo GWEP1521, debían tener entre 1 a 65 años y un diagnóstico clínico de CET. Se requería la existencia de un historial clínico de epilepsia bien documentada que no hubiera sido adecuadamente controlada por los FAE actuales y haber experimentado al menos 8 crisis durante el período de referencia de 4 semanas, con al menos 1 crisis en al menos 3 de las 4 semanas. Las crisis asociadas con CET fueron: crisis focales motoras sin alteración de la consciencia (focales motoras de tipo 1); crisis focales con alteración de la consciencia (focales de tipo 2); crisis focales que evolucionaron a crisis epilépticas generalizadas bilaterales (focales tipo 3) y crisis generalizadas (tónico-clónicas, tónicas, clónicas o atónicas).

Para asegurar la identificación adecuada de las crisis, el tipo de crisis fue verificado por miembros del comité independiente de expertos del Consorcio de Estudio de la Epilepsia. Los pacientes fueron diagnosticados de conformidad con los criterios acordados en la Conferencia de Consenso Internacional para el diagnóstico del CET de 2012.

Los pacientes debían estar recibiendo 1 o más FAE a una dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la fase de cribado. Todos los medicamentos o intervenciones para la epilepsia (incluida la dieta cetogénica y cualquier dispositivo de neuroestimulación para la epilepsia) tenían que haberse mantenido estables durante 1 mes antes del período de reclutamiento.

Se excluyeron los pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de sustancias. También aquellos que consumieron cannabis con finalidad recreativa o medicinal, o medicamentos basados en cannabinoides sintéticos en los tres meses anteriores a la fase de cribado y los que no estuvieron dispuestos a abstenerse del consumo durante el ensayo. Asimismo, fueron excluidos aquellos pacientes que estaban siendo tratados con un inhibidor mTOR o que habían recibido tratamiento quirúrgico para la epilepsia en los 6 meses previos. No se incluyeron los pacientes con anomalías en el ECG, o en la función hepática.

Un total de 224 pacientes fueron aleatorizados en 4 grupos de tratamiento en una proporción 2:2:1:1: 25 mg/kg/día cannabidiol (n=75), 50 mg/kg/día cannabidiol (n=73), 25 mg/kg/día placebo (n=38), o 50 mg/kg/día placebo (n=38), respectivamente.

Las características demográficas fueron similares en los diferentes grupos de tratamiento. La distribución de población en los cuatro grupos de edad fue similar: 1-6 años (27,9%), 7-11 años (24,3%), 12-17 años (21,6%), 18-65 años (26,1%). La proporción de varones fue ligeramente superior (58,1%) que la de mujeres (41,9%) y la mayoría de los pacientes eran de origen caucásico (89,6%). La media del IMC (kg/m²) fue 20,21 (desviación estándar, DE, 5,8). La distribución de crisis durante el período basal de 28 días fue similar en los diferentes grupos de tratamiento, siendo las crisis focales de tipo 2 las más frecuentes, seguidas por las crisis focales motoras de tipo 1, las crisis focales de tipo 3 y las tónicas.

De los 224 pacientes aleatorizados para el tratamiento doble ciego, un total de 201 pacientes (89,7%) completaron el estudio y 199 pacientes fueron incluidos en la fase del estudio de extensión abierta. Hubo 73 pacientes que fueron tratados con cannabidiol durante un periodo de 12 a 24 meses y a 15 pacientes se les administró cannabidiol durante más de 24 meses.

La mediana de FAE que se administró previamente al estudio a los pacientes de todos los grupos de población fue 4 (rango 0-15). La mediana de FAE coadministrados durante el estudio fue 3 (rango 0-5). Los FAE administrados con más frecuencia (>25% de pacientes) fueron valproato (45%), vigabatrina (33%), levetiracetam (29%) y clobazam (27%). A todos los pacientes incluidos en el estudio excepto a uno, se les administró 1 o más FAE de forma concomitante. La mayoría de los FAE coadministrados fueron similares en todos los grupos de tratamiento. Sin embargo, menos pacientes en cada grupo tratado con cannabidiol recibieron clobazam en relación con el grupo placebo, y a más pacientes en cada grupo tratado con cannabidiol se les administró vigabatrina respecto al grupo placebo.

La variable principal del estudio fue el cambio en el número de crisis asociadas con CET durante el período de tratamiento (mantenimiento y aumento de dosis) comparado con el período basal.

Las variables secundarias del estudio que evaluaron el efecto de cannabidiol respecto al placebo, fueron las siguientes:

1. El número de pacientes considerados respondedores al tratamiento, definidos como aquellos que tuvieron una reducción $\geq 50\%$ en las crisis asociadas a CET.
2. El cambio en la puntuación de la escala de Impresión Global de Cambio del sujeto/del cuidador (IGC S/C).
3. El cambio en el número total de crisis epilépticas.

Resultados:

En relación a la variable principal, el porcentaje de reducción de las crisis asociadas a CET fue mayor en ambos grupos de tratamiento activo (25 y 50 mg/kg/día) en comparación con el grupo de placebo. Sin embargo, en base a la jerarquía del modelo, solo fue estadísticamente significativa (*treatment ratio* 0,699, IC95%: 0,567; 0,861; p=0,0009) la diferencia entre el grupo de cannabidiol de 25 mg/kg/día y el placebo. Los resultados de la variable principal sobre el cambio en las crisis asociadas a CET se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.

