

COMISIÓN NACIONAL DE
EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS DE
SALUD (CONETEC)

Cannabidiol en epilepsia resistente a fármacos

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°17

Fecha de realización: Septiembre a Diciembre de 2021

Fecha de publicación: Abril de 2022



Ministerio de Salud
Argentina

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 17:

Cannabidiol en epilepsia resistente a fármacos.

Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud/Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-ets>

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

CONSULTA PÚBLICA

GRUPO DE TRABAJO

El Grupo de Trabajo encargado de participar en la evaluación de la evidencia clínica y la elaboración de la evaluación económica, bajo la supervisión de las áreas operativas de la CONETEC, fue el perteneciente a la **Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedARETS)**:

Santiago Hasdeu - Verónica Sanguine - Jorgelina Alvarez - Caterina Milone - Laura Lamfre - Nasim Iusef

Supervisión CONETEC:

Manuel Donato - Carlos González Malla - Ariel Izcovich – Santiago Torales - Lucas González

Se agradece la colaboración de Cristina Papayannis - Elena Fontela - Patricia Saidón - Garcia María del Carmen - Ricardo Daniel Bernater - Marcos Semprino - Malcolm Elder

El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.

En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económica y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.

Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.

RESUMEN EJECUTIVO

La epilepsia resistente a fármacos es un problema de salud relevante, dada la prevalencia esperada, la afectación de la calidad de vida de los pacientes y sus familiares, los costos sanitarios y sociales. Las encefalopatías epilépticas se asocian a un deterioro neurológico progresivo y riesgo de muerte súbita en la medida que las crisis no son controladas. Existen más de 22 medicamentos anticrisis comercializados en Argentina, pero pese a esto, se estima que un porcentaje considerable de algunos síndromes epilépticos no logran controlar su enfermedad. Se define epilepsia resistente a fármacos cuando no se logra el control de la enfermedad pese al uso adecuado de dos o más medicamentos anticrisis en dosis y tiempo adecuados. El Cannabidiol (CBD) es un fármaco que posee efectos antiepilépticos por mecanismos no del todo aclarados, no posee efectos psicoactivos ni se encuentra dentro del listado de estupefacientes. Formas farmacéuticas de CBD de administración oral fueron autorizados por agencias regulatorias en Estados Unidos, Europa, Brasil y Argentina para tratamiento de ciertos síndromes epilépticos.

El objetivo general del presente informe es evaluar la eficacia y seguridad de CBD en epilepsia resistente a fármacos, así como su impacto en los presupuestos sanitarios, en la equidad y en la salud pública. Se realizó un informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria a cargo de un equipo multidisciplinario, donde se consultaron Sociedades médicas especialistas en epilepsia y Asociaciones de pacientes con epilepsia y sus familiares.

No se hallaron estudios que comparen CBD con otros medicamentos anticrisis. Se halló evidencia de moderada certeza que compara CBD frente a placebo, donde la mayoría de los participantes en los estudios eran pediátricos. La misma concluye que CBD probablemente mejore desenlaces relevante como la reducción en el número de crisis diarias y en la reducción del 50% del número de crisis respecto a placebo, cuando es administrado como terapia complementaria sumado al esquema terapéutico en pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de Dravet y Complejo Esclerosis Tuberosa en mayores de dos años de edad. Sin embargo, no se observaron beneficios para la reducción de la incidencia del status epilepticus, la mortalidad, ni mejoras en la calidad de vida. El empleo de CBD se asoció con un incremento significativo en el riesgo de eventos adversos totales, eventos adversos gastrointestinales, eventos adversos serios y suspensión del tratamiento.

La mayoría de las políticas de cobertura de países de altos ingresos dan financiamiento para CBD en estos síndromes, pero existen excepciones y limitaciones en sus indicaciones, grupos etarios y número de medicamentos anticrisis que deben haber recibido previamente. También hay indicaciones de suspenderlo si no logra una reducción clínicamente significativa de las crisis en los primeros seis meses de tratamiento. El fármaco no es cubierto por la mayoría de los países latinoamericanos relevados, incluyendo Brasil, Uruguay y Chile.

El costo del tratamiento con CBD en nuestro país representaría anualmente un costo ARS 304.758,58 pesos (USD 2.895,58/dolares estadounidenses) para un paciente pediátrico estándar y ARS 886.570,40 (USD 8.423,47) para un paciente adulto estándar. Esto representa un incremento porcentual del 7.140% comparado con el tratamiento con dosis diaria definida de fenobarbital, de 4.001% comparado con felbamato, del 1.119% comparado con ácido valproico y del 620% comparado con lamotrigina. No hay información epidemiológica local, pero las extrapolaciones a partir de estudios de otros países permiten estimar que en Argentina habría entre 2.761 y 11.593 personas con alguno de los Síndromes (Lennox-Gastaut, Dravet y CET), mientras que 69.352 personas tendrían epilepsia resistente a fármacos. El impacto presupuestario de cubrir CBD comparado con topiramato, levetiracetam o lamotrigina para todos los pacientes de Argentina con alguno de los tres síndromes representaría un importante incremento en el gasto, superando los umbrales definidos por la CONETEC.

La Mesa Técnica de manera global concluyó que con evidencia de baja certeza, el CBD sumado a cuidado estándar en adultos y pediátricos con epilepsia (síndrome de Dravet, Lennox-Gastaut y Complejo Esclerosis Tuberosa) resistente a fármacos en comparación al agregado de placebo, tendría

beneficios y riesgos moderados sobre los desenlaces seleccionados. La incorporación de CBD respecto a placebo en la indicación evaluada conllevaría a un gasto extenso proveniente de una evaluación económica de baja certeza. Finalmente, se concluyó que la incorporación de esta tecnología favorecería probablemente la equidad y que el impacto en la salud pública sería probablemente negativo. La Mesa de Recomendación definió brindar cobertura condicional sujeta a aspectos clínicos y económicos específicos.

CONSULTA PÚBLICA

ÍNDICE

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN	7
INTRODUCCIÓN	8
INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA.....	9
DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA.....	10
OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA	12
MÉTODOS	13
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	13
PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS.....	14
CALIDAD DE LA EVIDENCIA.....	15
ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO.....	15
RESULTADOS	20
EVIDENCIA CLÍNICA.....	20
CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA.....	23
ANÁLISIS DE SUBGRUPO SEGÚN PATOLOGÍA.....	27
EVIDENCIA ECONÓMICA.....	41
ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO.....	43
RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA.....	52
APORTE DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA	55
PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES.....	55
PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICA.....	57
PARTICIPACIÓN DE ÁREAS COMPETENTES DEL MINISTERIO DE SALUD.....	58
PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA.....	58
CONCLUSIONES	59
PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN	59

MESA TÉCNICA.....	59
MESA DE RECOMENDACIONES.....	61
ANEXO I.....	63
REFERENCIAS	64

CONSULTA PÚBLICA

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

En Argentina el cannabis estuvo incluido durante muchos años en la Lista de Estupefacientes peligrosos (Ley 17.818), y en base a recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la retiró de ese listado en el año 2020.¹ Luego, en 2017 se sancionó la Ley Nacional 27.350 para el uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados, reglamentada parcialmente por el Decreto N° 738/2017 y el Decreto 883/2020 que derogó el Decreto 738 y reglamentó la ley 27.350.² La ley tiene como objeto establecer un marco regulatorio para la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor de la planta de cannabis y sus derivados, garantizando y promoviendo el cuidado integral de la salud. Finalmente, en julio 2021 obtuvo media sanción legislativa el proyecto de ley que establece un marco regulatorio de la cadena de producción, industrialización y comercialización de la planta de cannabis. La Ley Nacional de uso medicinal de Cannabis establece en el artículo N° 8 la creación de un registro nacional voluntario en el ámbito del Ministerio de Salud de la Nación (luego "Registro del Programa de Cannabis" [REPROCANN]) a los fines de autorizar la inscripción de los pacientes y familiares de pacientes que, presentando las patologías incluidas en la reglamentación y/o prescritas por médicos de hospitales públicos, sean usuarios de aceite de cáñamo y otros derivados de la planta de cannabis, con el resguardo de protección de confidencialidad de datos personales.³

Según esta normativa vigente, un paciente o familiar de paciente con epilepsia resistente a fármacos (ERF) al que se le indique cannabidiol (CBD) podría solicitar una forma farmacéutica nacional o importada, o el cultivo para extracción del mismo en forma artesanal. Se ha observado, en nuestro país como en el resto del mundo, que muchos pacientes acceden a cannabinoides para tratamiento de la epilepsia a través de formulas artesanales.⁴ A pesar de las incertidumbres sobre la composición (proporción y concentración), presencia de contaminantes, eficacia, riesgos e incluso costos, ya que las preparaciones artesanales de mayor calidad pueden ser más costosas que las industrializadas, hay quienes optan por la utilización de una forma sin calidad farmacéutica. Donde los neurólogos especialistas en epilepsia pertenecientes a las Sociedades Científicas de nuestro país que fueron consultados coinciden en que esto es algo frecuente en su práctica profesional. Los especialistas, siguiendo los lineamientos de las diversas entidades científicas que los nuclea, como la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina en su informe de 2016, se han manifestado en contra del uso de derivados artesanales para la epilepsia resistente y otras patologías, recomendando el uso exclusivo de formas farmacéuticas industriales.^{5,6} En ese mismo sentido, el documento elaborado específicamente para el caso del tratamiento de la epilepsia, realizado en conjunto por la Sociedad Argentina de Neurología Infantil (SANI), la Liga Argentina Contra la Epilepsia (LACE) y el grupo de Trabajo de Epilepsia de la Sociedad Neurológica Argentina (SNA), recomiendan usar exclusivamente cannabidiol de producción farmacéutica, y alerta de los riesgos del uso de formulaciones artesanales. Otras alertas se han publicado desde el ámbito académico de la pediatría a nivel local, y a nivel internacional por la Liga Mundial contra la Epilepsia añadiendo también el riesgo relacionado con la presencia de contaminantes, concentraciones de tetrahidrocannabinol (THC) que podrían ser perjudiciales, problemas de manufactura y riesgos para la salud.^{4,5}

En 2021 el proceso de priorización explícita de la CONETEC resultó en la priorización de cannabidiol en epilepsia resistente a fármacos. Con el equipo de trabajo, los miembros de la CONETEC y del Programa de Cannabis Medicinal del Ministerio de Salud de la Nación, en base a todo lo expuesto, se decidió incluir en las preguntas de investigación de este informe aquellas intervenciones terapéuticas que utilicen cannabidiol de elaboración farmacéutica industrial autorizada por las agencias regulatorias.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia se define, según la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, su sigla del inglés *International League Against Epilepsy*), como una enfermedad cerebral cuyo diagnóstico requiere al menos dos convulsiones no provocadas que ocurran con 24 horas o más de separación entre sí; una convulsión no provocada con una probabilidad de 60% o más de que recurrencia en los 10 años siguientes, similar a lo que sucede en el caso de dos convulsiones separadas por 24 o más horas (este segundo caso suele ser el asociado a lesiones estructurales del sistema nervioso central adquiridas, tales como accidente cerebro vascular (ACV), infecciones del sistema nervioso central (SNC) o traumatismos; o diagnóstico de un síndrome epiléptico.⁷

Entre las causas pueden ser genéticas, metabólicas, estructurales o desconocidas y su frecuencia varía según el grupo etario afectado. La epilepsia afecta a cerca del 0,5% de la población, tiene importantes repercusiones en la calidad de vida y afecta a los pacientes y a su entorno familiar.^{8,9} Se estima que en la mayoría de las personas con epilepsia se logra un control adecuado de las crisis con uno o dos medicamentos anticrisis (MAC) utilizado en forma crónica; pero existe un porcentaje de pacientes en el cuál esto no es posible y debe recurrirse a la combinación de diversos MAC, así como otras intervenciones terapéuticas que pueden incluir según el caso, dietas específicas, implantación de estimuladores y neurocirugías. Se define como epilepsia resistente a fármacos (ERF) a aquella en la que han fracasado a dos fármacos antiepilépticos (en monoterapia o en combinación), que han sido bien tolerados, adecuadamente seleccionados y empleados, para conseguir una libertad de crisis mantenida en el tiempo. Los pacientes con ERF tienen mayor afectación de su calidad de vida, y en muchos casos denominados encefalopatías epilépticas, presentarán un deterioro progresivo de funciones cerebrales y mayor riesgo de muerte súbita prematura.² Entre las consecuencias económicas para los pacientes y su familia, se destacan las relacionadas con la atención sanitaria que requieren, muertes prematuras y la pérdida de productividad laboral. Es por ello que los costos directos y las pérdidas de productividad suponen una carga considerable para las familias y para la sociedad.⁸

El primer MAC efectivo fue descubierto en 1.826, luego aparecieron los barbitúricos (1911) y las hidantoínas (1938).⁹ Actualmente se cuenta con 22 MAC disponibles en nuestro país, muchos de los cuales son utilizados hace muchos años y cuentan con amplia experiencia en su perfil de seguridad. La Región de las Américas aprobó la Estrategia y el plan de acción sobre la epilepsia (2011), y la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la resolución WHA68.20 (2015) sobre la carga mundial de la epilepsia, en la que se insta a los Estados Miembros a tomar medidas coordinadas contra la epilepsia y sus consecuencias. La OPS estima que más de la mitad de la población con epilepsia en los países de América Latina y el Caribe no recibe atención, dos terceras partes de los países no tienen una política del sector salud o programa que aborda la atención de la epilepsia, tienen problemas con el diagnóstico y retrasos en el inicio de tratamiento.¹⁰⁻¹² La OMS sostiene que son necesarias políticas, programas, recursos, servicios y cobertura financiera para atención de la epilepsia, particularmente en los países de ingresos bajos y medianos, donde se observa una ausencia de atención especializada disponible fuera de los grandes centros urbanos; numerosas barreras a la asequibilidad de los medicamentos, incluidas las patentes de propiedad intelectual, precios no regulados que dan lugar a márgenes elevados, insuficiente uso de genéricos, falta de fondos del sector público, así como insuficientes planes de seguro médico.^{10,11} El Ministerio de Salud de la Nación Argentina provee medicación antiepiléptica gratuita a través del Plan Remediar para los efectores públicos de atención primaria de la salud, incluyendo ácido valproico, valproato de sodio, difenil hidantoína y carbamacepina.¹² La lista de otros tipos de MAC cubiertos en forma gratuita es heterogénea en el subsector público según la provincia, mientras que las obras sociales y empresas de medicina prepaga cubren los MAC establecidos en el Plan Médico Obligatorio (PMO). El CBD es un fármaco que se comercializa en forma de aceite para administración oral que posee efectos anticrisis por mecanismos no del todo esclarecidos. En los años recientes ha sido autorizado y recomendado en otros sistemas de salud como terapia complementaria para controlar la epilepsia resistente en pacientes con ciertos síndromes epilépticos (Lennox-Gastaut, Dravet y

Esclerosis Tuberosa). En Argentina la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha autorizado el CBD en el síndrome de Lennox-Gastaut y Dravet, donde actualmente se fabrica por más de un laboratorio en nuestro país y el Ministerio de Salud Nacional cuenta con un programa específico para dar acceso al tratamiento.

Se postula que el uso de CBD sumado a cuidado estándar tendría beneficios sobre la reducción en la frecuencia de convulsiones, la mejora de la calidad de vida y la sobrevida en adultos y pediátricos con epilepsia (síndrome de Dravet, Lennox-Gastaut y Complejo Esclerosis Tuberosa) resistente a fármacos.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

La OMS estima que la epilepsia afecta entre 0,5% y 1% de la población mundial, y algunos estudios sugieren que, en países de ingresos bajos y medianos, la prevalencia podría ser mayor.⁶ Representa un 0,6% de la carga mundial de morbilidad, una medida basada en el tiempo que combina los años de vida perdidos debido a la mortalidad prematura con el tiempo vivido en situaciones en las que la salud no es plena.¹³ En Argentina no hay estadísticas oficiales, pero la extrapolación conservadora del 0,5% reportado por la OMS implicaría un total de 231.174 personas con epilepsia en el año 2022.

