

Cannabidiol per al tractament de la síndrome de Lennox-Gastaut i la síndrome de Dravet

Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

17 de setembre de 2020

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Enric Barba, Maite Bartolí, Ricard Comet, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Carles Llop, M. Antònia Manges, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Jaume Notario, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Ferran Sala, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres i Mireia del Toro.
- Experts clínics externs: Alia Ramírez (Servei de Neurologia de l'Hospital de Sant Joan de Déu), Gemma Aznar (Servei de Pediatria; Neuropediatria; Unitat d'Epilèpsia de l'Hospital del Mar) i Susana Boronat (Servei de Neurologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Mercè Obach, Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital Sant Joan de Déu: América Carrasco.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital del Mar: Patrícia Díaz.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Cannabidiol per al tractament de la síndrome de Lennox-Gastaut i la síndrome de Dravet. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.

Paraules clau: cannabidiol, Lennox-Gastaut, Dravet, epilèpsia.

Alguns drets reservats

©2020, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programes-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	4
2.1. Descripció del problema de salut.....	5
2.2. Tractament de la malaltia	7
3. Àrea descriptiva del medicament	8
4. Evidència disponible	9
5. Avaluació de l'eficàcia.....	10
5.1. Assaigs clínics.....	10
6. Avaluació de la seguretat.....	20
6.1. Contraindicacions, precaucions i interaccions	22
6.2. Pla de gestió de riscos	23
7. Validesa interna i aplicabilitat	24
8. Àrea econòmica	26
8.1. Cost del tractament	26
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	27
Bibliografia	29

1. Punts clau

- El cannabidiol (CBD) és el primer medicament cannabinoide autoritzat per al tractament de les convulsions associades a la síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) i a la síndrome de Dravet (SD) en combinació amb clobazam.
- Es postula que el CBD exerceix la seva activitat anticonvulsiva a través de modelar la recaptació cel·lular de calci i adenosina.
- El CBD ha mostrat una eficàcia superior a placebo en la reducció de la freqüència de convulsions tant en la SLG com en la SD (40-50% davant del 15-25%, respectivament) al cap de 14 setmanes de tractament. Aquests resultats van ser consistents en les dues dosis estudiades, 10 mg/kg/dia i 20 mg/kg/dia, i en el cas de la SLG també van ser consistents amb les variables secundàries. Els resultats obtinguts pel que fa a les variables secundàries principals en la SD divergeixen segons els estudis.
- Les anàlisis de subgrups semblen indicar que l'eficàcia del CBD és superior en aquells pacients tractats amb clobazam de manera concomitant tant en la SLG com en la SD.
- El CBD no ha demostrat diferències entre grups en l'estat epilèptic ni en la mort sobtada inesperada en epilèpsia o SUDEP.
- La majoria dels esdeveniments adversos associats a CBD semblen de caràcter lleu o moderat. Aquests es consideren comparables entre els pacients pediàtrics i els adults. Els esdeveniments adversos (EA) més freqüents en SLG van ser la somnolència o sedació i la diarrea; i en SD, la somnolència o sedació, la disminució de la gana, la diarrea, la febre, la fatiga i els vòmits.
- Cal destacar l'augment de transaminases i el risc d'hepatotoxicitat sobretot en l'administració conjunta amb valproat, i la somnolència i sedació en l'administració conjunta amb clobazam.
- Manquen dades controlades d'eficàcia i seguretat a llarg termini; les dades de pacients adults són molt limitades, i es desconeix l'efecte de la reducció de les crisis en el deteriorament cognitiu dels pacients, així com dades addicionals, per valorar l'efecte del metabòlit actiu del CBD.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut³

Les síndromes de Lennox-Gastaut (SLG) i de Dravet (SD) són encefalopaties epilèptiques d'inici precoç amb un pronòstic desfavorable i comorbiditats associades substancials. En particular, els pacients pediàtrics afectats solen presentar retard en el desenvolupament i deteriorament cognitiu greu.

Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)

S'han associat diverses causes a l'etiologia de la SLG. Es considera que aproximadament dos terços dels casos estan relacionats amb una malaltia neurològica preexistent, com per exemple el desenvolupament anormal del còrtex cerebral (displàsia cortical), les infeccions congènites, l'ictus, un traumatisme, la disminució del subministrament d'oxigen abans del naixement (hipòxia perinatal), trastorns genètics o infeccions del sistema nerviós central com l'encefalitis o la meningitis. El terç restant dels casos són d'etiologia indeterminada (encara que és possible que, amb l'evolució de la genètica, puguem diagnosticar-ne més de forma progressiva) i apareixen sense antecedents de malaltia cerebral.

La síndrome apareix generalment entre els 3 i els 5 anys d'edat i es caracteritza per la presència de múltiples tipus de convulsions, entre les quals predominen les convulsions tòniques i també s'hi inclouen les convulsions focals, atòniques, generalitzades tonicoclòniques, mioclòniques i d'absència atípica. L'electroencefalograma (EEG) es caracteritza per l'aparició d'ondulacions lentes amb activitat anormal de fons quan s'està despert i ràpides durant el son. Les convulsions sovint persisteixen en l'edat adulta i poden conduir fins a l'estat epilèptic (EE). L'EE pot aparèixer freqüentment en alguns pacients amb SLG i s'associa a un elevat risc de mortalitat.

Gairebé tots els nens amb SLG desenvolupen problemes d'aprenentatge i discapacitat intel·lectual. Molts també presenten retards en el desenvolupament de destreses motrius com seure o gatejar. El deteriorament cognitiu és evident en $\geq 75\%$ dels afectats 5 anys després de l'inici de la patologia i les comorbiditats conductuals i psiquiàtriques (incloent-hi el trastorn amb dèficit d'atenció, amb hiperactivitat o sense, i la conducta agressiva) són freqüents. A més a més, la majoria de les persones amb SLG requereixen ajuda dels familiars o cuidadors per realitzar les activitats de la vida diària.

S'ha descrit que els pacients amb SLG tenen una esperança de vida reduïda quan es comparen amb la població general. Un estudi basat en població de nens amb epilèpsia general va demostrar que la mortalitat per qualsevol causa era 14 vegades més gran en persones amb SLG que en població general. La comorbiditat neurològica, que inclou convulsions prolongades i EE, està correlacionada amb la mortalitat i, en particular, amb la mort sobtada inesperada en epilèpsia (SUDEP, *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*).

Malgrat que es disposa de cinc tractaments autoritzats per a la SLG a la Unió Europea (UE), la majoria dels pacients amb SLG continuen experimentant epilèpsia resistent als fàrmacs, que s'ha observat que arriba fins al 90%³.

Síndrome de Dravet (SD)

La SD, també coneguda com epilèpsia mioclònica greu de la infància, és una epilèpsia farmacoresistent minoritària greu que apareix durant el primer any de vida. En almenys el 80% dels casos, la SD és causada per defectes en gens necessaris per al correcte funcionament de les cèl·lules cerebrals. La majoria dels casos són conseqüència de mutacions en el gen de la subunitat α 1 del canal de sodi (SCN1A). No obstant això, s'han descrit mutacions en altres gens que donen lloc a síndromes semblants a la de Dravet. La majoria de les mutacions són *de novo*, però també s'han descrit mutacions al gen SCN1A familiars.

La SD es caracteritza per una varietat de convulsions resistents al tractament (febrils i afebrils, generalitzades i unilaterals, clòniques o tonicoclòniques) que es produeixen en el primer any de vida. Sol aparèixer entre els 4 i els 8 mesos d'edat i sovint es desencadena per la febre.

Les crisis convulsives es caracteritzen per la rigidesa i la sacsejada, que poden ser perllongades en el temps. Entre els diferents tipus de convulsions, les motores són les que tenen l'efecte més notori en la qualitat de vida, ja que poden produir lesions i hospitalització. A més de les crisis motores, entre l'any i els 4 anys de vida apareixen altres tipus de convulsions, que inclouen les crisis mioclòniques, les crisis focals i les absències atípiques. L'estat epilèptic pot aparèixer a la presentació inicial o posteriorment durant el curs clínic de la malaltia. A finals de la infància, el perfil de la crisi sovint s'estabilitza.

Els nens afectats per la SD en general experimenten un desenvolupament deficient de les destreses lingüístiques i motrius, hiperactivitat i dificultat per relacionar-se amb les altres persones. Es nota un retard significatiu en el desenvolupament a partir del segon any i les alteracions neuropsicològiques associades són freqüents, com ara el dèficit d'atenció, amb hiperactivitat o sense. La discapacitat intel·lectual afecta gairebé tots els pacients i és greu en el 50% dels casos. La dependència en l'edat adulta és un tret gairebé constant de la SD a causa de la discapacitat crònica important. La mort durant la infància és freqüent i pot ser deguda a SUDEP o altres causes.