Cambio en las crisis asociadas a CET durante el período de tratamiento en comparación con el período basal (Análisis ITT)			
Variable estadística	25 mg/kg/día (N=75)	50 mg/kg/día (N=73)	Placebo (N=76)
Cambio porcentual desde la situación basal en la frecuencia de crisis asociadas a CET			

Mediana	-43,36	-36,55	-20,08
Q1, Q3	-67,8;-13,6	-67;-5,5	-47,1; 3,1
Análisis de Regresión Binomial Negativa de crisis asociadas a CET durante los periodos basales y de tratamiento			
% de reducción	48,6	47,5	26,5
IC 95%	40,4; 55,8	39,0; 54,8	14,9; 36,5

Varios análisis de sensibilidad mostraron un resultado consistente con el análisis primario, entre los que se incluyó el análisis por protocolo. Para el análisis primario, se asignó el peor resultado (el mayor número de crisis) a los datos que faltaban del periodo de tratamiento, cuando los pacientes estaban recibiendo tratamiento activo y se retiraron durante el periodo de tratamiento.

La variable secundaria relativa a la proporción de pacientes con una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis asociadas a CET durante el tratamiento respecto a la situación basal, fue numéricamente mayor en el grupo tratado con 25 mg/kg/día (36%) respecto al grupo placebo (22,4%), pero no alcanzó la significación estadística [OR=1,95, IC 95%: 0,95; 4,00, $p=0,0692$] y, por lo tanto, terminó la prueba jerárquica. En el grupo tratado con 50 mg/kg/día la proporción de pacientes con una reducción $\geq 50\%$ en las crisis epilépticas fue del 39,7%.

En el grupo tratado con 25 mg/kg/día de cannabidiol un 68,6% de los pacientes experimentaron una mejoría en la escala global de cambio de la IGC S/C, respecto al 39,5% en el grupo al que se le administró placebo. Además, se observó una mayor reducción en la frecuencia de crisis totales en el periodo de tratamiento respecto a la situación basal para el grupo de tratamiento 25 mg/kg/día (48,1%; (IC95%: 39,8; 55,3)) en relación con el grupo placebo (26,9%; (IC95%: 15,4; 36,8)) (ver tabla 2).

Tabla 2.

Cambio en las crisis epilépticas totales durante el período de tratamiento en comparación con la situación basal			
Variable estadística	25 mg/kg/día (N=75)	50 mg/kg/día (N=73)	Placebo (N=76)
Frecuencia de crisis totales (28 días) durante el periodo basal			
Mediana	56	70	56,48
Q1, Q3	22,6; 101,0	38,0; 130	27,5; 138,1
Frecuencia crisis totales (28 días) durante el período de tratamiento			
Mediana	32,96	32,25	44,03
Q1, Q3	9,0; 63,3	14,6; 91,3	18,3; 84,9
% de Reducción en la frecuencia de crisis durante el periodo de tratamiento en comparación con la etapa basal			
% de reducción	48,1	47,6	26,9
IC 95%	39,8; 55,3	39,3; 54,8	15,4; 36,8

La administración de cannabidiol 25 mg/Kg/día se relacionó con un mayor número de sujetos (16%) que experimentaron una reducción mayor igual al 75% en la frecuencia las crisis asociadas a CET durante el periodo de tratamiento en comparación con el grupo placebo (0%).

También se asoció el tratamiento con 25 mg/kg/día de cannabidiol a un aumento del número de días libres de crisis asociadas a CET durante el periodo de tratamiento de 2,82 días (IC95%: 0,87; 4,77; $p=0,0047$) por cada 28 días.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La elección de la variable principal no siguió completamente las recomendaciones de la guía de la EMA sobre "Investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la epilepsia" (18). Este documento establece que la variable principal debería ser el número de respondedores/no respondedores, definido como porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción predefinida en la frecuencia de las crisis epilépticas. De acuerdo con las directrices de la EMA, la otra variable que debía incluirse en el protocolo era el cambio en la frecuencia de crisis. La elección de la tasa de 50% de respondedores como variable secundaria en vez de ser la variable primaria fue respaldada por el Comité de Medicamentos Pediátricos (14).

La variable secundaria más relevante no apoyó totalmente la eficacia clínica del medicamento. En el análisis de respondedores la OR no alcanzó una disminución que fuera estadísticamente significativa [OR=1,95; IC95% (0,95; 4,00); $p=0,0692$]. El porcentaje de respondedores fue 36% en el grupo de 25 mg/kg/día y 22,4% en placebo. Si también se consideran no respondedores aquellos pacientes a los que se les administró medicación de rescate, entonces el 24% de los pacientes tratados con la dosis de 25 mg/kg/día respecto al 17,1% del grupo placebo fueron respondedores. De acuerdo con la Guía de la EMA sobre Multiplicidad en Ensayos Clínicos, cuando la variable principal demuestra ser estadísticamente significativa no es necesario que el resultado de respondedores sea estadísticamente significativo, pero la diferencia en la proporción de respondedores debería apoyar el hecho de que el medicamento en investigación induce un efecto clínicamente relevante (19). Un 16% de los pacientes tratados con 25 mg/kg/día de cannabidiol alcanzaron un nivel de respuesta $\geq 75\%$, mientras que ningún paciente alcanzó este nivel de reducción en el grupo placebo.

Los datos de eficacia fueron similares para las dosis de 25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día, aunque solo fue estadísticamente significativa la diferencia entre la dosis de cannabidiol 25 mg/kg/día y el placebo según la jerarquía del modelo. El perfil de seguridad y tolerabilidad en la dosis de 50 mg/kg/día fue peor, observándose una relación dosis dependiente en diferentes efectos adversos. Por lo tanto, la dosis aprobada fue la de 25 mg/kg/día.