La epilepsia se puede presentar a cualquier edad, sin distinción de sexo, raza, o clase social. Las crisis tienden a aparecer en la infancia o en la adolescencia tardía, pero la incidencia aumenta nuevamente después de los 65 años de edad.¹⁴ Existen diversas clasificaciones y terminologías que han sido modificadas a través del tiempo, siendo los Consensos y Clasificaciones que periódicamente publica la Liga Mundial contra la Epilepsia los más aceptados por los especialistas. Se denomina síndrome electroclínico a un conjunto de entidades clínicas que se identifican de forma fiable mediante un grupo de características por electroencefalografía y aspectos clínicos. Por encefalopatía epiléptica se define la presencia de actividad epileptiforme frecuente o incesante que causa alteración cognitiva y conductual continua. Es una entidad en la que se sospecha que las propias descargas o anomalías epileptógenas contribuyen al deterioro progresivo de la función cerebral, por lo que se acompañan de defectos motores y mentales graves.⁸ Entre las múltiples encefalopatías epilépticas descritas, se describen dos de ellas que han sido aquellas para las cuales la ANMAT autorizó el cannabidiol en nuestro país: El Síndrome de Dravet (SD) y el Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), así como el Complejo Esclerosis Tuberosa (CET), ya que es para estas tres entidades que el Programa Nacional de Investigación sobre los Usos Medicinales de Cannabis del Ministerio de Salud de la Nación provee de CBD a los Ministerios de Salud Pública que lo solicitan.¹⁵ El SD es una encefalopatía epiléptica refractaria que se manifiesta en niños con una incidencia estimada entre 1 de 20.000 y 1 de 40.000, y es más frecuente en varones. La enfermedad se manifiesta inicialmente durante el primer año de vida con convulsiones clónicas o tónico-clónicas generalizadas y unilaterales, y con frecuencia se sufre un estado de mal epiléptico. El pronóstico a largo plazo es malo, con deterioro cognitivo y trastornos persistentes de conducta. El SLG pertenece al grupo de encefalopatías epilépticas graves de la infancia. Tiene una incidencia estimada en 1:1.000.000 personas al año, y una prevalencia de 15/100.000, representa el 5-10% de pacientes epilépticos y el 1-2% de todas las epilepsias de la infancia. Se manifiesta inicialmente en general antes de los 8 años, más comúnmente entre los 2 y los 5 años. Sin embargo, en muchos casos el SLG representa la evolución de otros síndromes epilépticos, particularmente el síndrome de West o Espasmos Infantiles. El SLG se caracteriza por crisis epilépticas que pueden ser ausencias atípicas, crisis tónicas axiales y caídas repentinas atónicas o mioclónicas. El SLG normalmente es resistente a la terapia convencional.¹⁶ El CET es un trastorno causado por variaciones autosómicas dominantes en los genes TSC1 y/o TSC2, lo que resulta en un crecimiento y proliferación celular excesivos.¹⁷ El CET se caracteriza por la aparición de hamartomas benignos en cerebro, la piel, los riñones, los pulmones, el corazón y los ojos.¹⁸ La incidencia se estima en 1 de cada 6000 nacidos vivos, afectando de 1 a 2 millones de personas en todo el mundo. La epilepsia es la manifestación neurológica más común de este complejo, que afecta aproximadamente al 85% de los pacientes.^{19,20} Los pacientes experimentan

convulsiones focales y espasmos infantiles y una variedad de otras convulsiones durante su vida. A pesar de que existen varias opciones de tratamiento para las convulsiones asociadas al CET, más del 60% de los pacientes presentan epilepsia fármaco-resistente.²¹

Aproximadamente un 70% de los pacientes con epilepsia se controlan con tratamiento farmacológico; sin embargo, el 30% restante seguirá presentando crisis a pesar del tratamiento. Este subgrupo con ERF, ya descrita, tiene más riesgo de exclusión social y laboral, accidentes y muerte prematura, así como una peor calidad de vida.^{22,23} La prevalencia poblacional de EFR difiere en función de la definición de refractariedad utilizada, las edades poblacionales y las fuentes de datos. En registros hospitalarios y/o consultas más especializadas, un 30-35% de los pacientes adultos fueron resistentes a fármacos; mientras que en estudios donde los pacientes no son tan exigentemente seleccionados, las cifras descienden a un 17-26 % de refractariedad en función de la pretensión de la definición empleada.^{24,25} En edad pediátrica, si bien Argentina no cuenta con registros nacionales, se estima que en nuestro país alrededor de un 23% cumplen los criterios de farmacorresistencia, según lo consultado a los especialistas. Una dificultad para realizar estimaciones epidemiológicas es la diferenciación entre la EFR de la pseudoresistencia, donde la persistencia de las crisis no es por resistencia a los fármacos, sino que puede deberse a un diagnóstico equivocado [síncopes, parasomnias, etc.]; una clasificación incorrecta del tipo de epilepsia; un manejo terapéutico inadecuado; dosis incorrectas; estilo de vida inapropiado [privación del sueño, consumo de tóxicos, etc.]; una mala adherencia al tratamiento indicado, etc.²⁶ Otra dificultad para los registros es que la farmacorresistencia no necesariamente es evidente desde el principio, ya que la respuesta al tratamiento farmacológico es dinámica presentando diferentes patrones evolutivos.²⁷ Cerca de un 30 % de la población pediátrica que falló a un segundo MAC lo hizo al cabo de 3 años de haber recibido el primer tratamiento.²⁸

Entre los fármacos anticrisis se cuenta en Argentina con 23 medicamentos registrados autorizados por ANMAT. De los distintos MAC disponibles, muchos son utilizados desde hace muchos años, contándose con amplia experiencia en su dosificación y perfil de seguridad.⁹ El Comité de expertos de la OMS considera como medicamentos esenciales para tratamiento de la epilepsia a 9 fármacos sin incluir al CBD en su listado.^{29,30} Las guías de práctica clínica basadas en la evidencia relacionadas con los síndromes para los cuales CBD fue aprobado en Argentina (SD y LG), recomiendan entre las primeras y segundas líneas de MAC a utilizar: Ácido Valproico, Topiramato, Clobazam, Stiripentol, Lamotrigina, Levetiracetam, aunque se observan algunas diferencias según la guía consultada y el síndrome en cuestión (más detalle en sección Recomendaciones). Ante el fracaso pueden utilizarse métodos invasivos, mediante intervención quirúrgica o neuroestimulación (estimulación vagal o estimulación cerebral profunda), o dieta cetogénica (una dieta muy alta en grasas y baja en carbohidratos) según el tipo de epilepsia y síndrome.³¹⁻³⁴

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El Cannabidiol (CBD) es un derivado del cannabis que ha demostrado actividad anticrisis por mecanismos no del todo esclarecidos.⁶ Se encuentran en estudio para diversas indicaciones otros cannabinoides como el THC, el CBD, los Ácidos cannabinoides, el Cannabigerol y las Cannabivarinas, así como otros compuestos hallados en la planta.³⁵ Los cannabinoides ejercen sus efectos farmacológicos mediante la activación de los receptores específicos de membrana: CB1 y CB2, aunque existen otros mecanismos de acción en estudio. Los ligandos endógenos de estos receptores se denominan endocannabinoides. El CBD posee baja afinidad por los receptores CB1 y CB2, presenta efecto anti-oxidante, interactúa con receptores TPRV, GPR55, y 5HT1A, y mediante la modulación de la señalización mediada por adenosina a través del transportador ENT-1.³⁵ Existen múltiples formulaciones y combinaciones derivadas de estos compuestos, que han sido utilizados en los diferentes estudios clínicos: dronabinol, extractos combinados de CBD y THC. La mayoría de los estudios de investigación controlados, así como las Sociedades Científicas consideran al CBD como el derivado de

cannabis con potencial efecto en el tratamiento de la epilepsia. La referente de la Liga Mundial contra la Epilepsia plantea que “Solo el CBD se ha estudiado adecuadamente en ensayos clínicos de epilepsia hasta ahora y (...) ante la evidencia actual, es difícil recomendar preparaciones que incluyan THC”.⁴

El CBD no posee efectos psicoactivos ni está incluido en el listado de sustancias peligrosas/estupefacientes bajo vigilancia de nuestro país. Cuando se administra con Clobazam, Eslicarbazepina, Topiramato, Zonisamida y Rufinamida, puede aumentar los niveles séricos de éstos debido a interacciones farmacológicas.³⁶ Se ha demostrado una interacción con N-desmetilclobazam, probablemente debido a la inhibición del citocromo p450 subtipo 2C19 por el CBD. Esto puede ser particularmente relevante para la eficacia en el síndrome de Dravet, donde los pacientes normalmente toman clobazam pero también estiripentol, también un Inhibidor de C219.³⁷ Una revisión actualizada encuentra que el CBD interactúa tanto farmacocinética como farmacodinámicamente con múltiples medicamentos anticonvulsivos.³⁸ Se han detectado interacciones con valproato, levetiracetam, brivaracetam, eslicarbazepina, lacosamida, gabapentina, oxcarbazepina, fenobarbital, pregabalina, rufinamida, sirolimus/everolimus, tiagabina, topiramato y zonisamida; sin embargo, no todas estas interacciones afectan la acción terapéutica.³⁸

La Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) en 2018 autorizó la comercialización de un producto a base de Cannabidiol (Epidiolex[®]), para el tratamiento de SLG y SD.³⁹ En Europa, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) en 2019 otorgó la designación huérfana a CBD para el tratamiento de la SD, SLG y CET.⁴⁰ Actualmente se encuentra aprobado para el tratamiento terapia complementaria de las convulsiones asociadas con el LGS o SD, junto con Clobazam, para pacientes de 2 años de edad o mayores.⁴⁰ En Brasil hay dos productos médicos en base a CBD que cuentan con autorización para comercialización por ANVISA. Se trata de las marcas Canabidiol Prati-Donaduzzi (patente número BR 112018005423-2 otorgada en Junio 2020) y Canabidiol Nunature de los fabricantes del mismo nombre Prati, Donaduzzi & Cia LTDA y Nunature Distribuição do Brasil LTDA.⁴¹ En Canadá el CBD no está autorizado si bien hay Laboratorios Canadienses que lo producen y lo venden hacia otros países (Se brindan más detalles en el apartado sobre políticas de cobertura).⁴²

En Argentina ANMAT autorizó la comercialización de un producto a base de Cannabidiol (Convupidiol[®]) para el SD y SLG, donde no se menciona el CET. La presentación de 100mg/ml con un frasco de 35 ml (Disposición 2020/7334), con una dosis inicial de 2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día), donde la dosis se puede aumentar luego de una semana a 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día).¹⁵ Los pacientes que toleran cannabidiol a 5 mg/kg dos veces al día y requieren una mayor reducción de las convulsiones pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta una dosis máxima de mantenimiento recomendada de 10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día), semanalmente incrementos de 2.5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día), según la tolerancia.¹⁵ En diciembre 2021 ANMAT autorizó por Expediente N° 1-0047-2000-000188-20-1 y Disposición interna 2021-4912 el Cannabidiol marca Kanbis de Laboratorio Elea Phoenix SA, el mismo se presenta en la concentración 100 mg/ml con un frasco de 30 ml.

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad y aspectos económicos del uso de Cannabidiol (CBD) para Epilepsia Resistente a Fármacos, así como el potencial impacto en la equidad y en la salud pública de su cobertura.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿El CBD es más eficaz y seguro que otros medicamentos anticrisis en personas con Epilepsia Resistente a Fármacos asociada a síndromes epilépticos específicos?
- ¿Cuál es el costo e impacto presupuestario de utilizar CBD en la personas con Epilepsia Resistente a Fármacos asociada a síndromes epilépticos específicos?
- ¿Cuál es el impacto potencial en la equidad de la incorporación/desinversión de CBD en la personas con Epilepsia Resistente a Fármacos asociada a síndromes epilépticos específicos?
- ¿Cuál es el impacto en la salud pública de la incorporación/desinversión de CBD en la personas con Epilepsia Resistente a Fármacos asociada a síndromes epilépticos específicos?

PREGUNTA DE COBERTURA

- ¿Se debería incorporar a la cobertura de CBD para personas con Epilepsia Resistente a Fármacos asociada a síndromes epilépticos específicos?

MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se buscó en los sitios públicos de Pubmed, LILACS, BRISA/REDETSa, CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), Cochrane; en “buscadores genéricos de internet” y sociedades científicas. En lo que respecta a agencias de Evaluación de Tecnología Sanitaria y reguladores de medicamentos se buscó en: NICE (del inglés, *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del Reino Unido; PBAC (del inglés, *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) de Australia; CADTH (del inglés, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) de Canadá, CONITEC (del portugués, *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*) de Brasil, SIGN-NHS de Escocia, HAS (del francés, *Hauté Autorité de santé*) de Francia, Cuadro General de Alemania (del alemán, *Gemeinsamen Bundesausschusses*), Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia de España, ANMAT de Argentina, FDA (del inglés, *Food and Drug Administration*) de Estados Unidos y EMA (del inglés, *European Medicines Agency*) de Europa. Se complementó con búsqueda en sitios de NCPE (del inglés, *National Centre for Pharmacoeconomics*) de Irlanda, ATTC (su sigla del inglés, *Advanced Therapy Treatment Centre*) Gales. Las estrategias de búsqueda utilizadas se encuentran en el Anexo I.

Se realizó en primer término una búsqueda sensible de fuentes secundarias de evidencia (revisiones sistemáticas) en Medline, con las siguientes palabras clave: (cannabidiol) AND (epilepsy), con el filtro Revisiones sistemáticas y luego de ensayos clínicos controlados aleatorizados, y luego estudios observacionales, sin restricciones de fecha ni idioma. Ver estrategia de búsqueda en anexo I. También se buscó en Cochrane, en Tripdatabase, en Epistemonikos y en LILACS (ver diagrama de flujo). Se revisó en ClinicalTrial.gov la próxima o reciente publicación de nuevos estudios en marcha. Se buscaron informes en la Base de Informes de ETS BRISA de OPS-RedETSa y se consultó en la página de OMS la última versión 2021 del Listado de Medicamentos Esenciales y la existencia de Guías Clínicas sobre epilepsia.

PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

El presente reporte de evidencia se basó en la pregunta PICO definida por los siguientes criterios:

Tabla N°1. Componentes de las preguntas PICO.

Población	Pacientes con epilepsia resistente a fármacos (luego en subgrupos: pediátricos y adultos, según síndrome o enfermedad – Lennox Gastaut – Dravet – Esclerosis Tuberosa)
Intervención y comparadores	<p>Cannabidiol (como adyuvante) por vía oral en un rango de 2,5 a 50 mg/kg/día, duración promedio del tratamiento 14 semanas (en los ECCAs más recientes); cannabidiol 100 mg por 2 a 3 semanas (en otros ECCAs); en los estudios observacionales se administró Cannabidiol en distintas dosis durante diferentes períodos.</p> <p>Comparadores</p> <p>terapia antiepiléptica convencional (en su ausencia, comparado con placebo)</p>
Puntos finales relevantes	<p>De efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporción de pacientes que experimentan reducción del 50% o más en la frecuencia de convulsiones. - Proporción de pacientes que alcanzan ausencia completa de las convulsiones, - Calidad de vida (escala Quality of life Childhood epilepsy) (cambios en el humor, lenguaje, cognitivos y de las habilidades sociales y motoras). - alteraciones del sueño - status epilepticus - muerte <p>De seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suspensión del tratamiento debido a eventos adversos - Eventos adversos totales - Eventos adversos gastrointestinales - Eventos adversos serios
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales (para el punto final seguridad), informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura
Criterios de exclusión	Ninguno

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

La evaluación de la calidad de la evidencia comparativa seleccionada se utilizó la metodología GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Disponible en: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>.

Se realizó la valoración crítica de los ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECCAs) incluidos con la herramienta ROB2 (Risk of Bias Assessment Tool 2). Todos ellos presentaron bajo riesgo de sesgo, más allá de que fueron conducidos, escritos y analizados por grupos financiados enteramente por el productor de la tecnología. A continuación, se describen los resultados de los datos provenientes de dos grupos separados de fuentes de evidencia. En primer lugar, se muestra la información proveniente de ECCA por desenlace seleccionado, y de manera separada la información proveniente de estudios observacionales.

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Se desarrolló un modelo de análisis impacto presupuestario (AIP) de novo, con el objetivo de analizar la asequibilidad y el impacto financiero de la potencial cobertura de CBD oral para pacientes con ERF en comparación con otros medicamentos anticrisis utilizadas en el tratamiento de este subgrupo de población: Topiramato, Lamotrigina y Levetiracetam. El modelo se desarrolló utilizando el programa Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). La población objetivo fue calculada a partir de la proyección de población de Argentina para 2022 de INDEC y los parámetros epidemiológicos de trabajos publicados sobre epilepsia.

La perspectiva seleccionada fue la del financiador (salud pública, obras sociales provinciales, obras sociales nacionales y prepagas) y se consideraron dos modelos de población blanco según la misma contemple solamente a los pacientes con los tres síndromes para los cuales se cuenta con evidencia de eficacia comparada con placebo (SLG, SD y CET), o un modelo donde la indicación de CBD alcanza a todos los pacientes con EFR. Se llevó adelante un análisis de impacto presupuestario con horizonte temporal a tres años comparando la inclusión directa de Cannabidiol al precio de la presentación comercial más económica al momento de realización del informe (Kanbis® de Laboratorio Elea Phoenix SA) comparando el precio versus el tratamiento actual con los MAC más utilizados para estos problemas de salud. No se incluyeron costos de administración de las drogas por ser vía oral y de uso ambulatorio, ni el costo de monitoreo ni los costos esperados de eventos adversos ni cambios en los tiempos de cuidadores ya que esto no fue demostrado en estudios controlados entre CBD y otros MAC.