A la taula següent es presenta l'epidemiologia de les dues síndromes:

	SLG	SD
Incidència aproximada	1:4.000 naixements	1:20.000 naixements
Prevalença estimada	15/100.000	3/100.000
Representa aproximadament	1-4% de totes les epilèpsies infantils	7% de totes les epilèpsies greus a partir de l'edat de tres anys

El diagnòstic de la SLG es realitza sobre la base de la coexistència d'una alteració mental, d'un EEG intercrític particular i, almenys, d'una de les varietats de crisis assenyalades; el diagnòstic diferencial és molt més difícil d'establir perquè, encara que els límits estan ben definits, està envoltat d'entitats nosològiques encara mal individualitzades. Pel que fa a la SD, és essencial arribar a un diagnòstic correcte de manera primerenca; en molts casos, el diagnòstic sol retardar-se fins als 3-4 anys, quan el retard cognitiu és evident i la dificultat per controlar les crisis és més gran. En l'actualitat és possible fer el diagnòstic en el primer any de vida.

Els pacients amb SLG i SD tenen una important càrrega de la malaltia, amb un gran impacte en la seva vida diària i la dels seus familiars. A més, s'han descrit múltiples comorbiditats (cognitives i motores) que impedeixen, en la majoria dels casos, la independència dels pacients.

2.2. Tractament de la malaltia³

El maneig de convulsions epilèptiques associades a la SLG i a la SD es basa en la implementació de la teràpia antiepilèptica simptomàtica per tal de reduir-ne la freqüència i la intensitat.

Valproat de sodi (VPA), felbamat, lamotrigina (LTG), topiramat i rufinamida estan aprovats com a teràpia addicional per al tractament de la SLG. Actualment només es disposa d'un fàrmac autoritzat per al tractament de la SD, l'estiripentol (STP) en combinació amb el VPA i el clobazam (CLB). El CLB no té una autorització específica per a les dues síndromes, però s'utilitza àmpliament per al tractament de l'epilèpsia. El VPA s'acostuma a administrar per evitar la recurrència inicial de les convulsions; en canvi, les benzodiazepines (per exemple, diazepam, midazolam, clonazepam o CLB) tenen l'objectiu de limitar la durada d'aquestes.

Per a la SLG es recomana VPA en el tractament de primera línia. S'afegeix LTG al tractament quan el VPA en monoteràpia no és prou efectiu o és mal tolerat.

Per a la SD es recomana VPA associat a benzodiazepines (CLB o lorazepam) en el tractament de primera línia. La combinació de VPA amb topiramat també pot ser eficaç, però el topiramat només es pot utilitzar a partir dels dos anys d'edat.

Les opcions de segona línia i posteriors en la SD normalment inclouen STP, topiramat, dieta cetogènica, levetiracetam (LEV), bromurs i estimulació del nervi vague (VNS), mentre que en la SLG també s'utilitzen LTG, rufinamida, clobazam i felbamat. La politeràpia és freqüent en ambdues indicacions. Cal destacar que els pacients amb SD poden ser propensos a una exacerbació de convulsions amb moduladors de canal de sodi com ara carbamazepina, oxcarbazepina, LTG, fenitoïna i vigabatrina, l'inhibidor selectiu i irreversible de la GABA-transaminasa, motiu principal pel qual és molt important un diagnòstic precoç en aquests pacients.

En ambdós diagnòstics pot ser difícil assolir el control de la convulsió amb l'arsenal terapèutic disponible i es fa palesa la necessitat mèdica no coberta en les epilèpsies farmacoresistents.

El cannabidiol (CBD, GWP42003-P) ha obtingut la designació de medicament orfe en la SLG i en la SD i es proposa com a teràpia addicional de convulsions associades a SLG o SD en pacients a partir de dos anys d'edat.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques del cannabidiol (CBD)

Principi actiu¹	Cannabidiol
Nom comercial¹	Epidyolex®
Laboratori¹	GW Pharma (Internacional), B.V.
Presentacions¹	100 mg/ml solució oral, flascó de 100 ml
Excipients de declaració obligatòria⁴	<u>Cada ml de solució conté:</u> 79 mg d'etanol anhidre 736 mg d'oli de sèsam refinat 0,0003 mg d'alcohol benzílic
Codi ATC²	N03AX24 – Cannabidiol
Procediment d'autorització²	Pendent de preu
Condicions de dispensació²	Dispensació ambulatoria a hospitals
Informació de registre	Medicament orfe
Indicació avaluada i data d'autorització¹	EMA/AEMPS (19.09.2019): Epidyolex® està indicat com a tractament complementari de convulsions associades amb la síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o la síndrome de Dravet (SD) en combinació amb clobazam, per a pacients de 2 anys i més. FDA (25.06.2018): Epidyolex® està indicat per al tractament de les convulsions associades amb la síndrome de Lennox-Gastaut o la síndrome de Dravet en pacients de 2 anys d'edat o més.
Situació de finançament²	En estudi o sense petició de finançament
Mecanisme d'acció¹	Es desconeixen els mecanismes exactes pels quals el CBD exerceix els seus efectes anticonvulsius en humans. Es postula que el CBD modula el calci intracel·lular a través del receptor acoblat a proteïnes G 55 (GPR55) i els canals del receptor de potencial transitori vanil-loide I (TRPV1) i inhibint la recaptació cel·lular d'adenosines a través del transportador equilibratiu de nucleòsids 1 (ENT-1), respectivament. Es destaca que l'efecte no és dirigit pels receptors del canabinoide.
Posologia, forma d'administració i avaluació de la resposta en la indicació avaluada¹	El tractament amb Epidyolex® l'haurien d'iniciar i supervisar metges amb experiència en el tractament de l'epilèpsia. La dosi inicial recomanada de CBD és 2,5 mg/kg dues vegades al dia (5 mg/kg/dia) durant una setmana. Després d'una setmana, s'ha d'augmentar a una dosi de manteniment de 5 mg/kg dues vegades al dia (10 mg/kg/dia). En funció de la tolerabilitat i la resposta clínica de cada persona, es pot augmentar la dosi amb increments setmanals de 2,5 mg/kg administrats dues vegades al dia (5 mg/kg/dia) fins a arribar a una dosi recomanada màxima de 10 mg/kg dues vegades al dia (20 mg/kg/dia).

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a principis de juliol de 2020. L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de cannabidiol per al tractament de la SLG i la SD prové principalment de dos estudis de fase III en pacients amb SLG, dos estudis de fase III en pacients amb SD, un estudi d'extensió obert i un programa d'accés ampliat on es van incloure pacients amb diferents epilèpsies farmacoresistents.

Síndrome de Lennox-Gastaut:

- **GWEP 1414** (GWPCARE3; NCT02224560): estudi de fase III, aleatoritzat, multicèntric, amb cegament doble i controlat amb placebo de 14 setmanes de període de tractament per avaluar l'eficàcia i la seguretat de CBD a les dosis de 10 i 20 mg/kg/dia en pacients d'entre 2 i 55 anys.
- **GWEP 1423** (GWPCARE4; NCT02224690): estudi de fase III, aleatoritzat, multicèntric, amb cegament doble i controlat amb placebo de 14 setmanes de període de tractament per avaluar l'eficàcia i la seguretat de CBD 20 mg/kg/dia en pacients d'entre 2 i 55 anys.

Síndrome de Dravet:

- **GWEP 1424** (GWPCARE2; NCT02224703): estudi de fase III, aleatoritzat, multicèntric, amb cegament doble i controlat amb placebo, de 14 setmanes de període de tractament, per avaluar l'eficàcia i la seguretat de CBD a les dosis de 10 i 20 mg/kg/dia en nens i adults joves.
- **GWEP 1332 Part B** (GWPCARE1; NCT02091375): estudi fase de III, aleatoritzat, multicèntric, amb cegament doble i controlat amb placebo, de 14 setmanes de període de tractament, per avaluar l'eficàcia i la seguretat de CBD 20 mg/kg/dia en nens i adults joves.

Estudi d'extensió:

- **GWEP 1415** (GWPCARE5; NCT02224573): estudi d'extensió obert per estudiar la seguretat a llarg termini tant en pacients amb SLG com en pacients amb SD provinents dels estudis pivot.
- **Programa d'accés ampliat (PAA)** per a pacients amb epilèpsies farmacoresistents on es van incloure pacients amb SLG i SD, entre d'altres, exclosos dels assaigs pivot.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia³

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

Els quatre estudis pivot van compartir el disseny següent: període basal de 4 setmanes, seguit d'un període de tractament de 14 setmanes (dividit en un període de titulació de 2 setmanes d'escalada de dosi i un període de manteniment de 12 setmanes amb dosificació estable) i un període de disminució de dosi de 10 dies (en pacients que no van continuar el període d'extensió) amb un seguiment de seguretat de fins a 4 setmanes després de l'última dosi.

Els pacients inclosos havien mantingut els medicaments antiepilèptics (≥ 1 fàrmac) i altres intervencions (p. ex.: dieta cetogènica i estimulació del nervi vague) estables com a mínim quatre setmanes abans del cribratge i es comprometien a continuar amb el tractament estable durant el desenvolupament de l'assaig.