En el estudio GWEP1521, al 22,7% de los pacientes del grupo de 25 mg/kg/día y 32,9% en el grupo placebo se les administró concomitantemente clobazam. El análisis de subgrupos realizado *post hoc* mostró efectos antiepilépticos adicionales de cannabidiol en presencia de clobazam.

En el subgrupo de pacientes tratados concomitantemente con clobazam, los pacientes que recibieron 25 mg/kg/día de cannabidiol mostraron una reducción del 61,1% en la frecuencia de las crisis asociadas a CET en relación a la situación basal, comparada con la reducción del 27,1% observada en el grupo placebo. Cannabidiol y clobazam mostraron, en relación a placebo y clobazam, una reducción del 46,6% (p nominal=0,0025) de las crisis asociadas a CET (IC95%: 20,0%; 64,4%).

En el subgrupo de pacientes a los que no se les administró concomitantemente clobazam, los pacientes tratados con 25 mg/kg/día de cannabidiol experimentaron una reducción del 44,4% de las crisis asociadas a CET comparada con la reducción del 26,2% del grupo placebo. Respecto al placebo, cannabidiol se asoció a una reducción del 24,7% (p nominal =0,0242) de las crisis asociadas a CET (IC 95%: 3,7%; 41,1%).

Los datos sobre el seguimiento de los pacientes tratados con cannabidiol que permitan la evaluación de su seguridad son limitados. Durante el ensayo clínico 75 pacientes tratados con 25 mg/kg/día tuvieron un seguimiento de 16 semanas. Sin embargo, durante la fase de extensión abierta y el programa de Acceso Expandido, 115 pacientes tuvieron una exposición que fue superior a 1 año. No obstante, debido a que el CET es una enfermedad con designación huérfana se considera que estos datos son suficientes.

Evaluaciones por otros organismos

Hasta el momento no se han realizado evaluaciones por parte de otros organismos sobre cannabidiol en el tratamiento de crisis epilépticas asociadas a CET.

Seguridad

Para la extensión de la indicación de crisis epilépticas asociadas a CET los datos de seguridad provienen del estudio pivotal realizado en estos pacientes, además de los 4 estudios desarrollados para las indicaciones de SLG y SD, así como los análisis intermedios de las fases de extensión de SLG y SD. Se proporcionó información adicional de 14 ensayos de fase I de farmacología y del Programa de Acceso Expandido y Uso Compasivo.

En el estudio GWEP1521 recibieron el medicamento 148 pacientes respecto a 76 pacientes a los que se les administró el tratamiento placebo. Posteriormente, 75 pacientes más recibieron cannabidiol cuando fueron incluidos en el período de extensión del estudio. Adicionalmente, 456 pacientes recibieron cannabidiol en los 4 ensayos pivotaes realizados para las indicaciones de SD (221) y SLG (235), así como 282 pacientes en los ensayos abiertos adicionales. El total de pacientes expuestos en el desarrollo clínico del medicamento fueron 1.505.

En el grupo tratado con 25 mg/kg/día, 52 pacientes (69,3%) refirieron efectos adversos asociados al tratamiento respecto a 40 pacientes (52,6%) a los que se les administró placebo. El 10,7% (8 pacientes) notificaron efectos

adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento en comparación con el 2,6% (2 pacientes) en el grupo placebo.

Los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento con 25 mg/kg/día en relación al grupo placebo incluyeron alteraciones gastrointestinales: diarrea (30,7% vs 25%), vómitos (17,3% vs 9,2%), estreñimiento (10,7% vs 7,9%); disminución del apetito (20,0% vs 11,8%); trastornos relativos al sistema nervioso como somnolencia (13,3% vs 9,2%); fiebre (18,7% vs 7,9%); alteraciones hepáticas (alanina aminotransferasa (ALT) 12,0% vs 0%, aspartato aminotransferasa (AST) 10,7% vs 0%, gamma-glutamyltransferasa (GGT) 16% vs 0%); y tos (10,7% vs 6,6%). Los efectos adversos graves fueron más frecuentes en el grupo cannabidiol respecto al grupo placebo (21,3% vs 2,6%).

Los pacientes tratados con 50 mg/kg/día notificaron con mayor frecuencia (100%) al menos un efecto adverso asociado al tratamiento respecto a los tratados con 25 mg/kg/día (93,3%). Los efectos adversos notificados en más de un 10% de los pacientes en la dosis de 50 mg/kg/día respecto a 25 mg/kg/día son: diarrea (56,2% vs 30,7%), disminución del apetito (23,3% vs 20%), somnolencia (26% vs 13,33%), vómitos (17,8% vs 17,3%), pirexia (16,4% vs 18,7%), alteraciones hepáticas (ALT 21,9% vs 12%, AST 19,2% vs 10,7%, GGT 13,7% vs 16%). La mayoría de los efectos mostraron tener una relación dosis dependiente.

Se detectó empeoramiento en las crisis epilépticas en el 17,8% de los pacientes tratados con 50 mg/kg/día, el 10,7% de los pacientes tratados con la dosis de 25 mg/kg/día y en el 9,2% del grupo control.

No se produjeron muertes durante el ensayo clínico Fase III. Sin embargo, en el estudio de extensión abierto se produjo una muerte debida a fallo cardiopulmonar por CET. Se trató de un paciente que había sido diagnosticado de una cardiomiopatía idiopática que incluyó insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda, hipertensión y CET con afectaciones cardíacas.