En base al intercambio con los neurólogos especialistas en epilepsia que brindaron su asesoramiento, se decidió no modelizar la evaluación presupuestaria comparativa de la cobertura de CBD versus placebo, ya que esto no refleja un escenario real en la práctica asistencial y no es una opción continuar sin tratamiento activo. Ante la resistencia a fármacos el especialista debe elegir un nuevo fármaco para agregar al esquema de MAC (o eventualmente para reemplazar a uno de su actual esquema terapéutico). Para seleccionar los comparadores en la evaluación económica, se realizaron las comparaciones con todos los MAC descritos, pero se decidió ilustrar los resultados de la comparación con Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato. No se analizaron las comparaciones presupuestarias con Ácido Valproico ni con Clobazam, por considerarse estos dentro de las primeras líneas, por lo que sería esperable que sean utilizados por los especialistas antes de considerar el CBD. Se destaca que el costo de estos fármacos es entre 1.000% y 4.000% más económico que CBD por lo cual el análisis de impacto presupuestario de esas comparaciones resultaría de un impacto mucho mayor al que se obtiene al comparar con los tres MAC seleccionados (Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato).

Los resultados se expresaron como costo incremental anual y costo por paciente en dólares. Esto se realizó estimando el cambio a valores del Banco Nación Argentina al día del relevamiento de precios en diciembre de 2021 (1 US\$=105,25 pesos argentinos). Esto fue consensuado en CONETEC para evitar incorporar ajustes por inflación. Los productores autorizados por ANMAT para comercializar CBD farmacéutico en territorio nacional son el Laboratorio ALEF Medical (<http://www.alefmedical.com.ar/>) y el Laboratorio Elea Pheonix SA (<https://elea.com/>). El día antes de la presentación del informe final ante la mesa técnica de CONETEC fue anunciada la autorización de ANMAT para el medicamento KANBIS de Elea Pheonix SA. No se contactó al productor pero se incorporó esta alternativa y se realizaron las estimaciones económicas en base a su producto por ser, al momento de realización del informe, el más económico del mercado. En las provincias de Jujuy y Santa Fe los laboratorios CANNAVA y LIF respectivamente producen CBD y lo comercializan exclusivamente dentro de sus territorios provinciales. Aún no cuentan con autorización de ANMAT para su comercialización en el resto del territorio nacional.

Para la revisión en la instancia final de Mesa de Recomendaciones, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino actualizadas a Diciembre de 2022 (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos) de acuerdo al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación (Enero 2021, <https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-coste-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias>).

La estimación de la reducción de precio propuesta, en caso que se acuerde la incorporación de la tecnología, se basa en que el gasto total de adquisición del fármaco para el tratamiento de la población objetivo no supere en umbral de alto impacto presupuestario. Se tomó el umbral de 0,016% del gasto total en salud sugerido en la nota técnica publicada en 2021 por el Banco Interamericano de Desarrollo (Pichón-Riviere y cols. Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios en América Latina, 2021. Disponible en: <https://publications.iadb.org/publications/spanish/document/Aplicacion-de-la-evidencia-economica-en-la-evaluacion-de-tecnologias-sanitarias-y-la-toma-de-decisiones-sobre-asignacion-de-recursos-sanitarios-en-America-Latina-siete-temas-clave-y-una-propuesta-preliminar-de-implementacion.pdf>).

Para este umbral, al cambio oficial del Banco de la Nación (diciembre/2022), el umbral queda definido en ARS \$ 597.140.472,43. El gasto en salud fue definido como el 9,4% del PBI del año 2020 (¿Cuánto gasta Argentina en salud?; 2020. Disponible en: <https://economiygestiondelasalud.finance.blog/2020/01/31/cuanto-gasta-argentina-en-salud/>). Como valores adicionales para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (ARS \$ 80.721,13. Equivalente al 9,4% PBI del 2020 proyectado al 2022 dividido por la población de dicho año) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (ARS \$ 336.991,46 - Septiembre 2021 Resolución 178/2021).

Para la definición de la población objetivo, se tomaron las participaciones de mercado de utilización de la tecnología promedio en tres años, expresadas en el análisis de impacto presupuestario; y para definir el costo total de adquisición del fármaco se tomó el promedio de los tres años para el tratamiento de la población objetivo. Ese monto se lo comparó con el umbral de alto impacto presupuestario y se estimó la reducción sobre el precio de venta al público (PVP) para que la cobertura del tratamiento de esa cantidad de personas no supere dicho umbral. De esta forma se busca que la incorporación de la tecnología sea asequible para todos los financiadores y que se eviten procesos de demanda judicial que son poco beneficiosos para los y las pacientes, de modo que la reducción de precio sugerida permitiría no poner en riesgo financiero a las instituciones que otorgan cobertura.

Estimación de población blanco

Ante la falta de información epidemiológica local completa y confiable, se realizaron diversos abordajes para estimar la población blanco. Los abordajes fueron complementarios y se buscaron rangos que luego se pusieron a consideración de expertos de las sociedades científicas. Entre las potenciales

limitaciones, debe mencionarse que los datos que pudieron obtenerse de registros, encuestas poblacionales y análisis publicados sobre grandes bases de datos, corresponden a países desarrollados. Generalmente, se considera que la prevalencia de epilepsia puede ser mayor en los países de bajos y medianos ingresos, posiblemente debido a tasas más altas de traumatismo craneoencefálico, meningitis, encefalitis y cisticercosis.⁴³ Como se observará para la epilepsia en general, para la EFR y para los distintos síndromes epilépticos existe una amplia variabilidad en las tasas de prevalencia e incidencia reportadas en la bibliografía. Estas variaciones y la heterogeneidad entre los estudios pueden deberse a diferencias en las definiciones utilizadas (p. ej., epilepsia activa versus epilepsia alguna vez), metodología (p. ej., encuestas puerta a puerta versus análisis de bases de datos) y las edades consideradas (muchos estudios analizan por separado las epilepsias en edad adulta, pediátrica -la cual a su vez tiene diferentes puntos de corte- mientras que otros analizan a todas las edades en conjunto). A su vez al realizar estudios de prevalencia o incidencia por síndrome debe tenerse en cuenta que muchos no son evidentes desde el inicio, algunos requieren confirmación por estudios moleculares o genéticos, algunos pueden ir modificándose a lo largo de la evolución, podrían existir criterios heterogéneos entre neurólogos, entre otros.)

Se realizó una estimación de población blanco potencialmente beneficiaria con Síndromes de Dravet, Lennox Gastaut y CET, en base a diversas aproximaciones complementarias:

- Se tomó de la literatura el porcentaje de la población total con epilepsia, de esta el porcentaje que resulta ser farmacorresistente. A este número se le asignó en base a la opinión de expertos el porcentaje que correspondería a los Síndromes de Dravet, Lennox Gastaut y CET.
- Se estimó a partir de la literatura especializada (Orphanet, bases de datos de diversos sistemas de salud, estudios observacionales de otros países) la prevalencia internacional de cada uno de los tres síndromes y se extrapoló el número esperado en base a la población proyectada por INDEC para 2022 en nuestro país.
- Se tomó de modelos económicos de otros países la estimación de prevalencia esperada para estas enfermedades extrapolando luego la prevalencia hallada para nuestro país.

Síndrome de Lennox-Gastaut en Argentina

Uno de los obstáculos para estimar en forma precisa la prevalencia del SLG es que existen dificultades para su diagnóstico preciso, y muchos de los estudios epidemiológicos que utilizan grandes bases de datos aportan como resultado un rango amplio, mientras que otros diferencian aquellos con diagnóstico confirmado y aquellos con diagnóstico posible. En un estudio observacional realizado en Alemania, encuentran que, sobre 5 millones de afiliados a un sistema de seguridad social, el SLG tiene una prevalencia de 6,5 cada 100 mil habitantes con un rango que va de 2 años a 80 años de edad.⁴⁴ La extrapolación a la población proyectada a 2022 en Argentina (46.234.830 personas) permite estimar 3.005 pacientes con SLG. En otros estudios se describe que éste síndrome tiene una prevalencia de 15-26 por cada 100.000 personas.⁴⁵ Este rango es amplio, y extrapolando la prevalencia menor de ese rango a la población argentina para 2022, se podrían estimar 6.935 personas con SGL. A una menor estimación se arriba extrapolando resultados de un reciente estudio epidemiológico para determinar la prevalencia en Reino Unido, allí encontraron una prevalencia de 0,578 cada 10.000 habitantes, lo que implicaría en nuestro país unos 2.672 pacientes.⁴⁶ Si de ese estudio solo se toman los casos confirmados, la prevalencia es menor, de 0,289 cada 10.000 habitantes, lo que sería equivalente a 1.336 pacientes en nuestro país. Otro enfoque utilizado para estimar la prevalencia es tomar lo reportado en Europa que en una publicación es entre 0,1 y 0,28 por cada 1.000 niños.⁴⁷ Extrapolándolo a nuestro país, en 2022 podrían esperarse entre 1.461 y 4.091 menores de edad con SLG. Acerca de la fundamentación de no contemplar la mortalidad prematura, las fuentes especializadas plantean que "La tasa de mortalidad es de aproximadamente un 5%, pero muy rara vez está directamente relacionada

con la propia epilepsia. La muerte normalmente está asociada con accidentes o episodios de status epilepticus".⁴⁸

Síndrome de Dravet en Argentina

Se estima que la incidencia de la enfermedad es de 1 de cada 16.000 nacimientos, con una prevalencia estimada en 3 cada 100.000 personas. Extrapolando esta prevalencia a la población de Argentina en 2022 serían esperables 1.387 pacientes con SD. Otro abordaje a su estimación es en base a la información epidemiológica recabada en Orphanet, que sugiere que la prevalencia media al nacer del SD es de 1 / 30.000 (rango 1 / 15.000-40.000). Multiplicando esta cifra por los 685 mil nacimientos anuales de Argentina, se obtienen 23 nuevos pacientes con Dravet por año. Asumiendo la esperanza de vida de Argentina de 76,67 años se obtiene un estimado de 1751 pacientes con Dravet en nuestro país. Esta aproximación es mayor a la de un estudio realizado en España, donde por metodología Delphi con especialistas, arribaron a la estimación de un total de 348 a 540 pacientes con SD.⁴⁹ Dado que la población total de España y Argentina son muy similares, podría considerarse que dicha estimación reflejaría una situación epidemiológica similar en ambos países. Otra estimación plantea que en Europa la prevalencia de SD es de 1 caso cada 45.700 personas¹. Para la población argentina en 2022 esto sería equivalente a 1012 pacientes con SD. Acerca de la mortalidad, la bibliografía sugiere que este síndrome produce una muerte prematura en alrededor del 15 % de los casos.⁵⁰

Complejo Esclerosis Tuberosa Epilepsia en Argentina

Se estima que hay un nacimiento de una persona con Complejo Esclerosis Tuberosa cada 6.000 nacimientos.²⁰ Esto extrapolando los nacimientos anuales de Argentina permite estimar 114 nacimientos de pacientes con CET anualmente. El 85% de ellos desarrolla epilepsia, de los que más del 60% resulta ser fármaco-resistente, lo que implicaría 58 nuevos de estos pacientes por año en nuestro país.⁵¹ Otra estimación plantea una prevalencia entre 10 y 14 en 100 000 personas que para nuestra población en 2022 arrojaría entre 4.581 y 6.413 personas con CET. De ellas entre 3.894 y 5.451 tendrían epilepsia, la mayoría resistente a fármacos (2336 a 3271).⁵²

Una estimación más conservadora es a la que se arriba a partir de extrapolar datos del norte de Europa. A partir de estudios poblacionales de Reino Unido, Norte de Irlanda y Suecia promediados, se estima una prevalencia de CET de una persona cada 18.861 habitantes (asumiendo que el 80% tiene epilepsia y que el 62,5% es resistente a fármacos.⁵³ Para la población argentina 2022, esto implicaría un total de 2429 pacientes con CET. Por otro lado, un modelo económico de los galeses estima que en su país en 2021 habría 67 pacientes con CET y epilepsia fármaco-resistente candidatos a recibir CBD. Dada su población que es de 3.170.000 personas, la extrapolación a nuestra población total de esa prevalencia, equivale a 968 pacientes en Argentina. Tomando los rangos inferiores de las extrapolaciones a partir de estimaciones de prevalencia de otros países, arribamos a un total de 2.761 pacientes (1.336 + 457 + 968). Tomando los rangos superiores de las extrapolaciones a partir de estimaciones de prevalencia de otros países, arribamos a un total de 11.593 pacientes (6.935 + 1.387 + 3.271). Los especialistas consultados consideran que este número parece ser superior al que consideran real para nuestro país, inclinándose por el rango inferior hallado.

Estimación de pacientes con Epilepsia resistente a fármacos en Argentina

La prevalencia de epilepsia activa está estimada en 6,38 por 1.000 personas (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 5,57 a 7,30), mientras que fuentes como la OMS plantean una prevalencia de entre 4 y 10 cada 1.000 personas.⁵⁴ La incidencia acumulada anual de epilepsia es de 67.77 por 100,000 personas (IC 95%: 56,69 a 81,03) mientras que la tasa de incidencia es de 61.44 por 100,000 años-

persona (IC 95%: 50,75 a 74,38). En el apartado de resultados del AIP se ilustran en una tabla las proyecciones de población total, por grupo etario (clasificado como pediátrico al menor de 14 años y adulto al mayor o igual a 15 años de edad), las estimaciones de prevalencia de epilepsia y de resistencia a fármacos.

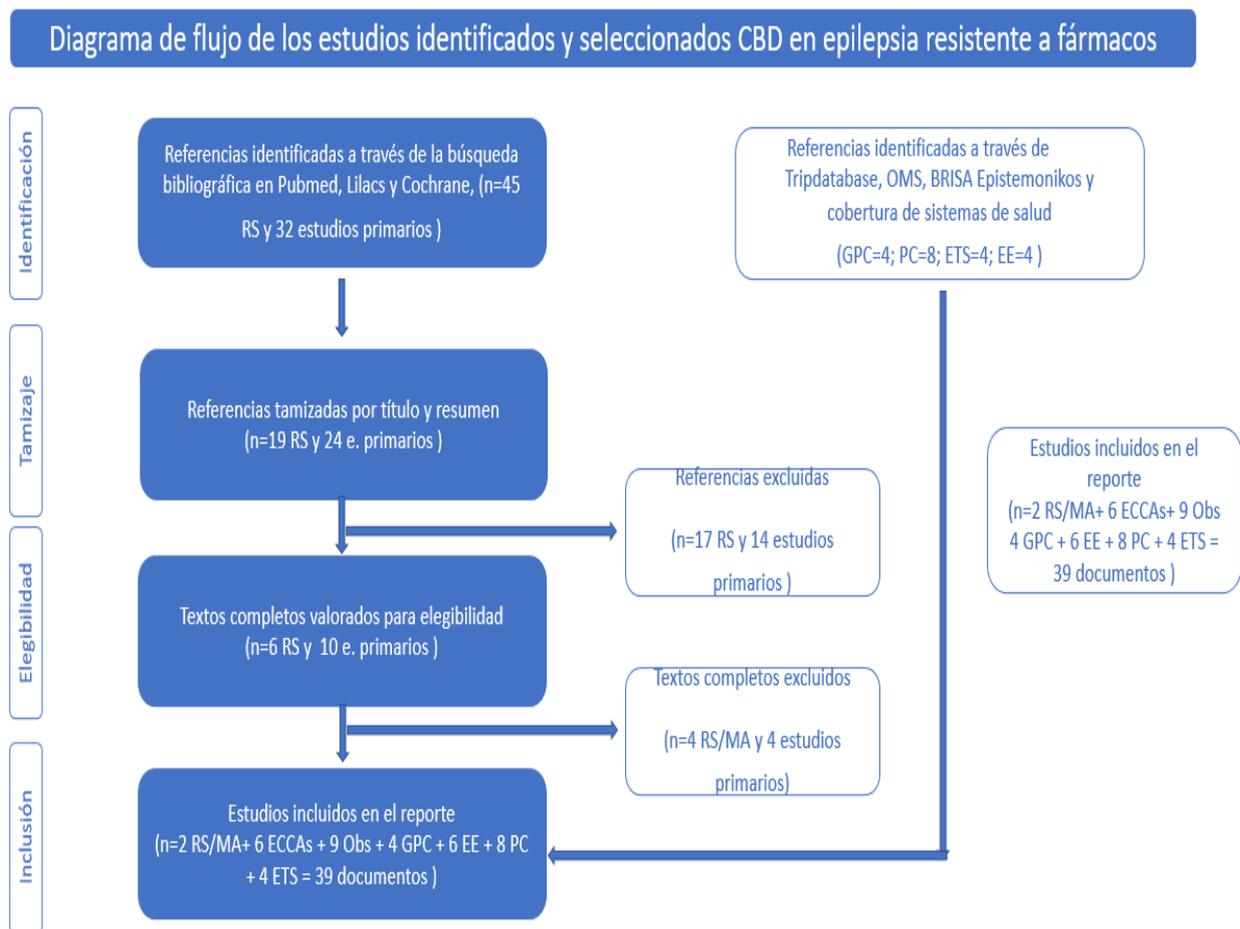
CONSULTA PÚBLICA

RESULTADOS

EVIDENCIA CLÍNICA

Luego de realizar la estrategia de búsqueda exhaustiva de estudios siguiendo los criterios establecidos en el apartado metodológico, se procedió a la eliminación de artículos que no cumplían con los criterios de interés planteados en la pregunta PICO, tanto a través de la lectura del título y del resumen (en una primera instancia) como de la lectura crítica completa de los trabajos potencialmente relevantes (segunda instancia). Para evaluar la calidad de los estudios incluidos en relación a la totalidad de los estudios encontrados mediante las estrategias de búsqueda, se realizó un flujograma PRISMA donde se describen los estudios identificados, elegibles y finalmente incluidos.