És important tenir en compte que la convulsió primària en cada síndrome es diferent: en la SLG és la convulsió de caiguda, i en la SD, la convulsió motora.

LGS	DS
Convulsió primària: de caiguda ^a	Convulsió primària: motora
Convulsió tonicoclònica	Convulsió tonicoclònica
Convulsió tònica	Convulsió tònica
Convulsió atònica	Convulsió atònica
	Convulsió clònica

a) Atac que involucra tot el cos, el tronc o el cap i que va conduir el pacient (o podria haver-lo conduït) a caure, lesionar-se, desplomar-se en una cadira o donar-se un cop al cap contra una superfície.

Taula 2. Característiques dels assaigs clínics de cannabidiol per al tractament de convulsions associades amb SLG o SD

Estudi	Disseny	Població			Grup(s) intervenció	Grup(s) control	Variables avaluades en l'informe		
		N pacients aleatoritzats	Criteris d'inclusió	Criteris d'exclusió			Principal	Secundàries (ordre de prova)	
GWEP 1414 (SLG)	ACA, fase 3, multicèntric, CD, controlat amb PBO. Criteris d'estratificació segons grup d'edat: SLG: 2 a < 6, 6 a < 12, 12 a < 18, i 18 a < 56; SD: 2 a < 6, 6 a < 13, 13 a < 19	N = 225 (2:2:1:1)	<u>Criteris d'inclusió:</u> Edat: 2-55 anys Diagnòstic clínic de SLG Almenys 2 convulsions de caiguda* cada setmana durant els 28 dies previs a l'inici del tractament (període basal) i tenir un historial de patró d'espiga i ona lents (< 3,0 Hz) en un EEG abans de la inscripció.	<u>Criteris d'exclusió:</u> - Utilització de cànnabis amb finalitat recreativa o medicinal o de medicaments basats en cannabinoides sintètics dins dels tres mesos anteriors al cribratge. - Antecedents d'alcoholisme o abús de substàncies. - Hipersensibilitat a algun component.	CBD-OS 10 mg/kg/dia N = 73	PBO (dosi 10 mg) N = 38	Canvi percentual en la freqüència de convulsions respecte al basal [‡]	1. Nombre de pacients responsius, definits com aquells amb una reducció del ≥ 50% de les convulsions [‡] 2. Canvi percentual en la freqüència total de convulsions [‡] 3. Canvis des de la línia de base en la puntuació de la impressió global del canvi subjecte/cuidador (S/CGIC)	
GWEP 1423 (SLG)	N = 171 (1:1)	≥ 1 FAE en una dosi estable durant almenys 4 setmanes abans del cribratge i haver documentat refractarietat al tractament en més d'un FAE.	CBD-OS 20 mg/kg/dia N = 76		PBO (dosi 20 mg) N = 38				
GWEP 1332B (SD)	Durada: - Període basal: (dies -28 a -1) - 14 setmanes de tractament (període d'ajust posològic de 2 setmanes + període de manteniment de 12 setmanes)	N = 120 (1:1)	<u>Criteris d'inclusió:</u> Edat: 2-18 anys Diagnòstic de SD		CBD-OS 20 mg/kg/dia N = 61	PBO N = 59			Nombre de pacients responsius, definits com aquells amb una reducció del ≥ 50% de les convulsions [‡]
GWEP 1424 (SD)	N = 199 (2:2:1:1)	4 convulsions motores** durant els 28 dies previs a l'inici del tractament. ≥ 1 FAE en una dosi que ha estat estable durant almenys 4 setmanes abans del cribratge.	CBD-OS 10 mg/kg/dia N = 66		PBO (10 mg) N = 32	Canvi de convulsions [‡]			1. Canvi en les convulsions [‡] totals 2. Nombre de pacients responsius, definits com aquells amb una reducció del ≥ 50% de les convulsions [‡] 3. Puntuació CGIC
			CBD-OS 20 mg/kg/dia N = 67	PBO (20 mg) N = 33					

SLG: síndrome Lennox-Gastaut; SD: síndrome Dravet; ACA: assaig clínic aleatoritzat; CD: cegament doble; CBD-OS: cannabidiol solució oral; PBO: placebo; FAE: fàrmac antiepilèptic; OLE: assaig d'extensió obert; EEG: electroencefalografia.

* Es va definir una convulsió de caiguda com una crisi (àtona, tònica o tonicoclònica) que involucra tot el cos, el tronc o el cap i que condueix o podria conduir el pacient a caure, lesionar-se, desplomar-se en una cadira o donar-se un cop al cap contra un superfície.

** Es va definir convulsió motora com una convulsió tònica, clònica, tonicoclònica o àtona.

‡ Convulsió de caiguda per als assaigs de SLG 1414 i 1423; o convulsió motora per als assaigs de SD 1332B i 1424.

Variables utilitzades als assaigs

Els objectius principals primaris i secundaris es van centrar majoritàriament en els canvis en la freqüència de convulsions. Es va informar diàriament del nombre i del tipus de convulsions experimentades per un pacient mitjançant un sistema interactiu de resposta de veu (IVRS) via telefònica.

A continuació es presenten les variables utilitzades en els assaigs pivot.

Taula 3. Variables dels assaigs pivot de cannabidiol en el tractament de convulsions associades amb SLG o SD

Variable	Descripció	Període temporal de valoració
Variable primària		
Canvi percentual en la freqüència de convulsions respecte al basal* (1414, 1423 i 1332B)	<p>Es valora la capacitat del CBD-OS per disminuir el nombre de convulsions. S'expressa com el percentatge de canvi en la freqüència mensual (mitjana de 28 dies) de convulsions respecte al valor basal durant el període de tractament de 14 setmanes en pacients tractats amb CBD-OS comparat amb placebo.</p> <p>Es va calcular una estimació de la diferència mitjana entre 20 mg/kg/dia CBD-OS i placebo 20 mg, i 10 mg/kg/dia CBD-OS i placebo 10 mg (1414), juntament amb un interval de confiança aproximat del 95% (IC).</p> <p><u>El percentatge de canvi respecte al valor basal es calcula de la següent manera:</u> [freqüència durant el període de tractament - freqüència durant la línia base / freqüència durant la línia base] × 100.</p> <p>La freqüència de cada període es basa en mitjanes de 28 dies i es calcula com: nombre de convulsions en el període / nombre de dies notificats en IVRS durant el període × 28.</p>	Període de tractament de 14 setmanes (inclòs un període de titulació de 2 setmanes i un període de manteniment de 12 setmanes)
Canvi de convulsions* (1424)	<p>Canvi en les convulsions motores durant el període de tractament en comparació amb el valor inicial.</p> <p>Les dades es van informar com la proporció de mitjana geomètrica dels mínims quadrats en convulsions motores i es van expressar com a reducció percentual.</p>	
Variables secundàries		
Pacients amb ≥ 50% de reducció de la freqüència de convulsions* (per a tots els assaigs)	Nombre de pacients responsius, definits com aquells amb una reducció del ≥ 50% en la freqüència de convulsions* respecte al valor basal durant el període de tractament de la branca CBD-OS davant de placebo. Anàlisi ITT.	
Canvi percentual en la freqüència total de convulsions* (1414 i 1423)	<p>Canvi percentual respecte al valor basal en la freqüència total de convulsions (mitjana de 28 dies) durant el període de tractament de 14 setmanes de la branca CBD-OS davant de placebo. Anàlisi ITT.</p> <p>Es va calcular una estimació de la diferència mitjana entre 20 mg/kg/dia CBD-OS i placebo, i 10 mg/kg/dia CBD-OS i placebo (1414).</p>	
Canvi en les convulsions* totals (1424)	<p>Canvi en les convulsions totals durant el període de tractament en comparació amb el valor basal.</p> <p>Les dades reportades com la proporció de mitjana geomètrica dels mínims quadrats en les convulsions totals i expressades com a reducció percentual.</p>	
Canvi des del valor basal en la puntuació S/CGIC (1414 i 1423)	<p>Canvi des del valor basal en la puntuació de la impressió global del canvi subjecte/cuidador (S/CGIC) en la darrera visita de la branca CBD-OS davant de placebo. Anàlisi ITT.</p> <p>L'S/CGIC es va utilitzar per avaluar l'estat general del participant en una escala de 7 punts, utilitzant els marcadors «molt millorats, millorats, lleugerament millorats, sense canvis, lleugerament pitjors, pitjors o molt pitjors» (1 = molt millorat; 7 = molt pitjor). El primer dia es va demanar al cuidador que escrivís una breu descripció de l'estat general del participant com a ajuda de memòria per al qüestionari S/CGIC en les visites posteriors.</p> <p>Es preveia que només un petit percentatge de pacients completés la versió del qüestionari. Per tant, es va definir una puntuació combinada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si es completava tant un CGIC com un SGIC, s'utilitzava el CGIC. • Si només es completava el CGIC, s'utilitzava el CGIC. • Si només es completava l'SGIC, s'utilitzava l'SGIC. 	Última visita del pacient

Puntuació CGIC (1424)	<p>Puntuació de la impressió global del canvi cuidador (CGIC) en la darrera visita de la branca CBD-OS respecte a placebo. Anàlisi ITT.</p> <p>Les puntuacions de la darrera visita es van analitzar mitjançant la regressió logística ordinària. El modelatge proporcional de probabilitats es va dur a terme incloent-hi el grup de tractament com a factor. Es va presentar l'OR estimada (20 mg/kg/dia CBD-OS vs. placebo i 10 mg/kg/dia CBD-OS vs. placebo), el 95% d'IC per a l'OR i el valor p provant la hipòtesi nul·la que l'OR és igual a 1.</p>	
-----------------------	---	--

SLG: síndrome Lennox-Gastaut; SD: síndrome Dravet; IMP: medicament d'investigació; CBD-OS: cannabidiol solució oral; PBO: placebo; ITT: intenció de tractar; S/CGIC: impressió global del canvi subjecte/cuidador; OR: odds ratio.