Durante el ensayo clínico de cannabidiol para su indicación en CET se notificaron las siguientes reacciones adversas de especial interés:

Diarrea:

Veintitrés pacientes (30,7%) en tratamiento con 25 mg/kg/día de cannabidiol notificaron diarrea mientras que en el grupo placebo fueron 19 pacientes (25%). Un paciente en el grupo de tratamiento con cannabidiol tuvo una reacción adversa relacionada con diarrea y discontinuó el tratamiento con el medicamento en investigación debido a este evento. Ningún paciente en el grupo placebo tuvo diarrea grave, ni discontinuó el tratamiento debido a la diarrea.

Las reacciones adversas emergentes de diarrea relacionadas con el tratamiento fueron más comunes en la población con CET (25 mg/kg/día, 30,7%; placebo, 25%) que en la población con SLG y SD (10 mg/kg/día, 12,9%; 25 mg/kg/día, 21,2%; placebo, 9,6%). En la mayoría de los

pacientes el inicio de la diarrea siguió un patrón similar en ambas poblaciones produciéndose entre la 1ª y 6ª semana después de la primera dosis de cannabidiol.

Disminución del apetito y pérdida de peso

En el ensayo clínico realizado con pacientes con CET, 15 pacientes (20%) en el grupo de 25 mg/kg/día y 9 pacientes (11,8%) en el grupo placebo experimentaron una disminución del apetito. Ningún paciente notificó reacciones adversas graves de disminución de peso relacionadas con el tratamiento o discontinuó el tratamiento por este motivo.

Un 30,7% de los pacientes tratados con 25 mg/kg/día de cannabidiol experimentaron una disminución en el peso $\geq 5\%$, comparado con el 7,9% en el grupo placebo.

El tratamiento con cannabidiol, en las poblaciones de SLG, SD y CET, puede producir una pérdida de peso o una disminución del aumento de peso en comparación con el placebo.

Somnolencia, fatiga, letargo y sedación

En el grupo tratado con 25 mg/kg/día un 21,3% de los pacientes tuvieron al menos un efecto adverso de especial interés relacionado con somnolencia, fatiga, letargo o sedación respecto al 17,1% en el grupo placebo.

Empeoramiento de las crisis epilépticas

Ocho pacientes (10,7%) del grupo de 25 mg/kg/día y 7 pacientes (9,2%) en el grupo de placebo experimentaron un empeoramiento de las crisis. Cinco pacientes en ambos grupos de tratamiento con cannabidiol y 1 paciente en el grupo placebo tuvieron efectos adversos graves relacionados con empeoramiento de las crisis epilépticas. Ningún paciente suspendió el tratamiento con cannabidiol permanentemente debido a esta reacción adversa. El inicio del empeoramiento de las crisis epilépticas generalmente se distribuyó uniformemente durante las semanas 1 a 14 en ambos grupos de dosis de cannabidiol, con un menor número de pacientes que tuvieron un inicio ≥ 14 semanas.

Alteraciones hepáticas

Cannabidiol originó elevaciones dependientes de la dosis en los niveles de ALT y AST. Algunos aumentos cumplieron con los criterios de la enfermedad hepática originada por fármacos. Esta elevación se produjo principalmente los primeros dos meses de tratamiento con cannabidiol. Los factores de riesgo para las elevaciones de ALT incluyeron el uso concomitante de ácido valproico, la dosis de cannabidiol y un nivel basal elevado de ALT.

Los tiempos de recuperación fueron generalmente inferiores a 2 semanas para los pacientes que tuvieron un tratamiento con cannabidiol interrumpido de manera brusca, continuado y/o reducido y luego interrumpido, o continuado con la misma dosis diaria o una menor.

Enfermedad Cardiovascular Significativa

Un 5,3% (4 pacientes) del grupo tratado con 25 mg/kg/día de cannabidiol, y ningún paciente en el grupo de placebo tuvo al menos 1 efecto adverso cardiovascular de especial

interés. Un paciente en el conjunto de la población tratada con ambas dosis de cannabidiol experimentó una reacción adversa cardiovascular (electrocardiograma anormal) relacionada con cannabidiol y se interrumpió el tratamiento de forma permanente.

Es importante considerar la fisiopatología subyacente en pacientes con CET. La presencia de rabdomiomas y tumores en todo el cuerpo pueden aumentar los eventos cardiovasculares. El corazón es uno de los órganos diana más comunes de los rabdomiomas.

Interacciones relacionadas con fármacos antiepilépticos concomitantes:

a) **Ácido valproico:** La administración de ácido valproico y cannabidiol produce un incremento de la incidencia de aumento en las enzimas hepáticas. También se ha detectado aumento de la incidencia de disminución del apetito.

b) **Vigabatrina:** Se ha observado un nivel normal o bajo en el recuento de plaquetas de los pacientes a los que se les administra vigabatrina junto con cannabidiol.

c) **Clobazam:** La coadministración de clobazam y cannabidiol puede producir una interacción farmacocinética bidireccional, con aumentos de N-desmetil-clobazam (metabolito activo de clobazam) y 7-hidroxi-cannabidiol (metabolito activo de cannabidiol). Clobazam es un importante factor de riesgo para eventos adversos como somnolencia, sedación, neumonía y rash.

d) **Lamotrigina:** cannabidiol inhibe el metabolismo de lamotrigina, por lo tanto, cuando se administran de forma conjunta, los niveles de lamotrigina pueden ser elevados.