Gráfico N°1. Flujograma de estudios incluidos en este informe:



Se identificaron 2 Meta-Análisis de estudios controlados randomizados. Uno de ellos no se encontraba actualizado, existiendo un nuevo ECCA publicado que no se estaba incluido y el otro Meta-análisis

identificado se enfocaba solamente en un problema de salud (SGL).^{54,55} Además, se identificaron 6 ECCA que comparaban al CBD con placebo en add-on therapy (ver Anexo). No se identificaron ECCA donde se haya comparado CBD con otros MAC, lo que resulta de gran trascendencia para la interpretación de la evidencia disponible.

Se realizó un meta-análisis de elaboración propia en el software RevMan. La tabla 2 describe las características de los ECCA incluidos, con los que se realizó el nuevo meta-análisis de elaboración propia. Los puntos finales fueron dicotómicos en su mayoría (control de crisis, reducción del 50% de las crisis, status epiléptico, muerte, eventos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento, eventos adversos totales, eventos adversos serios). Los puntos finales reducción del número de crisis diarias, y la calidad de vida medida en la escala QoL Childhood Epilepsy se abordaron en los ECA como diferencia de medias, utilizándose el mismo abordaje en el meta-análisis. El estudio de Thiele 2020 contaba con tres ramas comparando placebo y dos dosis distintas de CBD, donde se lo incluyó en el meta-análisis como dos estudios distintos con su población correspondiente a cada rama de tratamiento. Inicialmente todos los pacientes fueron incluidos en el meta-análisis, realizándose luego análisis de subgrupos según el síndrome epiléptico causal (Dravet, Lennox-Gastaut y Esclerosis Tuberosa).

CONSULTA PÚBLICA

Tabla N°2. Características de los estudios controlados randomizados incluidos, con los que se realizó el nuevo meta-análisis:

Autor, año n° pag (Registro CT)	Diseño	Población	Criterios de Inclusión	Intervención (Tratamiento (no. randomizados)	Duración	Centros participantes País/es	Fuente de Financia- miento
Estudios identificados a partir de la Revisión sistemática (revisada hasta Diciembre 2021)							
ENSAYOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS							
Devinsky,2017, p. 2011 (NCT02091375; GWPCARE1 Parte B) ⁵⁶	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Síndrome de Dravet	2-18 años, recibiendo 1 o > MAC, ≥ 4 ataques convulsivos durante el período inicial de 28 días, medicamentos o intervenciones estables (incluidos DC y EV) durante 4 semanas	- CBD en solución oral (Epidiolex, GW Pharmaceuticals), hasta un máx 20 mg/kg/d (61); administrado en 2 dosis - Placebo (59)	Período de tratamiento de 14 semanas (escalado de 2 semanas, mantenimiento de 12 semanas), disminución gradual de 10 días, seguimiento de 4 semanas	23 Centros, EE.UU y Europa	GW Pharmaceuticals
Devinsky 2018, p. e1204 (NCT 02091206; GWPCARE1 Parte A) ³⁷	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Síndrome de Dravet	4 a 10 años, recibiendo ≥ 1 MAC y experimentando <4 ataques convulsivos durante un período inicial de 4 semanas, medicamentos o intervenciones estables (incluidos DC y EV) durante 4 semanas	- CBD solución oral (Epidiolex, GW Pharmaceuticals): 5 mg/kg/d (10), 10 mg/kg/d (8), 20 mg/kg/d (9); administrado en 2 dosis - Placebo (7)	Período de tratamiento de 3 semanas, reducción gradual de 10 días, seguimiento de 4 semanas	12 Centros, EE.UU y R.U:	GW Research Limited
Devinsky 2018, p. 1888 (NCT 02224560; GWPCARE3) ³⁷	Ensayo clínico, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo	Síndrome Lennox-Gastaut	2-55 años, con un EEG patrón de picos complejos y lentos y ondas y 2≥ tipos de convulsiones generalizadas durante ≥ 6 meses, con uso de 1 a 4 MAC y 2 ≥ reducción de las convulsiones por semana durante el período inicial de 28 días	-CBD solución oral (Epidiolex, GW Pharmaceuticals), 10 mg/kg/d (73), 20 mg/kg/d (76); administrados en 2 dosis divididas - Placebo (76)	14 semanas (2 semanas escalamiento, 12 semanas de tratamiento)4 semanas de seguimiento	30 Centros, EE.UU, España, Francia y R.U.	GW Pharmaceuticals
Thiele 2018, p. 1085 (NCT02224690; GWPCARE4) ³⁷	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Síndrome Lennox-Gastaut	2-55 años, > 1 tipo de convulsión generalizada, incluida reducción de las convulsiones, durante al menos 6 meses;tomando de 1 a 4 MAC, ≥ 2 reducción de convulsiones por semana durante el período inicial de 4 semanas; medicamentos o intervenciones estables (incluidos DC	- CBD solución oral (Epidiolex, GW Pharmaceuticals), 20 mg/kg/d (86); administrado en 2 dosis divididas - Placebo (85)	14 semanas (2 semanas escalamiento, 12 semanas de tratamiento)4 semanas de tratamiento	24 centros; EE.UU., Países Bajos, Polonia.	GW Pharmaceuticals

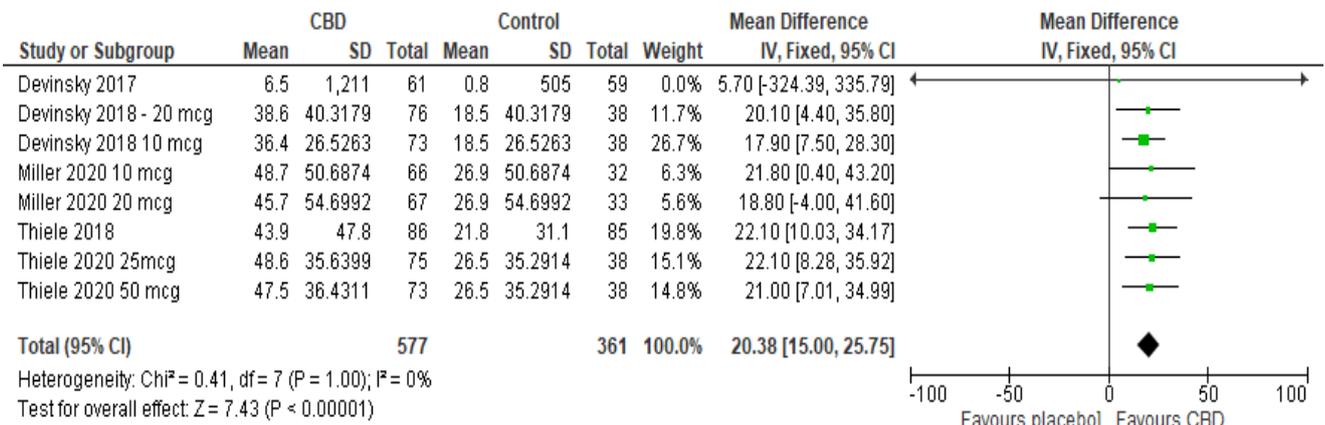
			y EV) durante 4 semanas				
Thiele 2020,p.285 (NCT02544763; GWPCARE6) ²⁰	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Complejo de Esclerosis Tuberosa (ET)	1-65 años, diagnóstico clínico de CET y epilepsia resistente a medicamentos ,≥ 8 convulsiones asociadas a ET durante el período inicial de 4 semanas, 1 convulsión ocurrida en al menos 3 de las 4 semanas y estar recibiendo al menos 1 MAC	-CBD solución oral (Epidiolex, GW Ltd.), 25 mg/kg/d (75); CBD 75 mg/kg/d (73), administrados en 2 dosis -Placebo (76)	Período de tratamiento 16 semanas (4 semanas escalamiento de dosis, 12 de mantenimiento) 4 semanas de seguimiento	46 centros; España, Polonia, Países Bajos, R.U, y EE.UU.	GW Research Limited
Miller 2020, p.613 (NCT02224703); GWPCARE2) ⁵⁸	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Síndrome de Dravet	2 a 18 años de edad , diagnóstico confirmado de síndrome de Dravet y al menos 4 crisis convulsivas durante el período inicial de 4 semanas, recibir al menos 1 MAC	- CBD solución oral (Epidiolex, GW Ltd.), 10 mg/kg/día (67); 20mg/kg/día (65) administrado en 2 dosis - Placebo (65)	Período de tratamiento 14 semanas (2 semanas escalamiento de dosis, 12 de mantenimiento) 4 semanas de seguimiento	38 centros; EE.UU, España, Polonia, Países Bajos, Australia e Israel.	GW Research Limited

CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

Datos provenientes de ECCAs:

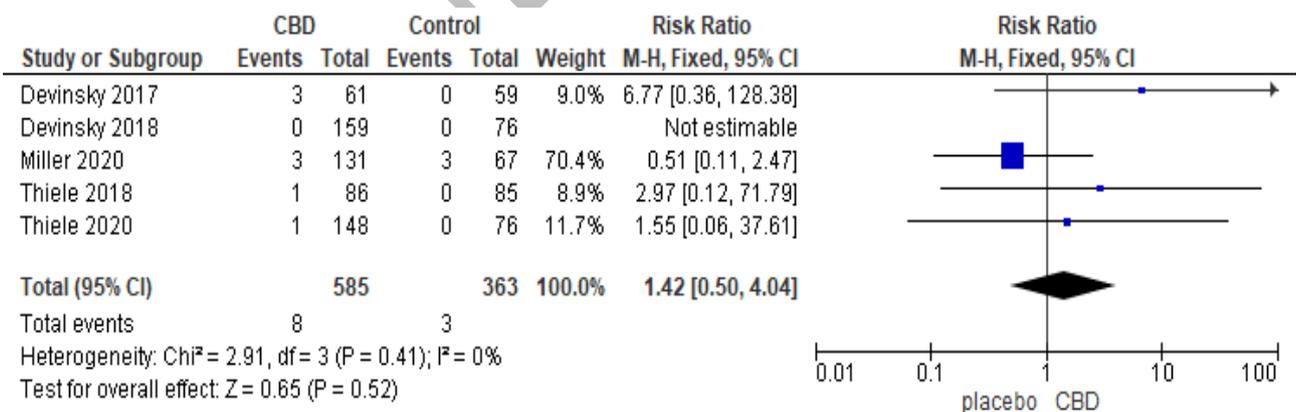
- **Mortalidad:** solamente un ECCA (Thiele 2018) con un total de 171 pacientes, reportó 1 evento, que los autores consideraron no relacionado al tratamiento. De todas formas, se incluyó en el análisis por ser un desenlace crítico. El RR fue de 2.97, IC95% de 0.12 a 71.79, - los valores absolutos fueron inestimables por evento muy poco frecuente- con certeza **MUY BAJA**.
- **Frecuencia de convulsiones:** La evidencia proveniente de 5 ECCAs (Devinsky 2017, Devinsky 2018 LG, Thiele 2018, Miller 2020 y Thiele 2020) y un total de 938 pacientes, mostró que el uso de CBD en comparación con placebo probablemente produzca una reducción mensual, en porcentaje, desde la línea basal, seguimiento medio 14 semanas) de DM 20.38%, con un IC95% de 15 a 25.75%, con certeza **MODERADA**. (ver Gráfico N°2)

Gráfico N°2. Meta-análisis CBD vs placebo. Frecuencia de convulsiones (en %)



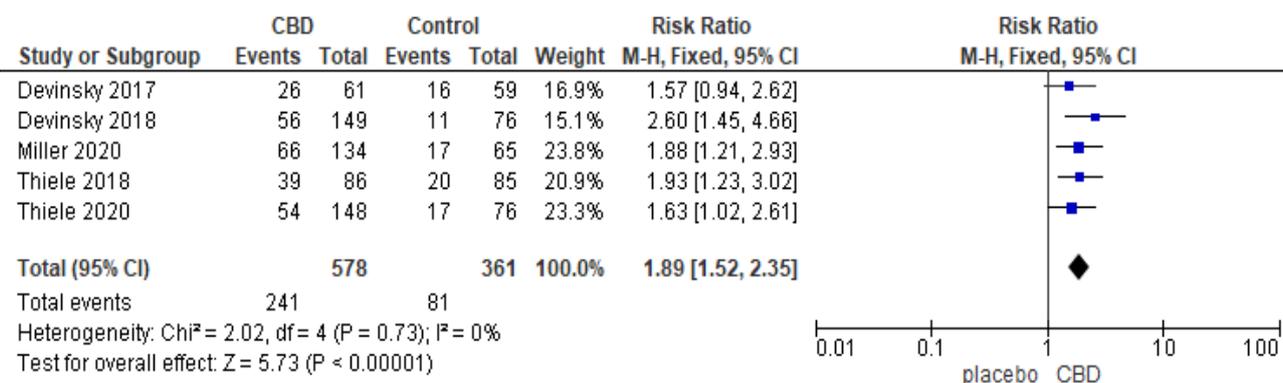
- Reducción del 100% de las convulsiones a 14 semanas:** (La ausencia completa de convulsiones se define como ausencia de todos los tipos de convulsiones, incluyendo auras. La ocurrencia de cualquier tipo de convulsión se considera como falla del tratamiento) Evidencia proveniente de 5 ECCAs (Devinsky 2017, Devinsky 2018 LG, Thiele 2018, Miller 2020 y Thiele 2020) y un total de 948 pacientes, mostró que el agregado de CBD a la terapia habitual podría no tener efecto significativo sobre la reducción del 100% de las convulsiones comparado con placebo, con un RR 1.45 y un IC95% de (0.50 a 4.04). En valores absolutos implica una reducción de 0.4%, con un IC95% de 2.5% menos convulsiones a 0.4% más; con certeza **BAJA** en la evidencia. (ver Gráfico N°3)

Gráfico N°3. Meta-análisis CBD vs placebo. Reducción del 100% de las convulsiones



- Reducción del 50% de las convulsiones a 14 semanas:** La evidencia proveniente de 5 ECCAs (Devinsky 2017, Devinsky 2018 LG, Thiele 2018, Miller 2020 y Thiele 2020) con un total de 939 pacientes mostró que el uso de CBD probablemente reduzca el 50% de las convulsiones en los pacientes, con un RR de 1.98 (IC95% de 1.52 a 2.35), lo que en valores absolutos representa una diferencia de 22% (IC95% de 11.7 a 30.3%) mayor reducción que con placebo. Certeza en la evidencia: **MODERADA**. (ver Gráfico N°4)

Gráfico N°4. Meta-análisis CBD vs placebo. Reducción de 50% o más de convulsiones.

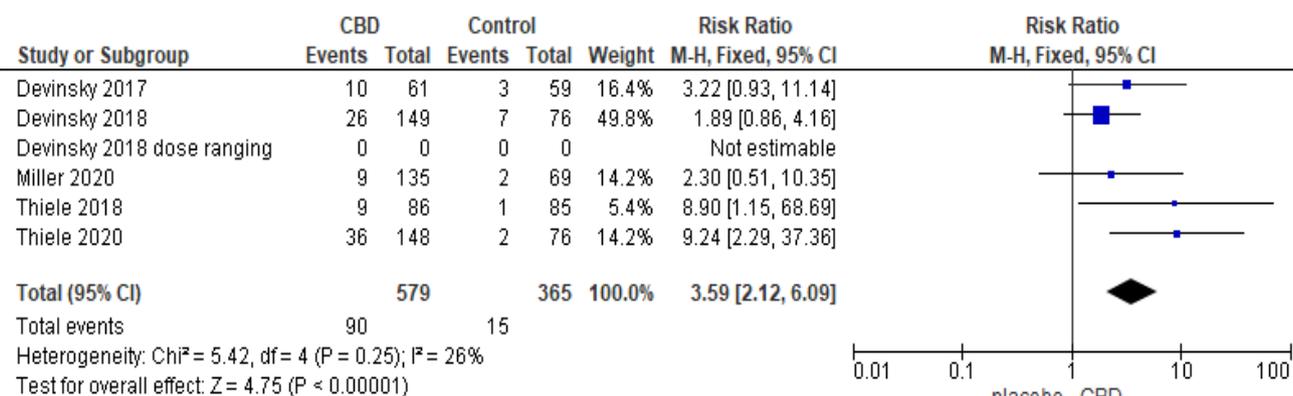


- Calidad de vida:** Información proveniente de 3 ECCAs incluidos en la revisión sistemática de Elliott 2020 (Devinsky 2017, Devinsky 2018 LG, Thiele 2018). muestra que el uso de CBD probablemente no modifique de manera significativa la Calidad de vida, medida con la QoL Childhood Epilepsy) a 14 semanas- DM de 0.6 con un IC95% de -2.6 a 3.9) Certeza **MODERADA**.