¥ convulsió de caiguda per als assaigs de SLG 1414 i 1423; o convulsió motora per als assaigs de SD 1332B i 1424.

Tots els pacients aleatoritzats que van rebre almenys 1 dosi d'IMP i que van tenir almenys 1 punt final d'eficàcia van ser inclosos en l'anàlisi ITT establerta segons el seu grup de tractament aleatori.

Característiques dels pacients inclosos

En general, les característiques demogràfiques dels pacients inclosos en els diferents estudis pivot estaven ben equilibrades entre els grups (taula 4).

Taula 4. Característiques basals dels pacients inclosos en els assaigs clínics

	SLG							SD						
	GWEP 1414				GWEP 1423			GWEP 1332B			GWEP 1424			
	CBD-OS 20 mg/kg/dia (N = 82)	CBD-OS 10 mg/kg/dia (N = 67)	PBO (N = 76)	TOTAL (N = 225)	CBD-OS 20 mg/kg/dia (N = 86)	PBO (N = 85)	TOTAL (N = 171)	CBD-OS 20 mg/kg/dia (N = 61)	PBO (N = 59)	TOTAL (N = 120)	CBD-OS 20 mg/kg/dia (N = 64)	CBD-OS 10 mg/kg/dia (N = 69)	PBO (N = 65)	TOTAL (N = 198)
Edat (anys)														
Mitjana (DE)	16,5 (11,1)	14,7 (8,8)	15,3 (9,3)	15,6 (9,8)	15,5 (8,7)	15,3 (9,8)	15,4 (9,2)	9,7 (4,7)	9,8 (4,9)	9,8 (4,8)	9,2 (4,4)	9,2 (4,2)	9,6 (4,6)	9,3 (4,4)
Mediana	13,8	12,4	12,7	12,9	14,2	13,3	13,9	9,1	9,2	9,2	10,0	8,2	9,1	9,0
Mín.-màx.	2,6-48,0	2,6-38,2	2,6-43,4	2,6-48,0	2,7-38,9	2,8-45,1	2,7-45,1	2,5-18,0	2,3-18,4	2,3-18,4	2,2-18,9	2,3-17,7	2,2-18,1	2,2-18,9
Grup d'edat (%)														
2-5 anys	11,0	11,9	11,8	11,6	12,8	14,1	13,5	29,5	28,8	29,2	30,4	28,1	27,7	28,8
6-11 anys en SLG	32,9	32,8	31,6	32,4	30,2	31,8	31,0	37,7	40,7	39,2	44,9	48,4	43,1	45,5
6-12 anys en SD														
12-17 anys en SLG	25,6	26,9	26,3	26,2	22,1	21,2	21,6	32,8	30,5	31,7	24,6	23,4	29,2	25,8
13-18 anys en SD														
18-55 anys en SLG	30,5	28,4	30,3	29,8	34,9	32,9	33,9							

Resultats

A continuació es mostren els resultats obtinguts de les variables referides en la taula 3.

Taula 5. Resultats dels assaigs clínics de CBD en el tractament de convulsions associades amb SLG o SD durant el període de tractament (anàlisi ITT)

	SLG					SD				
	GWEP 1414			GWEP 1423		GWEP 1332B		GWEP 1424		
	CBD-OS 20 mg/kg/dia (N = 76)	CBD-OS 10 mg/kg/dia (N = 73)	PBO (N = 76)	CBD-OS 20 mg/kg/dia (N = 86)	PBO (N = 85)	CBD-OS 20 mg/kg/dia (N = 61)	PBO (N = 59)	CBD-OS 20 mg/kg/dia (N = 67)	CBD-OS 10 mg/kg/dia (N = 66)	PBO (N = 65)
Variable d'eficàcia primària										
Freqüència de convulsions de caiguda (SLG) o motores (SD) per a 28 dies										
Mediana del període basal (Q1; Q3)	85,53 (38,3; 151,5)	86,90 (40,6; 190,0)	80,25 (47,8; 148,0)	71,43 (27,0; 156,0)	74,67 (47,3; 144,0)	12,44 (6,2; 28,0)	14,88 (7,0; 36,0)	9,03 (6,3; 21,2)	13,53 (6,0; 31,2)	16,63 (7,0; 51,1)
Mediana del període de tractament (Q1; Q3)	44,86 (14,4; 117,4)	50,00 (20,5; 113,2)	72,66 (35,3; 125,0)	31,38 (14,4; 92,0)	56,29 (29,7; 129,3)	5,92 (3,2; 17,3)	14,14 (4,2; 31,1)			
Canvi de percentatge durant el tractament (Q1; Q3)	-41,86 (-72,4; -1,3)	-37,16 (-63,8; -5,6)	-17,17 (-37,1; 0,9)	-43,90 (-69,6; -1,9)	-21,80 (-45,7; 1,7)	-38,94 (-69,5; -4,8)	-13,29 (-52,5; 20,2)			
Reducció percentual del recompte de convulsions (IC 95%)								45,7 (34,2; 55,2)	48,7 (37,9; 57,6)	26,9 (11,9; 39,4)
Comparació CBD-OS vs. PBO										
Diferència mediana estimada (IC) ^a	-21,57 (-34,79; -6,67)	-19,19 (-31,24; -7,69)		-17,21 (-30,32; -4,09)		-22,79 (-41,06; -5,43)		0,74 (0,57; 0,97)	0,70 (0,54; 0,92)	
Valor p ^a	0,0047	0,0016		0,0135		0,0123		0,0299	0,0095	
Variables d'eficàcia secundàries										
Reducció del ≥ 50% de la freqüència de convulsions de caiguda (SLG) o motores (SD) des del valor basal										
Sí (%)	30 (39,5)	26 (35,6)	11 (14,5)	38 (44,2)	20 (23,5)	26 (42,6)	16 (27,1)	33 (49,3)	29 (43,9)	17 (26,2)
No (%)	46 (60,5)	47 (64,4)	65 (85,5)	48 (55,8)	65 (76,5)	35 (57,4)	43 (72,9)	34 (50,7)	37 (56,1)	48 (73,8)
CBD-OS vs. PBO										
Odds ratio (IC) ^b	3,85 (1,75; 8,47)	3,27 (1,47; 7,26)		2,57 (1,33; 4,97)		2,00 (0,93; 4,30)		2,74 (1,32; 5,70)	2,21 (1,06; 4,62)	
Valor p ^b	0,0006	0,0030		0,0043		0,0784		0,0069	0,0332	

Freqüència total de convulsions (per a 28 dies)										
Mediana del període base (Q1; Q3)	174,29 (82,7; 392,4)	165,00 (81,3; 359,0)	180,63 (90,4; 431,3)	144,56 (72,0; 385,7)	176,69 (68,6; 359,5)			26,00 (10,0; 194,1)	34,50 (10,4; 104,5)	46,34 (16,0; 217,0)
Mediana del període de tractament (Q1; Q3)	90,33 (28,7; 234,0)	76,08 (38,5; 188,4)	138,91 (65,2; 403,4)	83,75 (27,4; 255,4)	128,68 (59,3; 337,4)					
Canvi de percentatge de la mediana durant el tractament (Q1; Q3)	-38,40 (-64,6; -0,7)	-36,44 (-64,5; -10,8)	-18,47 (-39,0; 0,5)	-41,24 (-62,8; -13,0)	-13,70 (-45,0; 7,3)					
Reducció percentual del recompte de convulsions (IC 95%)								47,3 (36,9; 56,0)	56,4 (47,8; 63,6)	29,7 (16,0; 41,1)
Comparació CBD-OS vs. PBO										
Diferència medianes estimada (IC)^a	-18,76 (-31,80; -4,43)	-19,47 (-30,37; 7,47)		-21,13 (-33,26; -9,37)				0,75 (0,58; 0,97)	0,62 (0,48; 0,80)	
Valor p ^a	0,0091	0,0015		0,0005				0,0255	0,0003	

a) Es presenta la diferència mediana estimada de Hodges-Lehmann i IC del 95%, i el valor p de la prova de la classificació de Wilcoxon.

b) Valor p calculat a partir d'un test CMH estratificat per grups d'edat (2-5, 6-11, 12-17, 18-55 anys).