Cannabidiol se metaboliza a través del CYP3A4 y CYP2C19. Inductores potentes de ambas isoenzimas, como la rifampicina han mostrado reducir las concentraciones en plasma de cannabidiol y de 7-hidroxi-cannabidiol (7-OH-cannabidiol: un metabolito activo de cannabidiol) aproximadamente en un 30% y un 60%, respectivamente. Otros inductores potentes de CYP3A4/CYP2C19, como la carbamazepina, la enzalutamida, el mitotano y la hierba de San Juan, administrados de forma concomitante con cannabidiol, también pueden reducir las concentraciones en plasma de cannabidiol y de 7-OH-CBD en una cantidad similar. Es posible que sea necesario el ajuste de la dosis de cannabidiol al producirse una reducción de la eficacia de cannabidiol.

Cannabidiol es un sustrato de UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7. No se han realizado estudios de interacciones entre medicamentos con cannabidiol en combinación con inhibidores de la UGT, pero en caso de administración concomitante deberá monitorizarse su efecto para ajustar la dosis en caso necesario.

Valoración del beneficio clínico

La mayoría de los pacientes con CET con epilepsia toman entre 3 y 5 FAE. Sin embargo, estos regímenes de tratamiento rara vez proporcionan un control suficiente de

las crisis y suelen ir acompañados de efectos secundarios intolerables.

Actualmente, everólimus está autorizado para el tratamiento adyuvante en pacientes a partir de 2 años con crisis epilépticas de inicio parcial refractaria, con o sin generalización secundaria, asociadas con CET. Durante el desarrollo clínico de cannabidiol también se incluyeron pacientes con crisis epilépticas generalizadas asociadas a CET (14). Además, los datos de seguridad de los que dispone cannabidiol establecen un perfil de seguridad diferente a everólimus (20).

El ensayo clínico GWEP1521 mostró que cannabidiol a la dosis de 25 mg/Kg/día, como terapia complementaria produjo una reducción de crisis epilépticas mal controladas asociadas a CET (crisis motoras focales sin alteración de la consciencia; crisis focales con alteración de la consciencia; crisis focales que evolucionaron a crisis generalizadas bilaterales y crisis generalizadas (tónico-clónicas, tónicas, clónicas o atónicas)), con un perfil de efectos adversos aceptable.

DISCUSIÓN

Cannabidiol está indicado como tratamiento complementario para las crisis asociadas al CET, en pacientes a partir de los 2 años.

Las crisis epilépticas se producen en más del 70% de los casos y con frecuencia son refractarias. Además, las crisis pueden tener un efecto perjudicial en el desarrollo neurológico en niños, por lo que resulta prioritario disponer de un tratamiento adecuado (4,5,12).

El programa de desarrollo clínico que demostró la eficacia de cannabidiol en CET fue un ensayo de fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en el que se analizaron dos grupos a los que se les administró 25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día de cannabidiol para el tratamiento de las crisis asociadas a CET. En el estudio, cannabidiol se coadministró con otros FAE y se estableció la comparación con el grupo placebo.

La población que se incluyó en el estudio fue mayoritariamente de origen caucásico (89,6%). La proporción de hombres (58,1%) en el estudio fue ligeramente superior a la de mujeres (41,9%). Además, el estudio incluyó a población refractaria al tratamiento con otros FAE. Los sujetos recibieron una mediana de 3 FAE durante el ensayo. Los FAE que se administraron con más frecuencia durante el ensayo fueron valproato (45%), vigabatrina (33%), levetiracetam (29%) y clobazam (27%). Por lo tanto, los pacientes incluidos en el estudio representaron a la población que podría requerir el medicamento en nuestro entorno. No obstante, no se dispone de datos suficientes en menores de 2 años.

La selección de la dosis se basó en los datos obtenidos durante la experiencia clínica del medicamento, en el Programa de Acceso Expandido y Uso Compasivo en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento. Por lo que no se realizaron estudios de dosis respuesta.

La variable principal que se eligió no siguió completamente las recomendaciones de la guía de la EMA, sobre "Investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la epilepsia". La guía recomienda como variable principal el porcentaje de respondedores/no respondedores, definido como porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción predefinida en la frecuencia de las crisis epilépticas (18). También estableció que la otra variable que se debía incluir en el estudio es el cambio real en la frecuencia de las crisis. En el diseño del ensayo clínico con cannabidiol se eligió la tasa $\geq 50\%$ de respondedores como variable secundaria. Sin embargo, esta elección fue apoyada por el Comité de Medicamentos Pediátricos.

El estudio realizado con cannabidiol demostró un porcentaje de reducción en las crisis asociadas a CET de 48,6% (IC 95% 40,4; 55,8) para el grupo de 25 mg/kg/día y 26,5% (IC 95% 14,9; 36,5) para el grupo placebo, que fue estadísticamente significativa. El análisis de sensibilidad apoyó los datos obtenidos por el análisis primario.

El porcentaje de respondedores (reducción $\geq 50\%$ en las crisis asociadas a CET) fue 36% en el grupo de 25 mg/kg/día y 22,4% en placebo [OR=1,95; IC95% (0,95, 4,00); p=0,0692], no siendo el resultado estadísticamente significativo. No obstante, se observó que un 16% de los pacientes tratados con 25 mg/kg/día de cannabidiol alcanzaron un nivel de respuesta $\geq 75\%$, pero ningún paciente del grupo placebo alcanzó este nivel de reducción.

Debido a que los datos de eficacia fueron semejantes para las dosis de 25 mg/kg/día y 50 mg/kg/día y el perfil de seguridad de la dosis mayor fue peor, se autorizó solamente la dosis de 25 mg/kg/día.