En los estudios adicionales, no incorporados al metaanálisis por falta de datos, se reportó: en el estudio de Miller 2020, que incluyó un total de 198 pacientes con síndrome de Dravet, se reportó diferencias no significativas desde el inicio hasta el final del tratamiento en la escala QoL Childhood Epilepsy. En la rama que recibió 10 mg/kg la diferencia media fue de 3.8 con un IC95% de -0.1 a 7.8 en comparación con placebo, y en la rama que recibió 20 mg/kg la DM fue de 1.8 con un IC95% de -2.2 a 5.8. En el estudio de Thiele se reportó una mejoría relativa en la condición general (OR 2.25 con un IC95% de 1.24 a 4.07 con la dosis de 25 mg/kg) y de 1.77 con un IC95% de 0.98 a 3.2 para la rama que recibió 50 mg/kg, con un total de 215 pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa, según la escala Impresión Global de los Pacientes y/o Cuidadores.

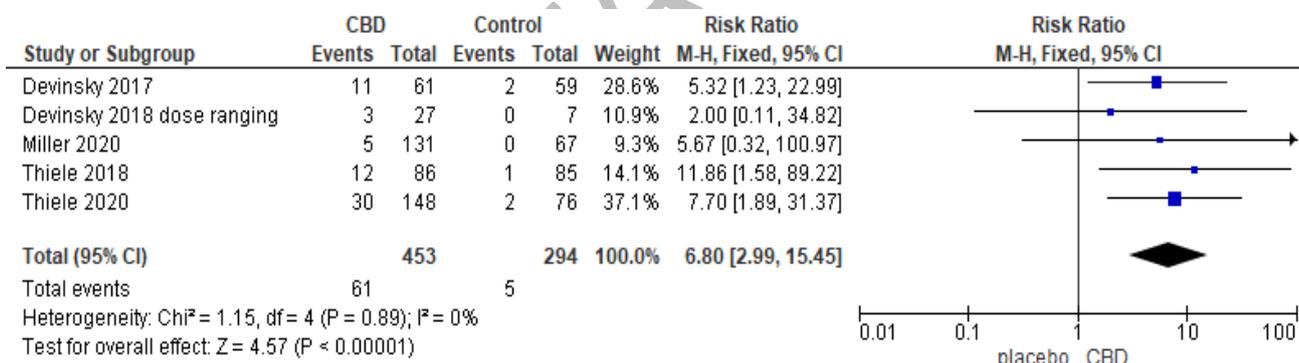
- Eventos adversos totales:** Evidencia proveniente de 6 ECCAs (Devinsky 2017, Devinsky 2018 LG, Devinsky 2018 dose ranging, Thiele 2018, Miller 2020 y Thiele 2020), con un número total de participantes de 972 seguidos por 14 semanas, mostró que el agregado de CBD en comparación con placebo probablemente aumente de manera levemente significativa la incidencia de eventos adversos totales: RR 1.11 con un IC95% de 1.06 a 1.18. En términos absolutos esto implica un 8.8% más eventos adversos, con un IC95% de 4.8 a 14.4% más. Certeza **MODERADA** en la evidencia.
- Eventos adversos serios:** Evidencia proveniente de 6 ECCAs (Devinsky 2017, Devinsky 2018 LG, Devinsky 2018 dose ranging, Thiele 2018, Miller 2020 y Thiele 2020) mostró que el uso de CBD en comparación con placebo probablemente aumente la frecuencia de eventos adversos serios, con un RR de 3.59, IC95% de 2.12 a 6.09). Esto implica un aumento de 10.6% con un IC95% de 4.6 a 20.9% más, con MODERADA certeza en la evidencia. (ver Gráfico N°5)

Gráfico N°5. Meta-análisis CBD vs placebo. Eventos adversos serios



- Eventos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento:** Evidencia proveniente de 6 ECCAs (Devinsky 2017, Devinsky 2018 LG, Devinsky 2018 dose ranging, Thiele 2018, Miller 2020 y Thiele 2020) mostró que el agregado de CBD en comparación con placebo probablemente aumente el riesgo de eventos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento, con un RR de 6.80, IC95% de 2.99 a 15.45. Esto implica una diferencia en valores absolutos de 9.9% más, IC95 de 3.4 a 24% más, con certeza **MODERADA** en la evidencia. (ver Gráfico N°6)

Gráfico N°6. Meta-análisis CBD vs placebo. Eventos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento



- Eventos adversos gastrointestinales:** Evidencia proveniente de 6 ECCAs (Devinsky 2017, Devinsky 2018 LG, Devinsky 2018 dose ranging, Thiele 2018, Miller 2020 y Thiele 2020), con un total de 903 pacientes mostró que el agregado de CBD probablemente aumente el riesgo de eventos adversos gastrointestinales con una magnitud de RR 1.70 IC95% de 1.36 a 2.14, en comparación con placebo, lo que implica en términos absolutos 14.6% más con un IC95% de (7,5 más a 23,9 más). Certeza en la evidencia: **MODERADA**.
- Status epilepticus:** La evidencia proveniente de 3 ECCAs, con un total de 647 pacientes mostró que la adición de CBD podría no tener un efecto significativo en la incidencia de status epiléptico en comparación con placebo. El RR fue de 0.96, con un IC95% de 0.51 a 1.82. La diferencia absoluta fue de 0.2% menos, de 2.9 % menos a 4.9% más. La certeza en la evidencia es **BAJA**.
- Disrupción del sueño (score de 0 a 10 de disrupción del sueño):** En la RS de Elliot 2020 se informa una diferencia de medias combinada (para 3 estudios) de -0.3 con un IC95% de -0.8 a

0.2, con una confianza **MODERADA**. En los estudios primarios complementarios (no incorporados al meta-análisis por falta de datos) a la RS se reporta: en el estudio de Miller 2020, no hubo diferencias significativas en la rama de 10 mg/kg/d vs placebo: DM= 0 con un IC 95% de -0.9 a 0.8; ni en la rama de 20 mg/kg/d vs placebo: MD -0.1 IC95% de -0.9 a 0.8.

ANÁLISIS DE SUBGRUPO SEGÚN PATOLOGÍA

Se decidió realizar un análisis de subgrupos para cada patología, considerando la posibilidad de que tanto la eficacia como la seguridad podrían diferir según la condición de base. Se hallaron los siguientes resultados, por desenlace y por síndrome:

Síndrome de Lennox-Gastaut

- **Reducción del 100% de las convulsiones:** El estudio de Thiele 2018, con un total de 172 pacientes, no mostró diferencias significativas, con una medida relativa de RR 2.97 con un IC95% de 0.12 a 71.79.
- **Reducción de la frecuencia de convulsiones, en %:** en evidencia de 2 ECCAs (Devinsky 2018 LG y Thiele 2018), los datos provenientes de 396 pacientes mostraron una probable reducción en la frecuencia de convulsiones promedio por mes de 19.77% con un IC95% de 12.73 a 26.81.
- **Reducción del 50% de las convulsiones:** Evidencia proveniente de 2 ECCAs (Devinsky 2018 LG y Thiele 2018) con datos de 396 pacientes mostraron una probable reducción de las convulsiones (en el 50% de los pacientes), con un RR de 2.21, IC95% de 1.54 a 3.17, en favor del uso de CBD.
- **Eventos adversos serios:** Evidencia proveniente de 2 ECCAs, con un total de 396 pacientes (Devinsky 2018 LG y Thiele 2018) con un total de 396 pacientes muestra un probable aumento de los eventos adversos serios con el uso de CBD en comparación con placebo. El RR fue de 2.58 con un IC95% de 1.26 a 5.26.
- **Eventos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento:** Datos provenientes de 1 ECCA (Thiele 2018), 171 pacientes, mostraron un probable aumento de eventos en la rama que recibió CBD en comparación con el grupo que recibió placebo, con un RR de 11.86, IC95% de 1.58 a 89.22.
- **Status epiléptico:** Datos provenientes de 1 ECCA (Devinsky 2018) con un total de 225 pacientes mostraron que el agregado de CBD no tendría efecto significativo en comparación con placebo para este desenlace. (RR de 1.87 IC95% de 0.54 a 6.5)

Gráfico N°7. Meta-análisis CBD vs placebo. SLG. Reducción del 100% de convulsiones por 14 semanas

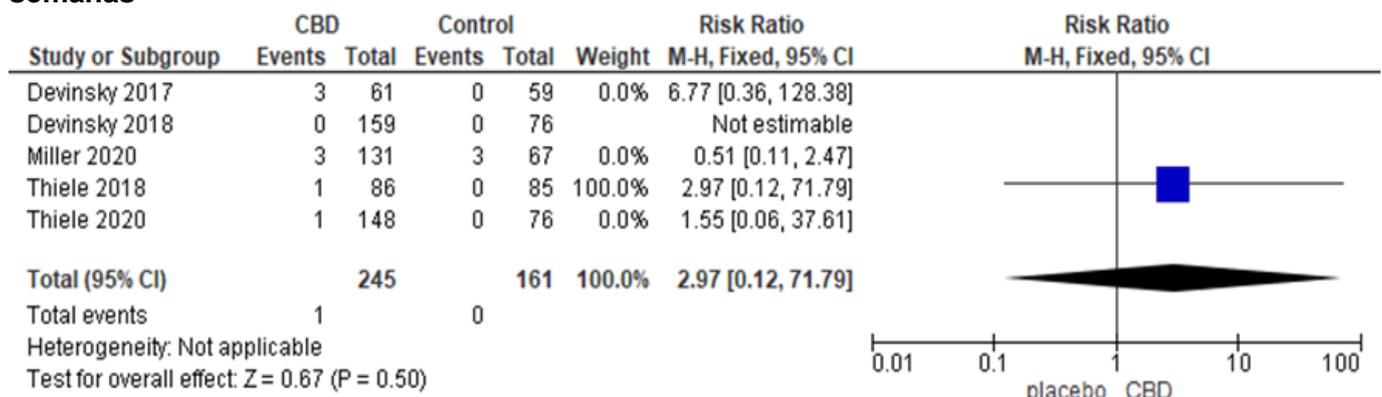


Gráfico N°8. Meta-análisis CBD vs placebo. SLG. Frecuencia de convulsiones- (reducción, en %)

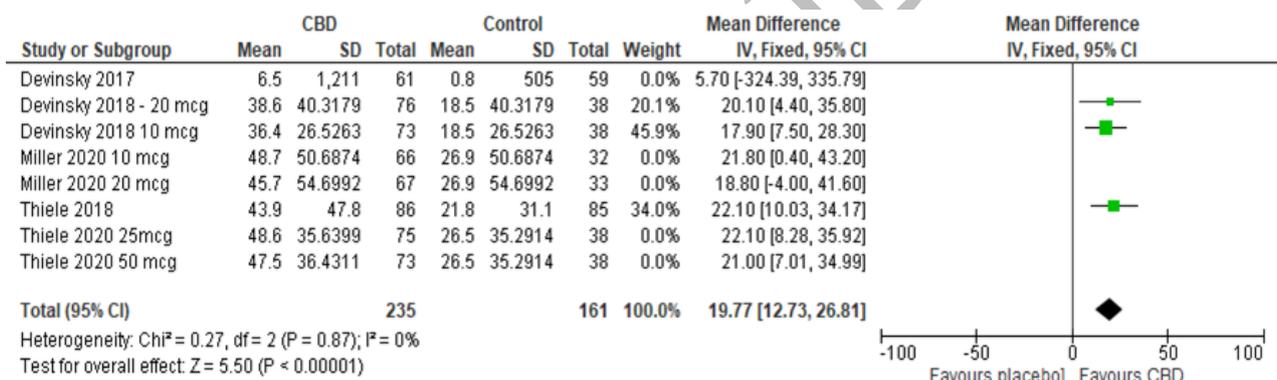


Gráfico N°9. Meta-análisis CBD vs placebo. SLG. Reducción del 50% de convulsiones

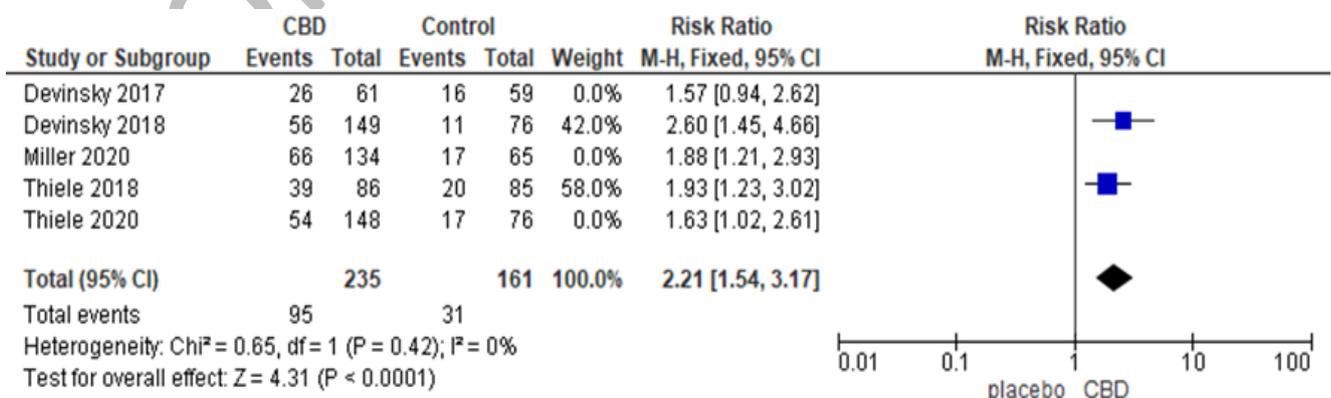


Gráfico N°10. Meta-análisis CBD vs placebo. SLG. Eventos adversos serios

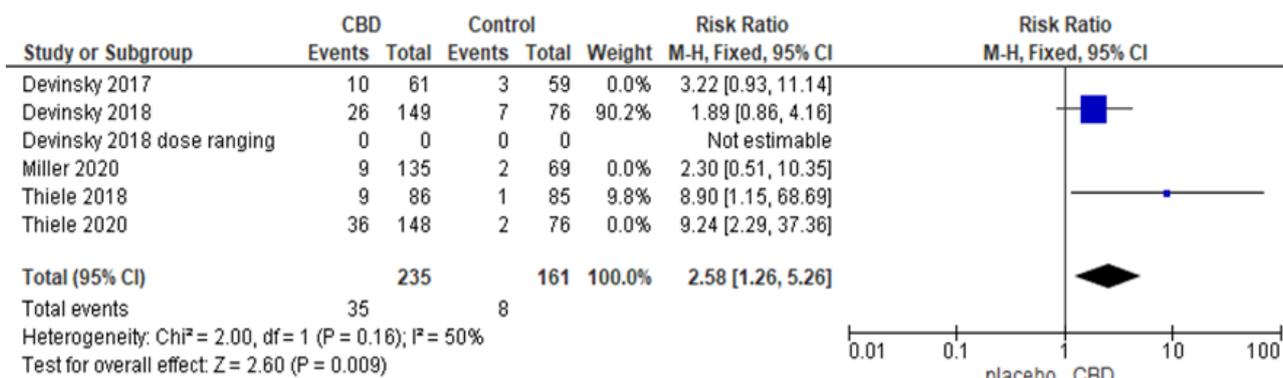


Gráfico N°11. Meta-análisis CBD vs placebo SLG. Eventos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento

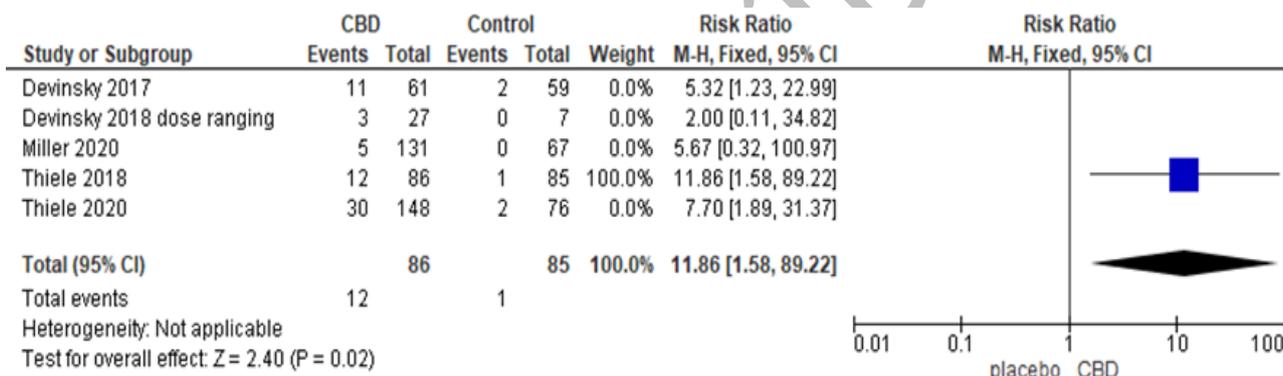
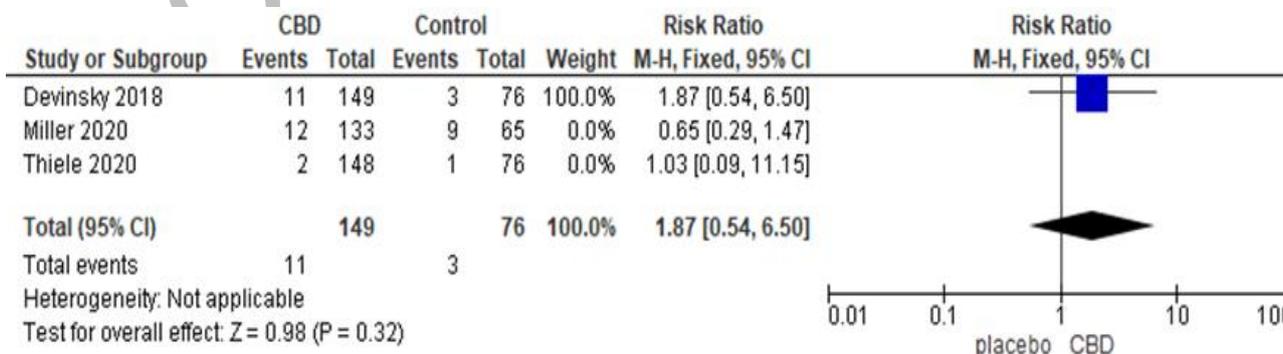