Els resultats obtinguts de les variables principals en els quatre estudis pivot mostren una reducció de la mediana en la freqüència de les convulsions primàries d'aproximadament el 40-50% en els grups tractats amb CBD-OS en comparació amb el 15-25% en els grups de placebo. Els resultats van ser consistents amb les diferents anàlisis de sensibilitat dutes a terme.

A l'estudi GWEP 1414, en pacients amb SLG, es va observar una reducció de la freqüència de crisis estadísticament significativa en les dues dosis estudiades (10 i 20 mg/kg/dia) quan es va comparar amb el grup placebo. Els resultats obtinguts per a la dosi de 20 mg/kg/dia van ser consistents amb els observats a l'estudi GWEP 1423 i amb els diferents resultats de les variables secundàries, incloses les anàlisis dels pacients responsius i la impressió global del canvi. Pel que fa als dies lliures de crisi, la diferència de tractament en la SLG es va correspondre amb 3-5 dies lliures de convulsió durant 28 dies³.

De manera similar, el resultat de la variable principal de l'estudi GWEP 1424, en pacients amb SD, va mostrar una diferència estadísticament significativa en la reducció de les crisis en les dues dosis estudiades quan es van comparar amb la branca placebo. Els resultats també van ser consistents amb els obtinguts a l'estudi GWEP 1332B, on s'observa una disminució de la freqüència de crisis a favor de la branca CBD-OS davant de la branca placebo (-22,79; IC del 95%: -41,06, -5,43; p = 0,0123). No obstant això, el resultat de la variable secundària clau (anàlisi de pacients responsius) no es va assolir en l'estudi GWEP 1332B (variable secundària clau inicial de l'anàlisi jerarquitzada). A l'estudi GWEP 1424, les principals anàlisis secundàries van donar suport al resultat obtingut de la variable principal.

Els resultats de la variable de canvi en la puntuació de la impressió global del canvi subjecte/cuidador (S/CGIC) van mostrar una millora de l'estat general superior en els pacients que van prendre CBD respecte a PBO en els tres assaigs clínics que van considerar aquesta variable (GWEP 1414, GWEP 1423 i GWEP 1424). Les diferències observades en el grup CBD, tant per a la dosi de 20 mg/kg/dia com per a la dosi de 10 mg/kg/dia, respecte a PBO van ser estadísticament significatives en tots els assaigs.

Anàlisi de subgrup dels assaigs pivot

Tractament concomitant amb clobazam (CLB)

Algunes de les diferències en la grandària de l'efecte aparent del CBD entre pacients tractats amb i sense CLB es pot atribuir a la interacció farmacocinètica bidireccional amb CLB, la qual cosa augmenta la concentració del metabòlit actiu de CLB (N-CLB) i de CBD (7-OH-CBD). El CBD-OS i el CLB tenen una interacció metabòlica complexa de dues vies. El CBD-OS inhibeix CYP2C19 que es necessita per metabolitzar el metabòlit actiu N-CLB. Això condueix a un augment de 2 a 4 vegades en N-CLB i a un augment aproximat d'1,5 vegades a les concentracions de 7-OH-CBD. En els estudis pivot, un 50% de pacients amb SLG i un 65% de pacients amb SD prenen clobazam de manera concomitant.

En una anàlisi agrupada de la variable principal (canvi percentual en la freqüència de convulsions respecte al valor basal) dels estudis pivot es va observar una tendència a la resposta favorable al tractament en aquells pacients que prenen CLB respecte als que no en prenen. La diferència en els resultats de la variable principal dels pacients que no prenen CLB va ser menor en 4 dels 6 grups analitzats (< 15% de canvi davant de placebo). Malgrat que el laboratori titular de comercialització va presentar diverses anàlisis per demostrar l'efecte independent del CBD-OS, la impressió global és que l'efecte del CBD-OS és superior en aquell subgrup de pacients en tractament amb CLB (proporcions de tractament de 0,46–0,7) que en aquells que no prenen clobazam (proporcions de tractament 0,71–0,92), i de manera més accentuada en la SLG i amb la

dosi de 20 mg/kg/dia.

En contradicció amb els resultats de la variable principal respecte a la utilització de CBD-OS de manera independent a CLB, una metanàlisi realitzada per la companyia mostra que no hi ha diferències en el nombre de pacients responsius (reducció del $\geq 50\%$ en la freqüència de convulsions respecte al valor basal) en funció de la dosi ni en funció de la coadministració amb CLB.

No obstant això, el CHMP conclou que s'observa un efecte favorable però escàs del CBD-OS independent de clobazam, però se'n desconeix la rellevància clínica. Basant-se en totes les anàlisis realitzades, semblaria que el benefici observat del fàrmac prové principalment d'aquells pacients tractats de manera concomitant amb CLB. Tenint en compte aquestes inquietuds, el CHMP no considera que s'hagi demostrat de manera convincent que la mida de l'efecte en pacients SLG i SD sense CLB sigui rellevant clínicament. Per tant, considera que les dades d'eficàcia presentades donen suport a l'ús de CBD conjuntament amb CLB.

Estudis de suport

Un assaig d'extensió obert (AEO) de fase 3 (GWEP 1415) i un programa d'accés ampliat (PAA) realitzat amb l'ús de nous medicaments en investigació van proporcionar dades de suport pel que fa a l'eficàcia de CBD-OS (adjunt al tractament farmacològic antiepilèptic existent) en el tractament de les convulsions associades a SLG i SD.

Taula 6. Característiques dels estudis de suport

	GWEP 1415	PAA
Descripció	AEO per a pacients amb SLG o SD que van participar als estudis pivots (GWEP 1414, GWEP 1423, GWEP 1332 o GWEP 1424) i van completar el període de tractament	Estudis d'observació oberts per a pacients amb epilèpsia refractària, que inclouen, entre d'altres, pacients amb SLG o SD que no eren candidats als assaigs pivots
Població de pacients	Pacients d'entre 2 i 55 anys amb un diagnòstic clínic de SD o SLG, en tractament amb ≥ 1 FAE a dosi estable, i que van completar un dels estudis pivot amb CBS-OS	Pacients amb epilèpsia farmacoresistent en tractament amb > 1 FAE a dosis estables
Grup de tractament: nombre de pacients tractats ^a	CBD-OS: 630	CBD-OS (tots els pacients): 684 CBD-OS (SD + SLG): 161
Tractament	Període de tractament (fins a 3 anys): <ul style="list-style-type: none"> Període de titulació (setmanes 1-2): CBD-OS 2,5 mg/kg/dia, augmentant 2,5-5,0 mg/kg cada dos dies durant 11 dies Període de manteniment: CBD-OS fins a un màxim de 30 mg/kg/dia 	Període basal (4 setmanes) Període de tractament (fins a l'aprovació de CBD-OS): <ul style="list-style-type: none"> Període de titulació (setmanes 5-8): CBD-OS 5 mg/kg/dia, augmentant 5 mg/kg cada 3-14 dies Període de manteniment: CBD-OS fins a un màxim de 50 mg/kg/dia
Objectius d'eficàcia	<ul style="list-style-type: none"> Canvi de percentatge en la freqüència de convulsions de caiguda (SLG) i de convulsions motores (SD i combinades^b) i freqüència de convulsions totals (SD, SLG i combinades^b) respecte a la freqüència basal Nombre de pacients lliures de convulsions de caiguda (SLG), lliures de convulsions motores (SD i SLG combinades^b) i lliures de convulsions totals (SD i SLG combinades^b) 	<ul style="list-style-type: none"> Canvi de percentatge respecte al basal en la freqüència de convulsions motores i la freqüència del total de convulsions per a SD, SLG i combinades^b Proporció de pacients amb reduccions $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ o 100% respecte al basal en la freqüència de convulsions motores i convulsions totals de SD, SLG i combinades^b

PAA: programa d'accés ampliat; FAE: fàrmac antiepilèptic; CBD-OS: solució oral de cannabidiol; SD: síndrome de Dravet; SLG: síndrome de Lennox-Gastaut; PBO: placebo.

a) Segons dates de tall de dades de l'1 de maig (GWEP 1415) i del 8 de desembre de 2016 (PAA).

b) SLG + SD.

GWEP 1415

La informació sobre les convulsions es va registrar setmanalment fent servir un IVR. Durant l'estudi es va permetre la disminució de dosi de CBD-OS per part de l'investigador en cas d'intolerància o l'augment fins a 30 mg/kg/dia amb la finalitat d'aconseguir un millor control de les convulsions.

L'objectiu primari de l'estudi va ser la definició del perfil d'efectes adversos i altres avaluacions de seguretat. L'objectiu secundari va anar dirigit a la valoració d'eficàcia.