La coadministración de clobazam con cannabidiol puede producir una interacción farmacocinética que aumenta los niveles de metabolito activo de clobazam (N-desmetil-clobazam) y el efecto anticonvulsivante. También se ha observado que esta interacción farmacocinética puede conllevar un aumento en los niveles del metabolito activo de cannabidiol (7-hidroxi-cannabidiol). Habría sido interesante realizar una estratificación por uso de clobazam antes del inicio del estudio, pero no se conocía la interacción en ese momento. En el estudio realizado en CET el 73% de los pacientes no recibieron clobazam y el resultado obtuvo la significación estadística y clínica. Por lo tanto, el efecto obtenido por cannabidiol no se debió únicamente a la interacción con clobazam (14,17).

El tratamiento con clobazam en pacientes con CET es limitado y, su uso clínico se ha asociado con trastornos en el comportamiento (ataques de ira, hiperactividad, depresión e ideas de suicidio). La coadministración de cannabidiol con clobazam se ha relacionado con un aumento en la somnolencia, sedación, neumonía y rash. Por lo tanto, el CHMP decidió que la coadministración de ambos medicamentos debe ser valorada individualmente.

El ensayo clínico no proporcionó datos de seguimiento para la dosis de mantenimiento recomendada, 10 mg/kg/día. En el ensayo clínico, 75 pacientes tratados con la dosis de 25 mg/kg/día fueron seguidos durante 16 semanas.

Combinando los pacientes incluidos en el ensayo GWEP1521, y los pacientes del programa de Acceso Expandido, 115 pacientes tuvieron una exposición que fue superior a 1 año. Se consideró que esta información fue suficiente, porque el CET es una enfermedad con designación huérfana.

Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de 25 mg/kg/día incluyeron diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, fiebre, vómitos, somnolencia, tos y alteraciones hepáticas. Se observó una relación dosis respuesta en la mayoría de los efectos adversos notificados, como la diarrea y las alteraciones hepáticas.

La diarrea se produjo en un 30,7% de los pacientes del grupo tratado con 25 mg/kg/día y fue un riesgo potencial para suspender el tratamiento y para romper el cegamiento del estudio. En el grupo tratado se observó una mayor proporción de pacientes que experimentaron una reducción de peso, mientras que en el grupo placebo una mayor proporción de pacientes aumentó de peso. Se debe tener en cuenta que los efectos de cannabidiol en la disminución del peso y del apetito podrían afectar al crecimiento de los pacientes.

En relación a los eventos cardiovasculares detectados, hay que tener en consideración que la población con CET tiene un riesgo inherente de experimentar eventos cardiovasculares que podría empeorar o verse desencadenado por el tratamiento. Actualmente, se desconoce la relación entre el tratamiento y el efecto cardiovascular.

Los riesgos importantes identificados incluyeron el daño hepatocelular, somnolencia y sedación, letargia, neumonía y rash y reacción de hipersensibilidad.

Sería conveniente disponer de datos que proporcionaran información adicional sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de cannabidiol en el tratamiento de las crisis epilépticas asociadas a CET.

Everólimus está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes a partir de 2 años con crisis epilépticas de inicio parcial refractaria, con o sin generalización secundaria, asociadas con CET. También se encuentra autorizado para el tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) y angiomiolipoma renal asociados con CET. No se ha realizado ninguna comparación directa ni indirecta entre everólimus y cannabidiol. Si bien everólimus tiene una indicación restringida a crisis epilépticas de inicio parcial refractarias, en el estudio realizado con cannabidiol se incluyó un análisis exploratorio que, con las correspondientes limitaciones, sugiere que no existe un efecto preferente sobre alguna de las crisis (14,16). Actualmente, no existen datos sobre la eficacia de la coadministración de everólimus y cannabidiol para el tratamiento de las crisis epilépticas asociadas a CET. En el estudio pivotal los pacientes que estaban siendo tratados con un inhibidor mTOR fueron excluidos. El estudio EXIST-3 realizado con everólimus evaluó la tasa de respuesta, definida como al menos una reducción del 50% en la frecuencia de las crisis epilépticas de inicio parcial durante el periodo de

mantenimiento respecto al periodo basal. Se obtuvieron tasas de respuesta del 28,2% en el grupo con el rango de tratamiento 3-7 ng/ml y 40% en el grupo 9-15 ng/ml, respecto al 15,1% obtenido en el grupo placebo. La diferencia de ambos grupos de tratamiento de everólimus respecto al placebo fue estadísticamente significativa ($p=0,008$ y $p<0,001$, respectivamente).

Una variable secundaria estudió la reducción en porcentaje de la frecuencia de crisis epilépticas semanales asociadas a CET. La mediana del porcentaje de reducción fue 29,3% en el grupo con la dosis menor y 39,6% en el grupo con la dosis mayor, respecto al 14,9% en el grupo placebo. Las diferencias en ambos casos fueron estadísticamente significativas ($p=0,003$ y $p<0,001$, respectivamente) (16,21).

Respecto al perfil de seguridad, durante el ensayo clínico realizado con everólimus, EXIST-3, se refirió un aumento en la frecuencia de estomatitis, úlceras en la boca, diarrea, infecciones, tos y alteraciones cutáneas, en relación con el grupo placebo. Everólimus puede producir inmunosupresión, que es especialmente relevante debido al carácter crónico del tratamiento. Además, presenta interacciones cuando se coadministra con inductores e inhibidores de CYP3A4. Se debe tener en consideración la necesidad de monitorizar la dosis de everólimus (16, 20,21).

Everólimus dispone de más información respecto a los efectos adversos que produce, debido a que la experiencia clínica ha permitido la exposición de un mayor número de pacientes a este medicamento. Por lo que se conoce con mayor precisión su perfil de seguridad.