Gráfico N°12. Meta-análisis CBD vs placebo SLG. Status epilepticus



Síndrome de Dravet

- **Reducción del 100% de las convulsiones:** La evidencia proveniente de 2 ECCAs (Devinsky 2017 y Miller 2020), con un total de 338 pacientes, mostró diferencias no significativas entre el grupo que recibió CBD y el grupo que recibió placebo: RR de 1.22 con un IC95% de 0.37 a 4.04.
- **Reducción del 50% de las convulsiones:** La evidencia proveniente de 2 ECCAs (Devinsky 2017 y Miller 2020), con un total de 339 pacientes mostró un beneficio en favor del agregado de CBD en comparación con el grupo control. En términos relativos la magnitud es de RR 1.75 con un IC95% de 1.25 a 2.45.
- **Eventos adversos serios:** La evidencia proveniente de 2 ECCAs (Devinsky 2017 y Miller 2020), con un total de 294 pacientes mostró un incremento del riesgo de eventos adversos serios con el agregado de CBD en comparación con el agregado de placebo al tratamiento habitual. RR 2.79 con un IC95% de 1.06 a 7.26.
- **Eventos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento:** La evidencia proveniente de 2 ECCAs (Devinsky 2017 y Miller 2020), con un total de 318 pacientes mostró un riesgo aumentado de padecer eventos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento en el grupo que recibió CBD en comparación con el grupo que recibió placebo. RR de 4.64, con un IC95% de 1.43 a 15.06.
- **Status epiléptico:** La evidencia proveniente de 1 ECCA (Miller 2020), con un total de 218 pacientes mostró diferencias no significativas entre el grupo que recibió CBD y el grupo control, RR de 0.65, con un IC95% de 0.29 a 1.47.

Gráfico N°13. Meta-análisis CBD vs placebo. SD. Reducción del 100% de las convulsiones

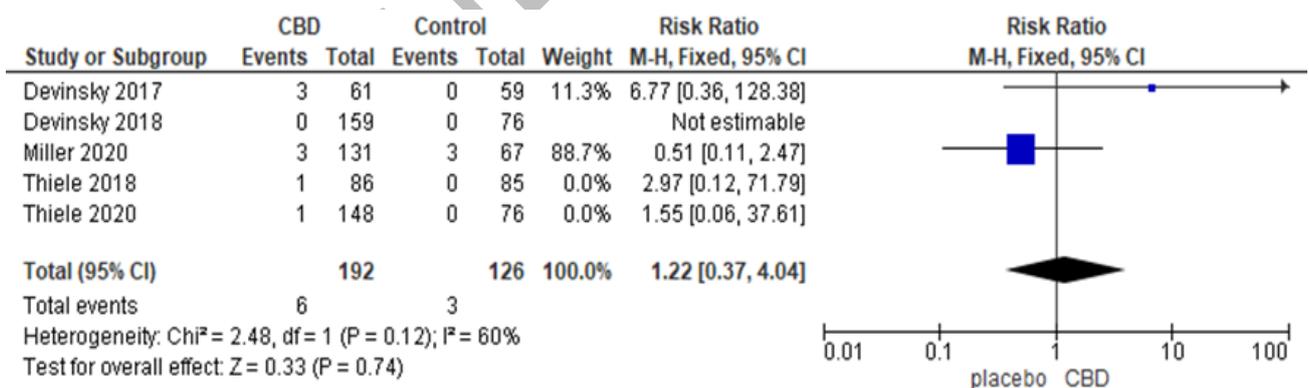


Gráfico N°14. Meta-análisis CBD vs placebo. SD. Reducción del 50% de las convulsiones

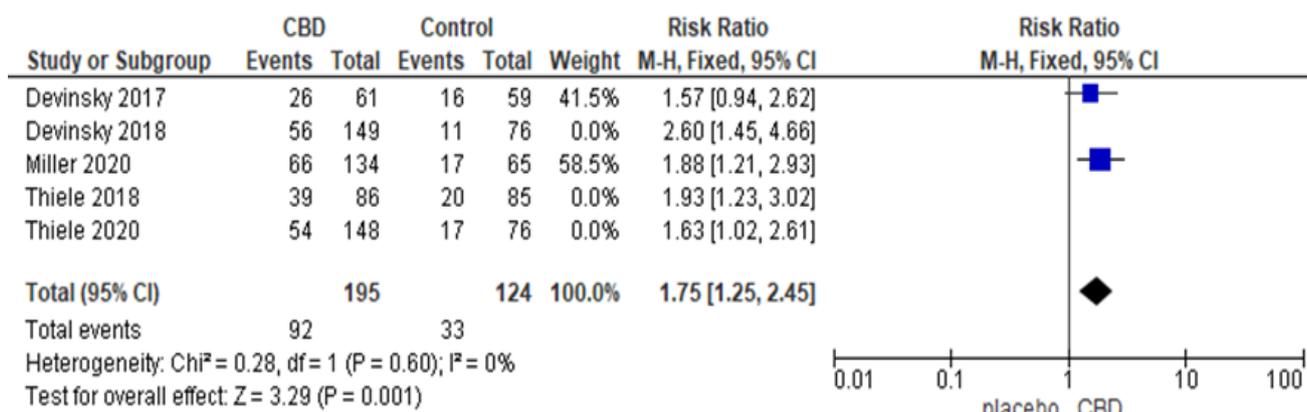


Gráfico N°15. Meta-análisis CBD vs placebo. SD. Eventos adversos serios

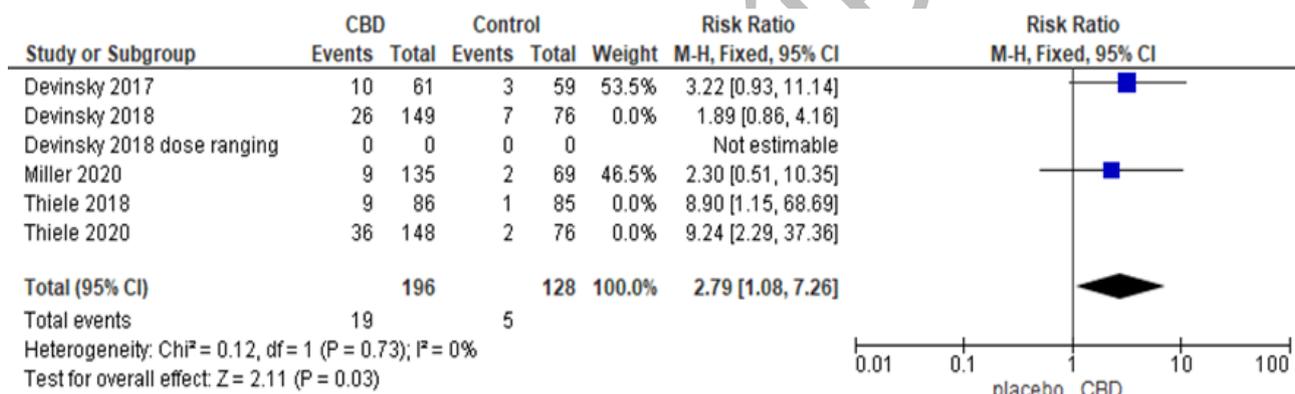


Gráfico N°16. Meta-análisis CBD vs placebo. SD. Eventos adversos que llevan a la discontinuación del tratamiento

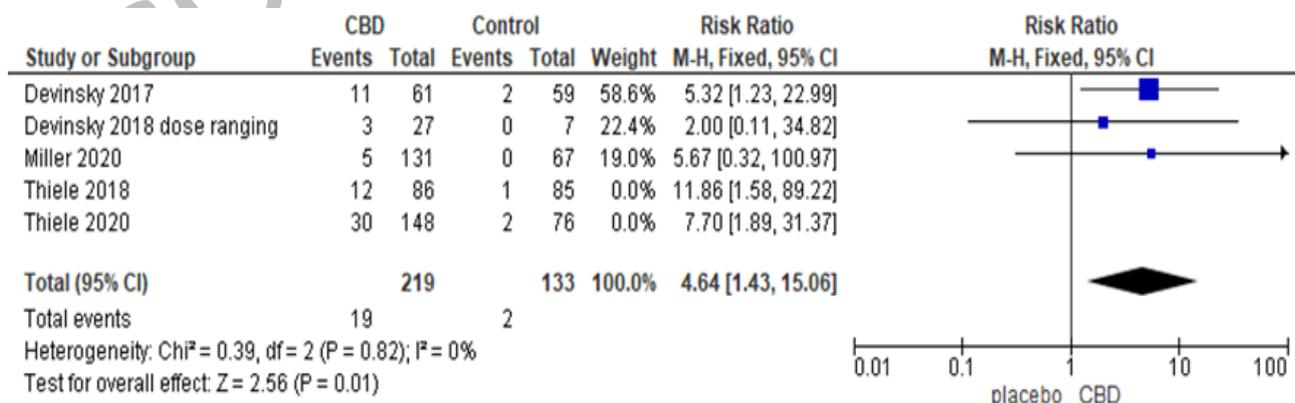
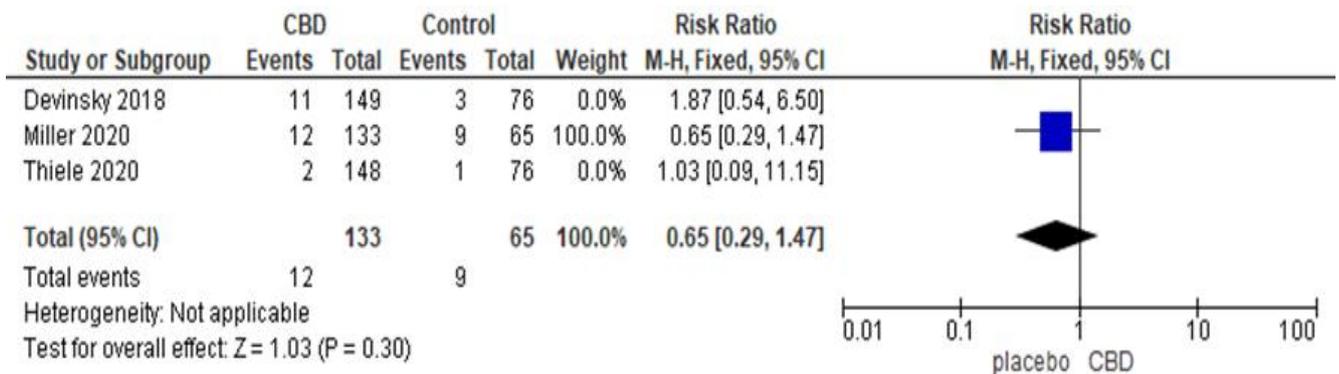


Gráfico N°17. Meta-análisis CBD vs placebo. SD. Status epilepticus



Esclerosis tuberosa

- **Reducción del 100% de las convulsiones:** La evidencia proveniente de 1 ECCA (Thiele 2020) con un total de 124 pacientes, mostró diferencias no significativas en la ocurrencia de status epilepticus entre el grupo que recibió CBD vs el grupo control, RR 1.55 IC95% de 0.06 a 37,61.
- **Reducción de la frecuencia de convulsiones, en %:** La evidencia proveniente de 1 ECCA (Thiele 2020) con un total de 124 pacientes mostró una posible reducción en la frecuencia de convulsiones promedio, con un RR de 21.56% de reducción, entre 11.73 a 31.39% de reducción.
- **Reducción del 50% de las convulsiones:** Para este desenlace la evidencia en Thiele 2020 (n=124) mostró reducción con un RR 1.77, con un IC95% de 1.28 a 2.45.
- **Eventos adversos serios:** La evidencia proveniente de 1 ECCA (Thiele 2020) con un total de 124 pacientes mostró un incremento en la frecuencia de eventos adversos serios de RR 9.15, IC95% de 2.87 a 29.15.
- **Eventos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento:** La evidencia proveniente de 1 ECCA (Thiele 2020) con un total de 124 pacientes mostró un incremento en la frecuencia de eventos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento en el grupo que recibió CBD en comparación con el grupo que recibió placebo, de RR 7.70, IC95% de 1.89 a 31.37.
- **Status epiléptico:** La evidencia proveniente de 1 ECCA (Thiele 2020), con un total de 124 pacientes mostró diferencias no significativas entre el grupo que recibió CBD y el grupo control, RR de 1.03, con un IC95% de 0.09 a 11.15.

Gráfico N°18. Meta-análisis CBD vs placebo. CET. Reducción del 100% de las convulsiones

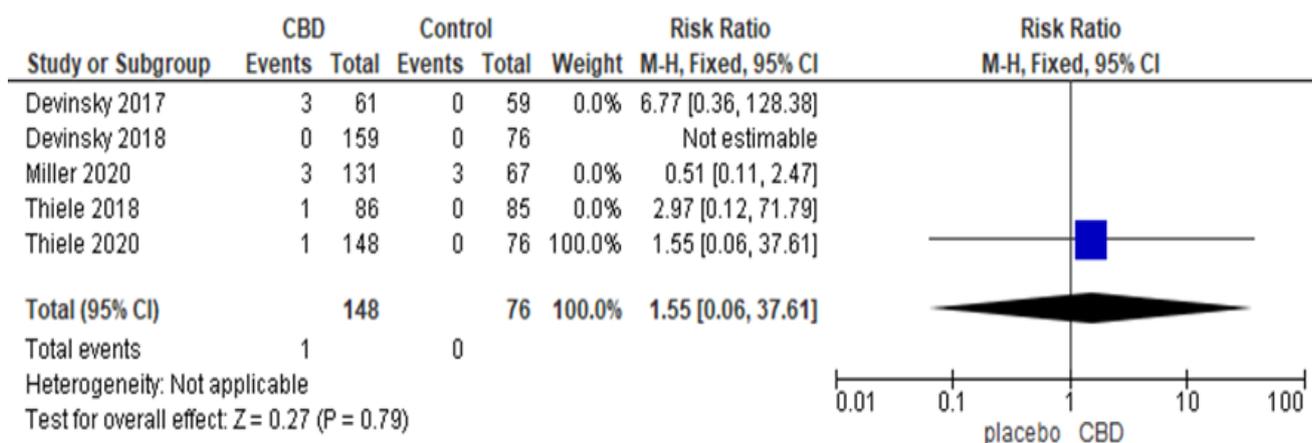


Gráfico N°19. Meta-análisis CBD vs placebo. CET. Frecuencia de convulsiones (reducción, en %)

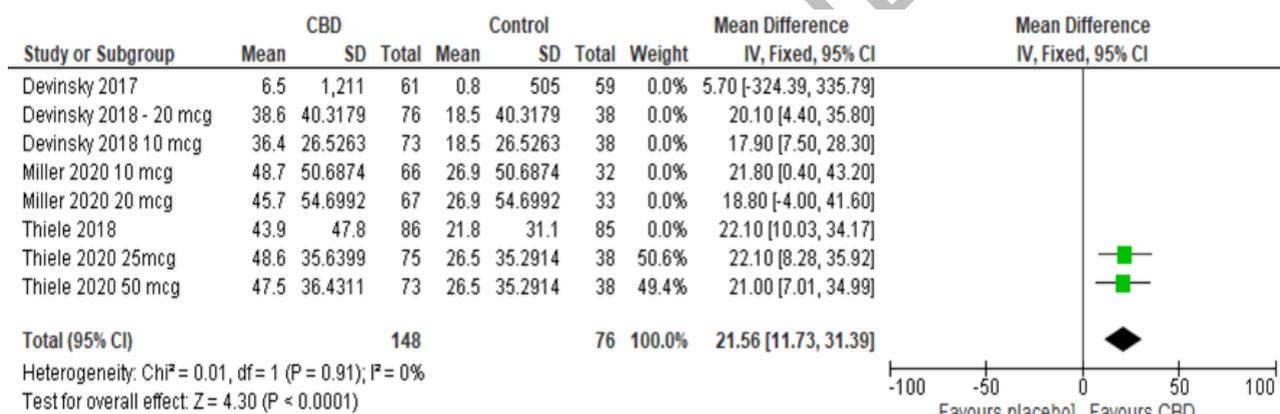


Gráfico N°20. Meta-análisis CBD vs placebo. CET. Reducción del 50% de las convulsiones