En pacients amb SLG, la durada mitjana del tractament va ser de 38 setmanes a una dosi mitjana de 23 mg/kg/d. La reducció mitjana des del valor basal en la disminució de la freqüència de les convulsions de caiguda (quantificada mensualment durant períodes de 12 setmanes) va variar del 48% al 60% fins a la setmana 48. La reducció mitjana en la freqüència total de les convulsions mensuals va variar del 48% al 57% en tots els períodes de 12 setmanes fins a la setmana 48. El 88% dels pacients/cuidadors van informar d'una millora en l'estat general del pacient segons l'escala S/CGIC.

En pacients amb SD, la durada mitjana del tractament va ser de 274 dies (rang 1-512), amb una dosi mitjana de 21 mg/kg/dia. En els pacients de GWPCARE1 Part B, la reducció mitjana en la freqüència de les crisis mensuals, avaluada en períodes de 12 setmanes, des de l'inici fins a la setmana 48 va variar del 38% al 44% per a les crisis motores i del 39% al 51% per a les crisis totals. Després de 48 setmanes de tractament, el 85% dels pacients/cuidadors van informar d'una millora en la condició general del pacient en l'escala S/CGIC.

En conjunt, els resultats de l'anàlisi intermèdia mostren que els pacients amb SLG i SD van experimentar una reducció en la freqüència de les convulsions en comparació amb els valors inicials de l'assaig pivot. Les reduccions mitjanes eren comparables en magnitud amb les observades en els grups actius dels assaigs pivot.

Programa d'accés ampliat

El PAA comprèn estudis observacionals oberts per a pacients amb epilèpsies refractàries, que incloïen aquells amb SLG o SD que no eren candidats per als assaigs pivot. Es va permetre un increment de dosi de fins a un màxim de 50 mg/kg/dia, segons el lloc.

En les anàlisis d'eficàcia es van incloure un total de 92 pacients amb SLG i 58 pacients amb SD. En la data de tall provisional de dades (8 de desembre de 2016) s'havien retirat 24 pacients amb SLG (26%) i 17 pacients amb SD (29%), principalment a causa de la manca d'eficàcia. Més de la meitat dels pacients amb SLG i SD havien estat tractats durant més d'un any (mitjana de tractament de 78 setmanes) a una dosi d'entre 21 i 25 mg/kg/dia. Després de 12 setmanes, el CBD (addicionat al tractament antiepilèptic del pacient) va reduir la mitjana de les convulsions motores mensuals en un 50% i de les convulsions totals en un 44%, amb reduccions constants en ambdós tipus de convulsions durant 96 setmanes. Després de 12 setmanes, la proporció de pacients amb reduccions $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% en les convulsions motores va ser del 53%, del 23% i del 6%. Les taxes de resposta per a les convulsions motores i totals van ser constants durant 96 setmanes. En general, els pacients van experimentar una reducció mitjana en la freqüència de convulsions comparable en magnitud amb l'observada en els grups actius dels assaigs pivot.

6. Avaluació de la seguretat

Les dades de seguretat de CBD-OS provenen dels diferents estudis en ambdues síndromes, així com de l'estudi d'extensió obert. Un total de 456 pacients amb SLG i SD es van exposar a CBD-OD en els assaigs de fase II i III i un total de 644 pacients a l'estudi d'extensió.

Esdeveniments adversos

Els esdeveniments adversos (EA) més freqüents en SLG van ser la somnolència o sedació i la diarrea, i en SD, la somnolència o sedació, la disminució de la gana, la diarrea, la febre, la fatiga i els vòmits.

Esdeveniments adversos d'interès

De manera general, es van produir més EA a les branques de tractament (88,2%) que a les branques placebo (76%), i més a la dosi de 20 mg/kg/dia (90,2%) que a la de 10 mg/kg/dia (84,2%). Els esdeveniments adversos més freqüents es presenten a la taula següent.

Taula 7. Esdeveniments adversos més freqüents amb cannabidiol

Sistema de classificació d'òrgans	Freqüència*	Reaccions adverses dels assaigs clínics
Infeccions i infestacions	Freqüents	Pneumònia, bronquitis, nasofaringitis, infecció urinària
Trastorns del metabolisme i de la nutrició	Molt freqüents	Disminució de la gana
	Freqüents	Augment de la gana
Trastorns psiquiàtics	Freqüents	Irritabilitat, insomni, agressivitat, comportament anormal, nerviosisme
Trastorns del sistema nerviós	Molt freqüents	Somnolència
	Freqüents	Letargia, baveig, tremolor
Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínic	Freqüents	Tos
Trastorns gastrointestinals	Molt freqüents	Diarrea, vòmits
Trastorns hepatobiliars	Freqüents	Augment d'AST, augment d'ALT, augment de GGT, anomalies en les proves funcionals hepàtiques
Trastorns de la pell i del teixit subcutani	Freqüents	Erupció cutània
Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració	Molt freqüents	Febre, cansament
Exploracions complementàries	Freqüents	Pèrdua de pes

* La freqüència es defineix de la manera següent: molt freqüents ($\geq 1/10$), freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) i poc freqüents ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Esdeveniments adversos relacionats amb la funció hepàtica

En general, un 14,9% de pacients tractats amb CBD-OS (17,6% i 9,4% a la dosi de 20 i 10 mg/kg/dia, respectivament) van presentar EA hepàtics davant del 3,1% de pacients tractats amb placebo. Els tres EA més comuns van ser l'increment d'ALT, d'AST i de GGT.

Es va determinar que el risc d'elevació de transaminases depenia de la dosi. La majoria de pacients presentaven increments inferiors a tres vegades el límit superior de la normalitat.

L'increment de transaminases també es va associar a l'ús concomitant de CBD-OS amb valproat i, amb menor freqüència, amb clobazam. La majoria de casos es van observar durant els 30 primers dies de tractament; malgrat això, alguns van començar posteriorment. Aquests resultats fan necessari el monitoratge constant dels enzims hepàtics al llarg del tractament.

L'estudi d'extensió obert mostra un patró molt similar. S'hi va reportar un cas d'insuficiència hepàtica aguda, un cas d'insuficiència hepàtica i un cas d'hepatotoxicitat, tots tres en pacients que rebien una dosi de 20 mg/kg/dia en combinació amb valproat o clobazam. En el cas d'insuficiència hepàtica aguda es va discontinuar el tractament.

Afectació al sistema nerviós central (SNC)

S'han observat casos de somnolència i sedació en assaigs controlats amb CBD-OS en ambdues síndromes. La freqüència d'aquests esdeveniments en pacients que rebien 10 mg/kg/dia de CBD-OS i prenen clobazam era d'un 36%, i va arribar al 41% en pacients que rebien una dosi de 20 mg/kg/dia amb ús concomitant de clobazam. La majoria d'aquests EA van ser transitoris i només un 3% van ocasionar la discontinuació del tractament. Es va observar agressió i irritabilitat en un 9% i un 5% dels pacients tractats amb CBD-OS, respectivament, i no es van relacionar amb la dosi del fàrmac. Cap pacient va mostrar al·lucinacions o psicosis. Els EA relatius al SNC es van relacionar amb el tractament perquè normalment van aparèixer durant les dues primeres setmanes d'inici del tractament.

Tant en pacients tractats amb CBD-OS com en pacients de la branca placebo es va observar un risc elevat d'estat epilèptic similar entre grups.

No es van poder treure conclusions respecte a l'afectació del CBD-OS en la cognició dels pacients.

Pèrdua de pes

La pèrdua de pes observada en pacients amb SLG o SD es va relacionar amb la dosi: el 19% dels pacients tractats amb 20 mg/kg/dia de CBD-OS van experimentar una pèrdua de pes de $\geq 5\%$, en comparació amb el 8% dels pacients tractats amb 10 mg/kg/dia. La disminució de la gana i la pèrdua de pes poden provocar que es redueixi lleugerament el creixement. En aquest sentit, es recomana revisar de manera periòdica el pes del pacient.

Intencions suïcides

Dos pacients del PAA van presentar comportament suïcida; tots dos prenen dosis superiors als 20 mg/kg/dia. Aquest fet implica que no es pot descartar que el CBD-OS no promogui intencions suïcides.

Altres EA que es van observar van ser alteracions hematològiques i canvis en els nivells de creatinina que no es van considerar rellevants.

Esdeveniments adversos que van portar a la interrupció del tractament

El risc de qualsevol EA que portés a la discontinuació del tractament va ser més gran per a la CBD-OS que per al placebo en tots els grups d'edat. La causa més comuna de discontinuació del tractament va ser l'elevació d'enzims hepàtics. L'afectació gastrointestinal així com la del SNC també van conduir a la interrupció del tractament.

Esdeveniments adversos greus (EAG)

Els EAG van ser més freqüents al grup de CBD-OS que al grup placebo (19,7% vs. 8,9%, respectivament) i van ser conseqüència de l'elevació d'enzims hepàtics, d'alteracions al SNC, d'efectes gastrointestinals i d'infeccions i infestacions, entre d'altres.