Se ha realizado un estudio de fase I abierto, para evaluar las interacciones farmacocinéticas en sujetos sanos entre cannabidiol y everólimus. En concreto se ha estudiado el efecto que produce cannabidiol en los datos farmacocinéticos de everólimus. La administración conjunta de ambos fármacos produjo una exposición 2,5 veces mayor para $C_{máx}$ y ABC de everólimus. La semivida de everólimus no se vio modificada. Por lo tanto, cuando se comience el tratamiento con everólimus en pacientes que previamente hayan recibido cannabidiol, se recomienda que las dosis iniciales de everólimus sean inferiores (17).

CONCLUSIÓN

Cannabidiol ha demostrado su eficacia, en combinación con otros FAE, frente a placebo en el tratamiento de las crisis epilépticas asociadas a CET, a partir de los 2 años de edad.

Los pacientes incluidos en el estudio GWEP1521 fueron representativos de la población de nuestro entorno. Las características de la población fueron similares en los distintos grupos de tratamiento en cuanto a su origen, la distribución por edades y sexos. Los sujetos incluidos en el estudio representaron a la población con CET con epilepsia farmacorresistente. La mediana de FAE que se les administraron antes del estudio fue de 4. Durante la

realización del ensayo se les trató con una mediana de 3 FAE. Los FAE que se coadministraron con mayor frecuencia fueron valproato, vigabatrina, levetiracetam y clobazam.

En el estudio GWEP1521 se observó una reducción estadísticamente significativa de las crisis asociadas a CET durante el periodo de tratamiento (dosis 25 mg/kg/día) en comparación con el periodo basal del 48,6% (IC 95% 40,4; 55,8) respecto al grupo placebo, del 26,5% (IC 95% 14,9; 36,5). Aunque los datos de las variables secundarias no fueron estadísticamente significativos, apoyaron el efecto clínico de cannabidiol en crisis epilépticas asociadas a CET.

El análisis de subgrupos realizado *post hoc* demostró un aumento de la eficacia del tratamiento debida a la interacción farmacocinética entre clobazam y cannabidiol. No obstante, el análisis de la población a la que se le administró cannabidiol sin clobazam también demostró ser eficaz en el tratamiento de las crisis. En el subgrupo de pacientes tratado con 25 mg/kg/día a los que se le coadministró clobazam se observó una reducción del 61,1% de la frecuencia de las crisis asociadas a CET respecto al 27,1% observada en el grupo placebo. Los pacientes a los que no se les administró concomitantemente clobazam experimentaron una reducción del 44,4% de las crisis epilépticas en comparación con el 26,2% del grupo placebo.

El perfil de los datos de seguridad proporcionados en este estudio fue similar a la información obtenida en los estudios realizados con pacientes con Síndrome Lennox-Gastaut y Síndrome de Dravet. Los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento con cannabidiol fueron diarrea, disminución del apetito, vómitos, fiebre, estreñimiento, tos, somnolencia y alteraciones hepáticas.

En conclusión, los datos proporcionados sobre la eficacia y seguridad de cannabidiol permiten considerarlo como una opción más en el tratamiento coadyuvante de las crisis epilépticas farmacorresistentes asociadas a CET, en pacientes a partir de los 2 años de edad.

En aquellos pacientes con crisis epilépticas de inicio parcial refractarias farmacorresistentes deberá valorarse everólimus como otra opción de tratamiento. Además, habrá que tener en cuenta el perfil clínico de los pacientes y si existe la necesidad de tratar otras lesiones para las que está indicado everólimus, como el astrocitoma subependimario de células gigantes y el angiomiolipoma renal asociados a CET.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de Epidyolex® (cannabidiol) en la indicación de tratamiento complementario para las crisis asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes a partir de los 2

años de edad, restringiendo su financiación al tratamiento de pacientes que no han respondido al tratamiento con 3 fármacos antiepilépticos.

La elección entre Epidyolex® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

- 1.Hasbani DM, Crino PB, Chapter 52 - Tuberous sclerosis complex. Handbook of Clinical Neurology, Elsevier, Volume 148, 2018, Pages 813-822.
- 2.Northrup H, Koenig MK, Pearson DA, Northrup H, Koenig MK, Pearson DA., Sing Au K. Tuberous Sclerosis Complex. 1999 Jul 13 [Updated 2021 Dec 9]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
- 3.Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. N Engl J Med. 2006. Sep 28;355(13):1345-56.
- 4.Grupo de Trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos (GT-CSGP). Complejo esclerosis tuberosa. Julio 2015.
- 5.Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, et al. International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021 Oct;123:50-66.
- 6.López González FJ, Villanueva Haba V, Falip Centelles M, Toledo Argany M., Campos Blanco D, Serratos Fernández J., Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019.
- 7.Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 2010 Jul;51(7):1236-41.
- 8.Amin S, Lux A, Calder N, Laugharne M, Osborne J, O'callaghan F. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(6):612-617.
- 9.Ebrahimi-Fakhari D Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:117.
- 10.Orphan drugs portal. Esclerosis tuberosa. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=660

11. Ministerio de Sanidad. Informe Registro Estatal de Enfermedades Raras. Situación de las Enfermedades Raras en 2010-2018. Septiembre 2021.

12. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Sclérose Tubéreuse de Bourneville. Centres de Référence des Epilepsies Rares du CHU de Lille et de Necker Enfants Malades, APHP, Paris, septembre 2021

13. Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. CNS Drugs. 2021;35:935–963.

14. Epidyolex Public Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/004675/II/0005. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/epidyolex-h-c-4675-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf

15. Schubert-Bast S, Strzelczyk A. Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine. Ther Adv Neurol Disord. 2021 Jul.