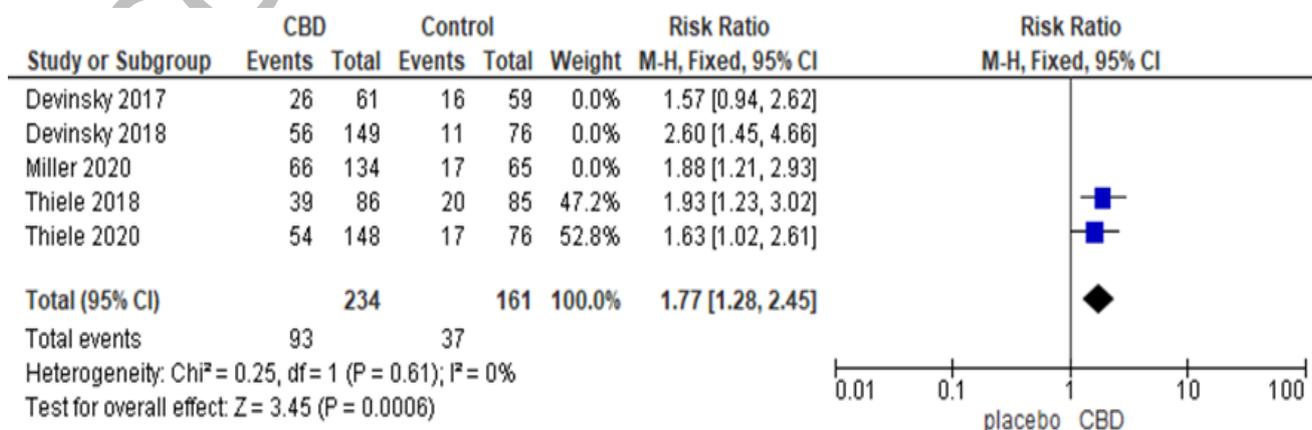


Gráfico N°21. Meta-análisis CBD vs placebo. CET. Eventos adversos serios

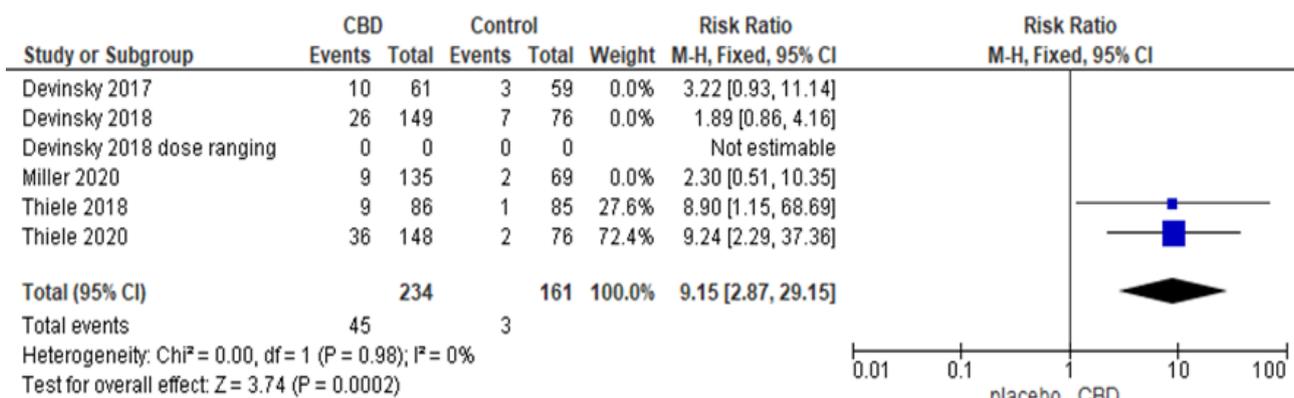


Gráfico N°22. Meta-análisis CBD vs placebo. CET. Eventos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento

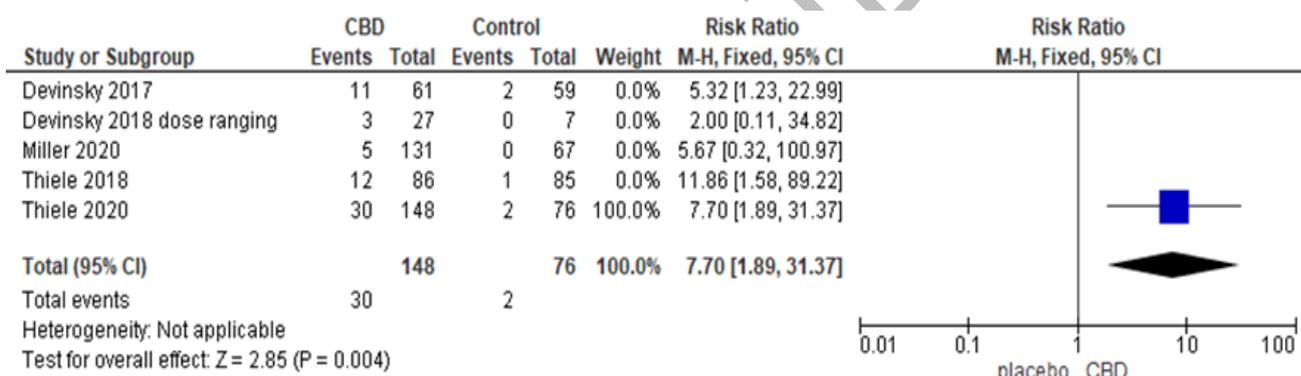
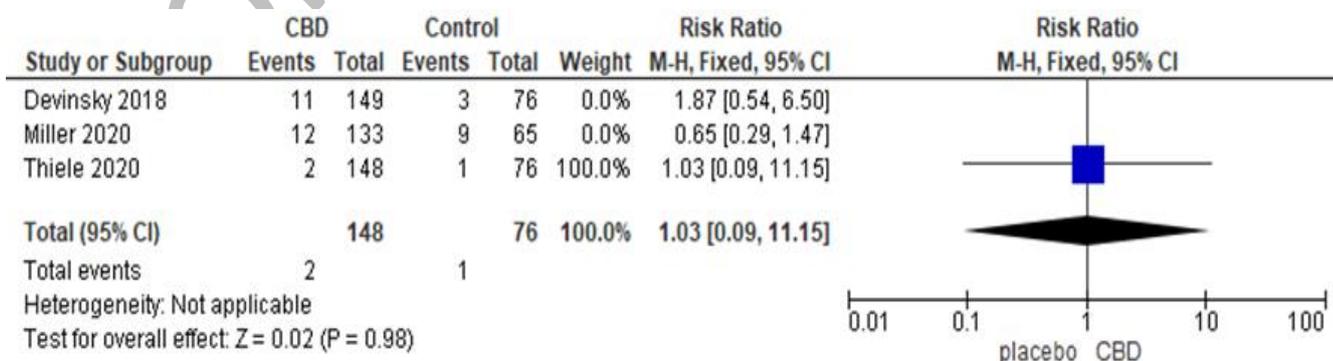


Gráfico N°23. Meta-análisis CBD vs placebo. CET. Status epilepticus



Seguridad a partir de estudios observacionales

La evidencia sobre seguridad proveniente de estudios controlados aleatorizados tiene como limitaciones importantes el abreviado tiempo de seguimiento, la menor cantidad de personas y los criterios estrictos de inclusión y exclusión de las poblaciones estudiadas. Por tal motivo se complementaron los resultados encontrados en los ECCA con estudios observacionales con mayor tiempo de seguimiento (exposición) y mayor cantidad de pacientes. En la siguiente tabla se ilustran los estudios incluidos y sus principales características.

Tabla N°3. Estudios Observacionales incluidos para el desenlace seguridad

Autor, n° pag (NCT número)	Características Diseño	Población	Criterios de Inclusión	Intervención (Tratamiento (no. participantes)	Duración	Centros-Pais	Fuente de Financiamiento
ESTUDIOS NO RANDOMIZADOS							
Thiele 2019, p. 419 (NCT02224573; GWPCARE5)⁵⁷	Prospectivo, extensión, único grupo, cohorte.	SLG	Participantes que completaron GWPCARE3 (NCT02224560) ó GWPCARE4 (NCT02224690); LGS: 2–55 años; SD: 2–18 años	CBD oral solución (Epidiolex, GW Pharmaceuticals), up to 30 mg/kg/d, given in 2 divided doses. CBD sol. oral hasta 30 mg/kg/d en 2 dosis. SLG (366), SF (264)	Mediana (rango) 263 (3–430) días	53 centros; US, Europa	GW Research Ltd
Sands 2019, p. 47⁵⁹	Prospectivo, único grupo, abierto, de cohorte	Epilepsia resistente a fármacos	1–17 años	CBD oral solución (Epidiolex, GW Pharmaceuticals), hasta un max. de 25 mg/kg/d (26)	Media (rango) 21 (4–53) meses	1 centro; EE.UU.	No declarado
Szafarski 2018, p. 1540⁶⁰	Prospectivo, único grupo, abierto, de cohorte	Epilepsia resistente a fármacos	>1 - 19 años, fallas a \geq 4 MACs,	CBD solución oral (Epidiolex, GW Pharmaceuticals), hasta 50 mg/kg/d, administrado en 2 dosis divididas (77)	12 meses	25 centros; US	Estado de Alabama, UAB, EE.UU., Epilepsy Center, Greenwich Biosciences ^e
Gaston 2017 p. 1586 (NCT02695537)⁶¹	Prospectivo, único grupo, abierto, de cohorte	Epilepsia resistente a fármacos	1 -19años con falla a \geq 4 MACs	CBD solución oral (Epidiolex, GW Pharmaceuticals), hasta 50 mg/kg/d, administrados en 2 dosis divididas (77)	12 meses	1 centro; EE.UU.	Estado de Alabama, UAB Epilepsy Center, Greenwich Biosciences ^e
Devinsky 2016 p. 270⁶²	Prospectivo, único grupo, abierto, de cohorte	Epilepsia resistente a fármacos	1-30 años, \geq 4 convulsiones contadas con un componente motor por período de 4 semanas; recibir dosis estables de MACs previo al enrolamiento	CBD solución oral (Epidiolex, GW Pharmaceuticals), hasta 50 mg/kg/d, administrados en 2 dosis divididas (214)	12 semanas	11 centros, EE.UU.	GW Pharmaceuticals; Epilepsy Therapy Project de la Fundación de Epilepsias
Hussain 2015. p. 138.⁶³	Corte transversal	Epilepsia resistente a fármacos.	Niños con Epilepsia y uso de CBD Respondedores: Padres-tutore Encuesta Online	Extractos a base de aceite enriquecidos con CBD, 2-3 veces al día; padres que conocían la proporción CBD:	Mediana (IQR) 6.8 (3.8–9.8) meses	No informado EE.UU.	Epilepsy Therapy Project, the Milken Family Foundation, the Hughes Family Foundation, UCLA Children's

				THC. El 83,5% informó proporciones de al menos 15: 1; pocos padres pudieron proporcionar dosis específicas de CBD (mediana de 4,3 mg / kg / d; IQR 2,9 a 7,5) (117)			Discovery and Innovation Institute
Caraballo 2019 ⁶⁴	Cohorte prospectiva	Epilepsia resistente a fármacos.	Niños con Epilepsia (la mayoría con S. Lennox-G, pero se incluyeron pacientes con diferentes síndromes epilépticos). Edad mediana 10,5 años (rango 2-16 años)	Aceite marca comercial Rideau®, CBD 95% (proporción CBD: THC de 27:1) Dosis promedio 16mg/kg/día (rango 2-20)	Media 8,5 meses (3-12 meses)	1 centro, Argentina	Hospital Garrahan. El CBD fue provisto por el laboratorio Canadiense Aphria.
Wheless 2019 NCT02324673 ⁶⁵	EC no controlado FASE I/II	Epilepsia resistente a fármacos.	Pacientes pediátricos (de 1 a ≤ 17 años) con epilepsia resistente	El ingrediente activo de la solución oral de cannabidiol es un cannabidiol sintético de grado farmacéutico producido por INSYS Manufacturing LLC (Chandler, AZ, EE. UU.) 10 mg/kg [cohorte 1] 20 mg/kg [cohorte 2] 40 mg/kg [cohorte 3]	Duración Total: 45 días fase de detección: 28 días fase tratamiento: 10 días fase seguimiento: 7 días	No informad. (EE.UU)	INSYS Development Company, Inc.
Van Landingham 2020 NCT02565108 ⁶⁶	ECC – FASE II Contra placebo MULTICÉNTRICO	No se detallan los síndromes. Se aclara que eran de inicio parcial complejo o focal con alteración de la conciencia (15 pac.), seguidas de convulsiones TCG (6 pac.)	Adultos con epilepsia mal controlada que ya recibían una dosis estable de CLB.	CBD altamente purificado derivado de plnatas (Epidiolex en los EE.UU 100mg/ml solución oral) 2 grupo: relación 4/1 1°- CBD [16 pac] 2°- Placebo [4 pac]	<u>Duración Total:</u> 59 días Titulación 10 días Mantenimiento: 28 días Seguimiento: 31 días	8 centros de Reino Unido y España	GW Research ltd

Los estudios observacionales confirman que, a largo plazo y con una mayor cantidad de pacientes, se observan eventos adversos muy frecuentes con CBD, con porcentajes que superan el 80% en el estudio de Sands que siguió pacientes a 4 años. Si bien la mayoría son leves, los eventos adversos serios se aproximan a un 23%, siendo el evento adverso más frecuentes la diarrea e hiporexia. Se describen también fatiga, mareos, somnolencia. La pérdida de peso que no se había objetivado en los ECCA, probablemente por el corto tiempo de seguimiento, se vio en los estudios más prolongados. Para el desenlace eventos adversos gastrointestinales, diversos estudios reportan una tasa de incidencia variable pero elevada. Se describe una probable relación entre eventos adversos gastrointestinales con la dieta cetogénica, siendo más frecuentes los eventos gastrointestinales en los pacientes que asocian ambas intervenciones terapéuticas, observándose en algunos casos vómitos y cetosis. En cuanto a los abandonos de tratamiento, el estudio realizado en Argentina por Caraballo y colaboradores, describe que el 20% de los participantes enrolados fueron retirados del estudio, donde el 14% del total fueron retirados por falta de respuesta.⁶⁴ El 8% del total tuvieron un incremento en la frecuencia de crisis pese a llegar a la dosis máxima, mientras que el 4% tuvo baja adherencia y un paciente desarrolló trastornos

psiquiátricos con una dosis mínima de CBD. En cuanto al evento muertes, el estudio de Thiele 2019 (ver tabla) halló 4 (cuatro) muertes, 1 por insuficiencia respiratoria como complicación de neumonía por aspiración, 1 obstrucción intestinal con intestino necrótico y shock séptico severo, 1 trastorno convulsivo como causa primaria con edema cerebral y pulmonar severo como causas secundarias y 1 por complicaciones del trastorno convulsivo debido a encefalopatía isquémica hipóxica perinatal. Se indica que las muertes no estaban relacionadas con el fármaco del estudio. En el estudio de Devinsky (ver tabla) hallaron 2 muertes clasificadas como SUDEP (Muerte repentina inesperada en epilepsia) también no relacionadas con la droga en estudio. En el estudio de Szaflarski 2018⁶⁵, con un seguimiento de 78 semanas (mediana) se registraron 12 muertes, dos de ellas clasificadas como SUDEP y el resto no informadas, pero todas reportadas como no relacionadas con la droga en estudio. Thiele 2018, halló una muerte en el grupo CBD, con causa: falla respiratoria, reportada como no relacionada con la droga en estudio. En el estudio de VanLandingham 2020, el perfil de seguridad del CBD (20 mg/kg/día) con Clobazam fue aceptable; todos los EA fueron leves o moderados. Solo 1 EA grave llevó a la interrupción del CBD y 1 retirada por evento adverso "intolerable". En el grupo CBD, al final del Estudio, 2 pacientes (12,5%) transaminasas elevadas (> 3 veces el límite superior), 1 de ellos en tratamiento con Ácido Valproico concomitantemente, sin embargo, ninguno de los pacientes mostró síntomas o signos de hepatitis clínica. Un total de 3 pacientes (18,9%) redujeron dosis CBD por eventos adversos (erupción cutánea, diarrea, sedación, dificultad para hablar y para encontrar palabras), donde todo se resolvió tras la reducción.