Morts

Es van comunicar 7 morts. Una d'elles en un estudi de fase III (GWEP 1423) a la dosi de 20 mg/kg/dia i sis morts a l'estudi d'extensió obert. Les causes de les morts van ser SUDEP (N = 2), obstrucció intestinal amb necrosi i xoc sèptic (N = 1), edema cerebral i pulmonar (N = 1), insuficiència respiratòria per pneumònia broncoaspirativa (N = 1) i infecció respiratòria vírica (N = 2).

Durant el programa d'accés ampliat també es va informar de la mort de 12 pacients (1,8%). La incidència més alta d'EA mortals en el PAA es va situar en els trastorns respiratoris, toràcics i mediastítics (0,9%), seguits dels trastorns del sistema nerviós (0,6%) i, després, dels trastorns generals (0,4%).

6.1. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Contraindicacions:

Hipersensibilitat al principi actiu, a l'oli de sèsam o a algun dels excipients.

Pacients amb augments de les transaminases superiors al triple del límit superior de la normalitat (LSN) i augments de bilirubina superiors al doble de l'LSN.

Interaccions:

Inductors de CYP3A4 o CYP2C19

- Els inductors forts de CYP3A4, com la carbamazepina, l'enzalutamida, el mitotà i l'herba de Sant Joan, o els inductors forts de CYP2C19, com la rifampicina, administrats de forma concomitant amb cannabidiol, poden reduir les concentracions en plasma de cannabidiol i reduir l'eficàcia de cannabidiol. És possible que sigui necessari ajustar-ne la dosi.

Inhibidors de la glucuroniltransferasa (UGT)

- Cannabidiol és un substrat d'UGT1A7, UGT1A9 i UGT2B7. No s'han realitzat estudis d'interaccions entre medicaments amb cannabidiol en combinació amb inhibidors de la UGT. Per això, s'ha d'actuar amb cautela quan s'administrin conjuntament medicaments que se sàpiga que són inhibidors d'aquestes UGT. Pot ser necessari reduir les dosis de cannabidiol o de l'inhibidor quan s'administrin de forma concomitant.

Tractaments amb medicaments antiepilèptics concomitants

Les característiques farmacocinètiques del CBD són complexes i podrien provocar interaccions amb els tractaments de medicaments antiepilèptics concomitants del pacient. A causa d'això, el tractament amb CBD i/o un medicament antiepilèptic concomitant s'haurà d'ajustar durant una supervisió mèdica freqüent i caldrà sotmetre el pacient a un seguiment exhaustiu per observar si es produeixen reaccions adverses al medicament. A més, s'ha de considerar fer un seguiment de les concentracions en plasma.

- *Clobazam*: quan CBD i CLB s'administrin de forma conjunta, es produeixen interaccions farmacocinètiques bidireccionals. L'ús concomitant de CBD i CLB augmenta la incidència dels efectes de somnolència i sedació en comparació amb el placebo. S'ha de considerar una reducció de la dosi de CLB si s'experimenten efectes de somnolència o sedació quan CLB s'administra de forma conjunta amb CBD.

- **Valproat:** l'ús concomitant de CBD i VPA incrementa la incidència d'augment dels enzims de transaminases. Si es produeixen augments de les transaminases amb rellevància clínica, el tractament amb CBD o amb VPA concomitant s'ha de reduir o interrompre en tots els pacients fins que s'observi una recuperació en relació amb aquests augments de transaminases. L'ús concomitant de cannabidiol i valproat incrementa la incidència de diarrees i la disminució de la gana.
- **Estiripentol:** quan CBD es va combinar amb estiripentol, es va produir un petit augment en els nivells d'estiripentol del 28% per C_{màx} i del 55% per AUC. La rellevància mèdica d'això es desconeix, però cal sotmetre el pacient a un seguiment exhaustiu en relació amb les reaccions adverses al medicament.
- **Fenitoïna:** l'exposició a la fenitoïna podria augmentar quan s'administra de forma conjunta amb CBD, ja que la fenitoïna es queda metabolitzada en gran mesura mitjançant CYP2C9, que queda inhibida pel cannabidiol in vitro. La fenitoïna compta amb un índex terapèutic molt estret, de manera que la combinació de CBD amb fenitoïna s'ha d'iniciar amb cautela i, si sorgeixen problemes de tolerabilitat, s'ha de considerar fer una reducció de la dosi de fenitoïna.
- **Lamotrigina:** la lamotrigina és un substrat d'enzims d'UGT, inclosa l'UGT2B7, que resta inhibida pel cannabidiol in vitro. No s'ha realitzat cap estudi clínic en què s'investigui de manera formal aquesta interacció. Els nivells de lamotrigina poden ser elevats quan aquesta s'administra de manera conjunta amb CBD.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

6.2. Pla de gestió de riscos

Taula 8. Riscos importants i informació pendent d'Epidyolex

Riscos identificats	<ul style="list-style-type: none"> • Lesió hepatocel·lular • Somnolència i sedació • Letargia • Pneumònia • Reaccions d'hipersensibilitat
Riscos potencials	<ul style="list-style-type: none"> • Suïcidalitat • Empitjorament de la convulsió • Agressió • Eufòria • Impacte en el desenvolupament cognitiu • Retenció urinària
Informació pendent	<ul style="list-style-type: none"> • Exposició durant l'embaràs i la lactància • Seguretat a llarg termini

Es recomana consultar el resum del [Pla de gestió de riscos](#) per obtenir més informació.

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'eficàcia i la seguretat clíniques de CBD en el tractament de la SLG i la SD s'ha avaluat en quatre estudis pivot (GWEP 1414, GWEP 1423, GWEP 1424 i GWEP 1332 Part B), un estudi d'extensió obert (GWEP 1415) i un programa d'accés ampliat.

Els quatre estudis pivot van ser aleatoritzats, multicèntrics, de cegament doble, de grups paral·lels, controlats amb PBO i de superioritat. Els pacients es van aleatoritzar a rebre tractament amb CBD o placebo a més a més del tractament antiepilèptic estàndard. Els dissenys dels estudis es consideren correctes i l'elecció de PBO com a comparador està justificada, atès que els pacients rebien tractament antiepilèptic estàndard i el CBD es va utilitzar com a teràpia addicional a aquest.

La selecció de dosis es va basar en un únic assaig aleatoritzat, controlat amb placebo, de seguretat i farmacocinètica de rang de dosi de 5, 10 i 20 mg/kg/dia de CBD en nens amb SD (GWEP 1332 Part A). Un comitè independent va aprovar 20 mg/kg/dia com la dosi apropiada de CBD que calia utilitzar en tots els assaigs posteriors. Tot i així, es van utilitzar dosis de 10 i 20 mg/kg/dia en dos dels estudis pivot (GWEP 1414 i GWEP 1423).

Els pacients inclosos als estudis serien extrapolables als pacients dels nostre entorn. No obstant això, manquen dades en pacients menors de dos anys i en població adulta.

La variable principal en els quatre estudis pivot va ser la reducció de la freqüència de les crisis epilèptiques (convulsió de caiguda en SLG i convulsió motora en SD). Aquesta variable es considera adequada per a la valoració de l'eficàcia d'un fàrmac antiepilèptic. Una reducció del 50% en les crisis (criteri de pacient responsiu) es considera un efecte clínicament rellevant. En els quatre estudis es va aconseguir l'objectiu primari, amb una reducció mitjana aproximada del 40-50% en els grups actius en comparació amb una reducció aproximada del 15-25% en els grups placebo. Pel que fa a la SLG, l'anàlisi primària va ser refermada pels resultats dels criteris de valoració secundaris (anàlisis de responsius i impressió global del canvi, entre d'altres). En canvi, pel que fa a la SD, no es va assolir la variable secundària clau (anàlisi de responsius) en un dels estudis (GWEP 1332B).

Si bé els estudis presentats van demostrar que el CBD tenia un efecte beneficiós tant en pacients amb SLG com en SD, l'efecte va semblar impulsat principalment en pacients tractats amb clobazam, mentre que l'eficàcia en pacients sense clobazam va ser menor o no detectable. Aquest fet s'observa en la metanàlisi realitzada pel laboratori titular, on es va concloure que l'efecte del tractament (reducció de la freqüència de convulsions) va ser molt més gran en els subgrups amb CLB (proporcions de tractament de 0,46-0,70) que en els subgrups sense CLB (proporcions de tractament de 0,71-0,92), i promou la indicació final autoritzada a Europa. La interacció farmacocinètica entre CBD-OS i CLB segueix sent l'explicació més probable per a la diferència d'eficàcia observada entre els subgrups amb CLB i sense CLB. En aquest sentit, la majoria de pacients diagnosticats amb SLG o SD en el nostre entorn utilitzen de manera freqüent el CLB i, per tant, podrien ser potencials candidats a rebre CBD en cas de farmacoresistència.

El fet que s'hagin obtingut resultats tan similars pel que fa al CBD en les dues síndromes, etiològicament diferents, fa pensar que el CBD pot tenir propietats anticonvulsives no específiques, ja que no existeix una raó biològica clara per esperar mides d'efectes similars entre síndromes.