16. Votubia® (everólimus), ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111710014/FT_111710014.html

17. Epidyolex® (cannabidiol), ficha técnica. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>

18. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders>

19. Guideline on Multiplicity issues in clinical trials. Disponible en: Multiplicity issues in clinical trials <https://www.ema.europa.eu/en/multiplicity-issues-clinical-trials>

20. Informe de Evaluación de Designación de Medicamento huérfano. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>

21. Votubia® (everólimus). Public Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/002311/II/0041. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/votubia-h-c-2311-ii-0041-epar-assessment-report-variation_en.pdf

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodo de la red REvalMed: Nodo de Sistema Nervioso Central

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, la Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española de Neurología Pediátrica, la Sociedad Española de Epilepsia, la Federación Española de Epilepsia, la Asociación Nacional de Personas con Epilepsia, la Federación Española de Enfermedades Raras, la Asociación Española Esclerosis Tuberosa, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Alianza General de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES											
Nombre	Epidyolex® (cannabidiol)	Votubia® (everólimus)									
Presentación	Solución oral	Comprimidos dispersables									
Posología	<p>Dosis inicial (primera semana) 2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día). Dosis de mantenimiento 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). Incrementos semanales de 2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día) Dosis máxima recomendada 12,5 mg/kg dos veces al día (25 mg/kg/día).</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Edad</th> <th>Dosis de inicio sin inductor CYP3A4/PgP</th> <th>Dosis de inicio con inductor CYP3A4/PgP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><6 años</td> <td>6 mg/m²</td> <td>5 mg/m²</td> </tr> <tr> <td>≥6 años</td> <td>9 mg/m²</td> <td>8 mg/m²</td> </tr> </tbody> </table> <p>La ficha técnica establece recomendaciones de dosis en función de las reacciones adversas asociadas al tratamiento.</p>	Edad	Dosis de inicio sin inductor CYP3A4/PgP	Dosis de inicio con inductor CYP3A4/PgP	<6 años	6 mg/m ²	5 mg/m ²	≥6 años	9 mg/m ²	8 mg/m ²
Edad	Dosis de inicio sin inductor CYP3A4/PgP	Dosis de inicio con inductor CYP3A4/PgP									
<6 años	6 mg/m ²	5 mg/m ²									
≥6 años	9 mg/m ²	8 mg/m ²									
Indicación aprobada en FT	Epidyolex está indicado como tratamiento complementario para las crisis asociadas con CET en pacientes a partir de los 2 años de edad.	Votubia está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes a partir de 2 años con crisis epilépticas de inicio parcial refractaria, con o sin generalización secundaria, asociadas con CET.									
Efectos adversos	<p><u>Infecciones e infestaciones</u></p> <p>Frecuentes: Neumonía, infección urinaria</p> <p><u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u></p> <p>Muy frecuentes: Disminución del apetito</p> <p><u>Trastornos psiquiátricos</u></p> <p>Frecuentes: Irritabilidad, agresividad</p> <p><u>Trastornos del sistema nervioso</u></p> <p>Muy frecuentes: Somnolencia Frecuentes: Letargo, convulsiones</p> <p><u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u></p> <p>Frecuentes: Tos</p>	<p><u>Infecciones e infestaciones</u></p> <p>Muy frecuentes: Nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, infección del tracto urinario, sinusitis, faringitis.</p> <p>Frecuentes: Otitis media, celulitis, faringitis estreptocócica, gastroenteritis vírica, gingivitis</p> <p><u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u></p> <p>Frecuentes: Anemia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, linfopenia</p> <p><u>Trastornos del sistema inmunológico</u></p> <p>Frecuentes: Hipersensibilidad</p> <p><u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u></p> <p>Muy frecuentes: Disminución del apetito, hipercolesterolemia Frecuentes: Hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperglucemia</p> <p><u>Trastornos psiquiátricos</u></p> <p>Frecuente: Insomnio, agresividad, irritabilidad</p> <p><u>Trastornos del sistema nervioso</u></p> <p>Muy frecuentes: Cefalea</p> <p>Trastornos vasculares Muy frecuentes: Hipertensión</p> <p><u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u></p> <p>Muy frecuentes: Tos</p>									

	<p><u>Trastornos gastrointestinales</u> Muy frecuentes: Diarrea, vómitos Frecuentes: Náusea</p> <p><u>Trastornos hepatobiliares</u> Frecuentes: Aumento de AST, ALT, GGT <u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u> Frecuentes: Erupción cutánea</p> <p><u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</u> Muy frecuentes: Fiebre, cansancio</p> <p><u>Exploraciones complementarias</u> Frecuentes: Bajada de peso</p>	<p><u>Trastornos gastrointestinales</u> Muy frecuentes: Estomatitis, diarrea, vómitos</p> <p><u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u> Muy frecuentes: Erupción, acné</p> <p><u>Trastornos renales y urinarios</u> Frecuentes: Proteinuria</p> <p><u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u> Muy frecuentes: Amenorrea, menstruación irregular Frecuentes: Menorragia, quiste ovárico, hemorragia vaginal</p> <p><u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u> Muy frecuentes: Pirexia, fatiga</p> <p><u>Exploraciones complementarias</u> Frecuentes: Aumento de lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la hormona luteinizante en la sangre, disminución de peso</p>
Utilización de recursos*	-	-
Conveniencia**	-	Necesidad de monitorización de la dosis como mínimo 1 semana después de iniciar el tratamiento
Otras características diferenciales	-	-
<p>* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.</p> <p>** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.</p>		