En tots els estudis pivot, les anàlisis d'eficàcia es van basar en el judici del cuidador i l'entrada correcta d'informació sobre les convulsions a l'IVRS. La recollida de dades de manera subjectiva pot generar biaixos en la informació registrada. Malgrat això, l'EMA considera els resultats obtinguts suficients per fer una valoració correcta del tractament.

Els pacients de l'estudi d'extensió obert (OLE) i del PAA van experimentar una reducció en la freqüència de convulsions comparable en magnitud amb les observades en els grups actius dels assaigs pivot. Les dades semblen indicar el manteniment de l'eficàcia al llarg del temps, però no es disposa d'un grup de control que permeti extreure conclusions fermes.

Pel que fa a seguretat, existeix un risc elevat d'hepatotoxicitat agreujat en pacients que prenen de manera concomitant valproat i amb una funció hepàtica prèviament afectada en comparació amb aquells pacients que només presenten un dels dos factors de risc. La somnolència i la sedació també s'han associat amb l'administració del fàrmac, especialment en pacients que utilitzen la medicació de manera concomitant amb clobazam. No obstant això, amb les mesures corresponents de monitoratge, es considera que el risc és acceptable davant de la gravetat de la malaltia.

La durada dels assaigs no permet descartar altres esdeveniments adversos a llarg termini o esdeveniments d'aparició menys freqüent.

No s'han observat millores en l'estat epilèctic ni en la SUDEP en els pacients tractats amb CBD. Aquest fet mostra que encara persisteix una clara necessitat mèdica no coberta en la població d'estudi.

Hi ha un efecte pronunciat dels aliments sobre la biodisponibilitat del CBS-OS. Malauradament, en els estudis clínics presentats, el CBD no es va administrar sistemàticament amb aliments o sense. Això genera incertesa sobre la relació entre exposició i seguretat i eficàcia. Tanmateix, aquesta incertesa es considera manejable sempre que el CBD s'administri sistemàticament amb aliments o sense aliments en els pacients.

En general, manquen dades robustes d'eficàcia i seguretat a llarg termini; les dades de pacients adults són molt limitades, i es desconeix l'efecte de la reducció de les crisis en el deteriorament cognitiu dels pacients, així com dades addicionals, per valorar l'efecte del metabòlit actiu del CBD.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la taula 9 es presenta el cost del tractament amb CBD.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos i les possibles mesures d'accés acordades. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos. No s'han tingut en compte els costos indirectes del monitoratge periòdic recomanat de les transaminases en sèrum i dels nivells de bilirubina total.

Taula 9. Cost de cannabidiol

	CANNABIDIOL		
Presentació	Epidyolex® 100 mg/ml solució oral, flascó 100 ml		
Preu envàs / preu unitari*	1.086,8 € 0,10868 € / mg		
Posologia	Dosi recomanada de manteniment: 10 mg/kg/dia Dosi màxima recomanada: 20 mg/kg/dia		
Cost diari	Pes pacient (kg)	20	70
	Dosi recomanada de manteniment	200 mg: 21,74 €	700 mg: 76,08 €
	Dosi màxima	400mg: 43,47 €	1.400 mg: 152,15 €
Cost anual tractament	Pes pacient (kg)	20	70
	Dosi recomanada de manteniment	200 mg: 7.934 €	700 mg: 27.768 €
	Dosi màxima	400mg: 15.867 €	1.400mg: 55.535 €

*Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut) el mes de desembre de 2021 ([PVL notificat + IVA 4%] – RD %).

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Segons les dades proporcionades pels experts clínics consultats, s'estima que la població diana de candidats al tractament amb cannabidiol en combinació amb CLB en SD i SLG des dels 2 anys d'edat podria ser de 100-120 pacients a Catalunya. D'aquests, es considera que 22 estarien diagnosticats amb SD i entre 80 i 100 amb SLG.

Si considerem 100 pacients amb una mitjana d'edat entre 8 anys (SD) i 14 anys (SLG), cosa que suposa un pes d'entre 25 i 50 kg per pacient, l'impacte pressupostari estimat seria el següent:

Posologia	Dosi recomanada de manteniment: 10 mg/kg/dia Dosi màxima recomanada: 20 mg/kg/dia				
			Per a 100 pacients		Per a 100 pacients
Cost diari	Pes pacient (kg)	25		50	
	Dosi manteniment	250 mg: 27,17 €		500 mg: 54,34 €	
	Dosi màxima	500 mg 54,34 €		1.000 mg 108,68 €	
Cost anual tractament	Pes pacient (kg)	25		50	
	Dosi manteniment	250 mg: 9.917 €	991.700 €	500 mg: 19.834 €	1.983.400 €
	Dosi màxima	500 mg 19.834 €	1.983.400 €	1.000 mg 39.668 €	3.966.800 €

Així doncs, suposaria un impacte pressupostari d'entre 991.700 €/any i 3.966.800 €/any, segons el pes del pacient i la dosi utilitzada.

Avaluacions per altres organismes**Taula 10. Resum de les recomanacions d'altres organismes sobre cannabidiol en el tractament de convulsions associades amb la síndrome de Lennox-Gastaut o la síndrome de Dravet**

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació	
		Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)	Síndrome de Dravet (SD)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	<p>18.12.2019: el CBD amb CLB es recomana com a opció per al tractament de convulsions associades a SLG en persones de 2 anys i més, només si la freqüència de les convulsions es comprova cada 6 mesos, i el tractament amb CBD s'atura si la freqüència no ha baixat almenys un 30% en comparació amb els 6 mesos anteriors a l'inici del tractament.</p> <p>El tractament actual per a la SLG inclou medicaments antiepilèptics. Les persones amb SLG reben CBD amb CLB si les convulsions de caiguda no es controlen prou després de provar dos o més fàrmacs antiepilèptics.</p>	<p>18.12.2019: el CBD amb CLB es recomana com a opció per al tractament de convulsions associades a la SD en persones de 2 anys i més, només si la freqüència de convulsions es comprova cada 6 mesos, i el tractament amb CBD s'atura si la freqüència no ha baixat almenys un 30% en comparació amb els 6 mesos anteriors a l'inici del tractament.</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	07.09.2020: com a teràpia complementària de convulsions associades a la SLG i la SD en combinació amb clobazam, per a pacients de 2 anys i més.	
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	18.05.2020: Epidyolex (CBD) és una opció terapèutica en combinació amb CLB en el tractament de convulsions epilèptiques associades a la SLG i la SD, en pacients de 2 anys i més resistents als medicaments.	

CBD: cannabidiol; CLB: clobazam.

Bibliografia

- 1.- Fitxa tècnica d'Epidyolex® (cannabidiol) [Internet]. European Medicines Agency (EMA); juliol 2020. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_es.pdf
- 2.- BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos - Nomenclátor de JULIO - 2020 [Internet]. [Citat 9 juliol 2020]. Disponible a: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=727061>
- 3.- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Epidyolex® (cannabidiol) [Internet]. EMA/458106/2019. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); juliol 2020. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 4.- Circular N.º 1/2008. Actualización de la información sobre excipientes en la información de medicamentos [Internet]. AEMPS. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2018/docs/circular_1-2018-actualizacion-excipientes-medicamentos.pdf
- 5.- Devinsky O et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011-20. doi: 10.1056/NEJMoa1611618
- 6.- Devinsky O, Nabbout R, Miller I, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019;60(2):294-302. doi: 10.1111/epi.14628
- 7.- Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018;90(14):e1204-e1211. doi: 10.1212/WNL.0000000000005254
- 8.- Laux LC, Bebin EM, Checketts D, et al. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Res*. 2019;154:13-20. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2019.03.015
- 9.- Sands TT, Rahdari S, Oldham MS, Caminha Nunes E, Tilton N, Cilio MR. Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Cannabidiol in Children with Refractory Epilepsy: Results from an Expanded Access Program in the US. *CNS Drugs*. 2019;33(1):47-60. doi: 10.1007/s40263-018-0589-2
- 10.- Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018;59(8):1540-1548. doi: 10.1111/epi.14477
- 11.- Gofshteyn JS, Wilfong A, Devinsky O, et al. Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. *J Child Neurol*. 2017;32(1):35-40. doi: 10.1177/0883073816669450
- 12.- Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1888-1897. doi: 10.1056/NEJMoa1714631
- 13.- Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019;60(3):419-428. doi: 10.1111/epi.14670

- 14.- Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1085-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3
- 15.- Morrison G, Crockett J, Blakey G, Sommerville K. A Phase 1, Open-Label, Pharmacokinetic Trial to Investigate Possible Drug-Drug Interactions Between Clobazam, Stiripentol, or Valproate and Cannabidiol in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019;8(8):1009-1031. doi: 10.1002/cpdd.665
- 16.- Schoedel KA, Szeto I, Setnik B, et al. Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. *Epilepsy Behav*. 2018;88:162-171. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.07.027
- 17.- Gaston TE, Szaflarski M, Hansen B, Bebin EM, Szaflarski JP; UAB CBD Program. Quality of life in adults enrolled in an open-label study of cannabidiol (CBD) for treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019;95:10-17. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.03.035