CONSULTA PÚBLICA

CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Resumen de los resultados:

CBD add on comparado con placebo para epilepsias resistentes al tratamiento

Tabla N°3 Tablas de resultados

Paciente o población: epilepsias resistentes al tratamiento

Configuración:

Intervención: CBD add on

Comparación: placebo

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	Qué pasa
				Diferencia		
Muerte Nº de participantes : 171 (1 ECA)	RR 2.97 (0.12 a 71.79)	0.0%	0.0% (0 a 0)	0.0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	Existe incertidumbre sobre el efecto de la intervención sobre la mortalidad
Frecuencia de convulsiones (reducción mensual en porcentaje desde línea basal) seguimiento: mediana 14 semanas Nº de participantes : 938 (5 ECAs)	-	La media frecuencia de convulsiones (reducción mensual en porcentaje desde línea basal) era 0 %	-	MD 20.38 % más (15 más a 25.75 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	El uso de CBD probablemente reduzca la frecuencia media de convulsiones mensuales en un 20.38% (de 15% a 25.75) en comparación con placebo.
Reducción total de convulsiones (% de pacientes) Nº de participantes : 948 (5 ECAs)	RR 1.45 (0.50 a 4.04)	0.8%	1.2% (0.4 a 3.3)	0.4% más (0,4 menos a 2,5 más)	⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	El uso de CBD podría no tener efecto significativo sobre la reducción del 100% de las convulsiones comparado con placebo
Reducción de 50% de convulsiones (% de pacientes) Nº de participantes : 939 (5 ECAs)	RR 1.98 (1.52 a 2.35)	22.4%	44.4% (34.1 a 52.7)	22.0% más (11,7 más a 30,3 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	El uso de CBD probablemente reduzca el 50% de las convulsiones en los pacientes, con un RR de 1.98 (IC95% de 1.52 a 2.35), en valores absolutos representa una diferencia de 22% (IC95% de 11.7 a 30.3%) mayor reducción que con placebo

Calidad de vida (QoL Childhood Epilepsy) seguimiento: media 14 semanas Nº de participantes : 516 (3 ECAs)	-	La media calidad de vida (QoL Childhood Epilepsy) era 0	-	MD 0.6 más alto (2.6 menor a 3.9 más alto.)	⊕⊕⊕○ Moderado _b	El uso de CBD probablemente no modifique de manera significativa la Calidad de vida, medida con la QoL Childhood Epilepsy) a 14 semanas
Eventos adversos Gastrointestinales seguimiento: media 14 semanas Nº de participantes : 903 (6 ECAs)	RR 1.70 (1.36 a 2.14)	20.9%	35.6% (28.5 a 44.8)	14.6% más (7,5 más a 23,9 más)	⊕⊕⊕○ Moderado _b	El uso de CBD probablemente aumente el riesgo de eventos adversos GI en un 14,6% (IC95% 7.5 a 23.9%) en comparación con placebo
Eventos adversos serios seguimiento: media 14 semanas Nº de participantes : 944 (6 ECAs)	RR 3.59 (2.12 a 6.09)	4.1%	14.8% (8.7 a 25)	10.6% más (4,6 más a 20,9 más)	⊕⊕⊕○ Moderado _b	El uso de CBD probablemente aumente el riesgo de eventos adversos serios en un 10.6% (IC95% de 4.6 a 24.6) más en relación al placebo
Eventos adversos que llevan a la suspensión de tto seguimiento: media 14 semanas Nº de participantes : 747 (6 ECAs)	RR 6.80 (2.99 a 15.45)	1.7%	11.6% (5.1 a 26.3)	9.9% más (3,4 más a 24,6 más)	⊕⊕⊕○ Moderado _b	El uso de CBD probablemente aumente el riesgo de eventos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento en un 9,9% (IC95% de 3.4 a 24.6 más) más comparado con placebo
Status epilepticus seguimiento: media 14 semanas Nº de participantes : 647 (3 ECAs)	RR 0.96 (0.51 a 1.82)	6.0%	5.8% (3.1 a 10.9)	0.2% menos (2,9 menos a 4,9 más)	⊕⊕○○ Baja ^{b,c}	El uso de CBD podría no tener efecto significativo en la incidencia de status epilepticus en comparación con placebo
Eventos adversos totales seguimiento: media 14 semanas Nº de participantes : 972 (6 ECAs)	RR 1.11 (1.06 a 1.18)	80.2%	89.0% (85 a 94.6)	8.8% más (4,8 más a 14,4 más)	⊕⊕⊕○ Moderado _b	El uso de CBD probablemente aumente el riesgo de eventos adversos totales en comparación con placebo, en un 8.8% mas (IC95 de 4.8 a 14.4 más)

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **MD:** Diferencia media; **RR:** Razón de riesgo

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

- IC cruza la línea de no efecto- IC muy amplio
- se detectaron 12 registros (clinical trials) de los cuales el 50% no mostró resultados
- IC cruza la línea de no efecto- bajo N° de eventos

Heterogeneidad en la población incluida.

Tabla N°5: Características de los estudios incluidos en el meta-análisis

ECCAs	Patología	Edad [años]		Número de MAC previos al ECA			Número de MAC durante el ECA			CBD: Dosis utilizada	
		media	rango	media	mínimo	máximo	media	mínimo	máximo	ramas	rango
Devinsk y 2017	SD	9,8	2,3 - 18,4	4	0	26	3	1	5	3	5- 10 y 20mg/kg/día
Devinsk y 2018	SLG	15,6	2,6 - 48	6	0	22	3	1	4	2	10 y 20 mg/kg/día
Miller 2020	SD	9,3	2,2 - 18,9	4	0	19	3	1	5	2	10 y 20 mg/kg/día
Thiele 2018	SLG	15,4	2,7 - 45,1	6	1	28	3	1	5	1	20 mg/kg/día
Thiele 2020	CET	11.4	1,1 - 56,8	4	0	15	3	1	5	2	25 y 50 mg/kg/día

Como se observa en la tabla superior, se incorporaron al meta-análisis dos estudios en población con SLG, dos estudios en población con Dravet y un estudio con CET. La mayoría de los participantes eran de edad pediátrica, pero en todos los estudios se incluyeron algunos adultos. Previos al enrolamiento, el número de MAC que los participantes habían utilizado era en promedio de 4 y 6 fármacos según el estudio. El rango iba desde pacientes sin ningún fármaco previo, hasta pacientes con hasta 28 fármacos previos. Esta heterogeneidad en las características de los pacientes es llamativa, ya que en todos los

estudios se incluyeron pacientes que no habían recibido MAC previamente, lo que implica la inclusión de un subgrupo de pacientes que potencialmente será de menor gravedad y tendrá mayor probabilidad de responder favorablemente al tratamiento. Durante el estudio, el promedio de MAC utilizados fue de 3 fármacos, con un rango que iba entre 1 fármaco y 5 fármacos. Todos los estudios incluidos tenían una rama control con placebo, y además tenían entre 1 y 3 ramas de intervención activa con CBD en diferentes dosis. El rango de dosis fue entre 5 mg/kg/día y hasta 50 mg/kg/día.

Tanto nuestro meta-análisis como el realizado previamente por Elliott et al. encuentran beneficios significativos con CBD en comparación con placebo en ciertos puntos finales como la frecuencia media de convulsiones mensuales, y un aumento en el número de participantes con al menos una reducción del 50% en las convulsiones. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en las tasas de desaparición completa de las convulsiones entre CBD y placebo ni en la calidad de vida. Esto es importante, dado que en distintos países ha habido testimonios de alto perfil mediático mostrando respuestas “dramáticas o milagrosas”, que en algunos casos influyeron en la sanción de leyes. Se presentaron “testimonios emocionales” y videos de casos seleccionados, junto con los datos del ensayo a las autoridades para otorgar las licencias de CBD en EE. UU.^{67,68} Helen Cross acuerda con O’Connell, Gloss y Devinski, en que, “El papel de la respuesta al placebo es de particular importancia en este contexto, dada la intensa atención de los medios sociales y tradicionales, así como la fuerte creencia que muchos sostienen que un producto natural es intrínsecamente más seguro y más eficaz que los fármacos tradicionales.⁴ En su ETS, los galeses plantean que, por ejemplo, en el estudio de Thiele para Esclerosis Tuberosa, el efecto placebo fue del 40% en el grupo control, mientras que se esperaba que fuera de un 15%.⁵³

EVIDENCIA ECONÓMICA

Se describe a continuación la evidencia económica proveniente de países desarrollados, evidencia económica proveniente de países de la región, y un análisis de impacto presupuestario realizado para Argentina.

Evaluaciones económicas en países desarrollados

Una revisión sistemática sobre modelos de costo-efectividad para epilepsia resistente a fármacos en población pediátrica publicada en 2019 mostraba que ninguna de las publicaciones había incluido al CBD.⁶⁹ Esto coincide con lo reciente de la incorporación del CBD en los distintos países. En estos dos años desde entonces, se han publicado evaluaciones económicas, la mayoría de ellas identificadas en la literatura gris, realizadas por agencias de Farmacoeconomía y grupos de ETS. Se describen evaluaciones económicas y críticas a las evaluaciones económicas realizadas en EEUU, Reino Unido, Irlanda, Francia, Gales y Canadá. Se destaca el uso de información de costos confidencial en muchas de las evaluaciones identificadas.

Para la perspectiva del pagador en Estados Unidos, el CBD marca Epidiolex a un costo de US\$ 943,2 por frasco de 100 ml (100 mg/ml) no resultó costo-efectivo en pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut en una evaluación económica.⁷⁰ En comparación con la atención habitual sola, el CBD produjo 0,7 años de vida ajustados a la calidad (AVAC) y US\$ 314.900 de gasto sanitario adicional, lo que resulta en US\$ 451.800 por AVAC. La incertidumbre en los efectos sobre el estado de salud fue la mayor contribuyente a la incertidumbre en los resultados. Los resultados del análisis de sensibilidad probabilística de 5.000 simulaciones indicaron un 0% de probabilidad de que el CBD sea costo-efectivo a un umbral de disposición a pagar de US\$ 150.000 por AVAC, con un rango del 95% para la relación de costo-efectividad incremental de US\$ 325.300 a US\$ 690.000 por AVAC. El estudio concluye que el CBD no parece ser una opción terapéutica costo-efectiva en pacientes con SLG en EEUU al precio de venta actual.

En el Reino Unido, una evaluación del NICE recomendó la cobertura de CBD para mayores de 2 años con Dravet y Lennox Gastaut y epilepsia resistente, para ser utilizado junto a Clobazam, y suspenderse si no se logra una reducción de al menos el 30% en el número de crisis en los 6 meses posteriores al inicio (ver más detalle en Guías de Práctica Clínica).⁷¹ Para la evaluación económica de ese informe, toman un precio que no es público (confidencial) y arriban a la conclusión de que, a ese precio reservado, CBD sería costo-efectivo para el Reino Unido, donde los umbrales de Reino Unido son de 20.000 a 30.000 Libras por años de vida ajustados a calidad (AVACS). Una evaluación económica del HAS Francia concluye que, en población pediátrica, la relación de costo-efectividad incremental (RCEI) podría alcanzar valores entre € 106.000 y 192.000 por AVAC en la población pediátrica con SD, y entre € 75.000 y 137.000 por AVAC en población pediátrica con SLG, sin embargo, Francia no ha establecido oficialmente umbrales de costo-efectividad.⁷² En adultos con SD, la falta de datos de eficacia no permitieron evaluar la eficacia del CBD, mientras que en la población adulta con SLG no se ha demostrado la eficacia dada la gran incertidumbre que rodea a los resultados, especialmente teniendo en cuenta los datos de eficacia del CBD observados en esta población.

Una evaluación de costo-efectividad realizada por el Centro Nacional de Farmacoeconomía (NCPE su sigla del inglés, *National Centre for Pharmacoeconomics*) de Irlanda realiza un estudio de costo-efectividad desde la perspectiva del financiador público. En el caso base ajustado por NCPE encuentran que la probabilidad de cannabidiol (en combinación con tratamiento estándar) sea costo-efectivo comparado con tratamiento estándar se estimó en 0% tanto en el umbral de 20.000 € por AVAC como para el umbral de 45.000 €. En el caso base presentado por el laboratorio solicitante de la inclusión se encontró que la probabilidad de que el CBD mas tratamiento estandar sea costo-efectivo comparado con tratamiento estándar se estimó en 0% para el umbral de 20.000 € por AVAC y de 0,8% para el umbral de 45.000 €. Los autores plantean dudas respecto a la corta duración del seguimiento de los pacientes en los estudios controlados, la dosis elevada que se utiliza en los estudios (24mg/kg por día) que resulta superior a la autorizada por licencia en Irlanda (20mg/kg por día) y la dosis que se presume será utilizada en los modelos económicos que presenta la industria (10mg/kg por día). También realizan una observación sobre la cantidad de MAC que los pacientes han utilizado y fracasado previamente en los estudios que incluyen (6 MAC diferentes), comparado con las pretensiones de que sean utilizados en pacientes en Irlanda (con sólo 2 MAC utilizados y fracasado previamente). Concluyen que “La NCPE recomienda que no se considere el cannabidiol (Epidyolex®) para el reembolso a menos que se pueda mejorar la costo-efectividad en relación con los tratamientos existentes.”⁷³

Una evaluación económica del Sistema de Salud de Gales se enfoca en CBD marca Epidiolex de GW Pharmaceuticals para tratamiento de CET analiza la solicitud de la industria y su modelo económico.⁵³ La perspectiva es la de Salud Pública, los costos y otras estimaciones económicas se mantienen confidenciales en el informe. Se destacan las principales observaciones críticas que realizan a la solicitud: El modelo económico provisto por la industria encuentra costo-efectivo al CBD para pacientes con CET incluyendo beneficios para la calidad de vida en dos cuidadores (además de en el paciente), donde al excluir estos beneficios se modifica la costo-efectividad del CBD. El modelo asume que el CBD mantiene una eficacia sostenida en el tiempo, mientras que el estudio controlado duró solo 16 semanas y hay resultados de una continuación en forma abierta de 72 semanas. El modelo asume la utilización de una dosis de 12 mg/Kg/día, mientras que en el estudio publicado se utilizó 25 mg/kg/día. Con mayores dosis los costos de la rama CBD son mayores y se modifica la costo-efectividad. Se observó un gran efecto placebo en el grupo de control con reducciones de la frecuencia de convulsiones del 27% durante todo el período de estudio de 16 semanas en comparación con 49% en el grupo CBD (efecto esperado del 15%). Basado en la opinión de expertos y una revisión de la evidencia publicada que indica que es probable que este efecto placebo cese después de 6 meses, los pacientes del grupo control volvieron a la frecuencia de crisis inicial después de 6 meses en el modelo. Esto podría sobreestimar la efectividad y costo-efectividad del CBD si el efecto placebo continuara más allá de los 6 meses.⁷⁴

Evaluaciones económicas regionales

El informe de Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el SUS (CONITEC, su sigla del portugués *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*) Brasil concluye que, si bien el uso de cannabidiol como terapia adyuvante en los síndromes de SLG y SDD se asocia a un beneficio clínico para los pacientes, los mayores gastos al considerar los parámetros promedio resultan en un ICER de R\$ 1,6 mil por crisis evitada y R\$ 3,6 millones por AVAC ganado.⁷⁵ Los valores se consideraron bastante elevados, considerando el bajo costo estimado para el tratamiento de las crisis epilépticas o los valores umbral generalmente adoptado por AVAC (0,7 a 3 PIB per cápita). Además, al considerar la incertidumbre, el beneficio clínico no está confirmado tanto para las convulsiones evitadas como para los AVAC ganados. Análisis de impacto presupuestario basado en la propuesta de precio presentada por la empresa Prati-Donaduzzi, de R\$1.850,41 por unidad con incidencia fiscal o R\$ 1.497,42 sin incidencia fiscal, se estimó un costo anual de tratamiento promedio de R\$ 74.865 y R\$ 60.584, respectivamente por paciente. Se estimó el impacto presupuestario para pacientes con SLG y SD, con edades comprendidas entre 2 y 17 años, bajo el sistema único de salud, considerando solo los costos directos con la adquisición de la tecnología, en un horizonte temporal de cinco años (2021 a 2025). La población se estimó a partir de la demanda medida, aplicando un crecimiento lineal del 2% anual y restringiéndose a 30% la proporción de pacientes con respuesta inadecuada o insuficiente a los fármacos antiepilépticos disponibles. La dosis de cannabidiol se estableció en 20 mg/kg/día, con el cálculo del peso basado en el percentil 50 de las curvas de crecimiento de la OMS. Por el precio con impuestos, se estimó que, para atender a toda la población elegible, formada por alrededor de 1.000 pacientes por año, el impacto presupuestario anual rondaría los R\$ 80 millones, con R\$ 416.358.156 acumulados en cinco años. Con tasas de difusión que alcanzan el 50% y el 85% en el quinto año después de la incorporación, el impacto acumulativo sería de R\$ 126.556.164 y R\$ 231.470.061, respectivamente. Para el precio libre de impuestos, el impacto presupuestario anual para la población total elegible llegaría a R\$ 70 millones, con R\$ 336.932.371 acumulados en cinco años. El impacto en el presupuesto con las tasas de difusión más bajas se estimó en R\$ 102.413.914 con difusión más lenta (hasta 50%) y R\$187.314.108 con difusión intermedia (hasta 85%). La conclusión fue desaconsejar la cobertura de CBD en epilepsia en Brasil.⁷⁵

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Se desarrolló un modelo de análisis de impacto presupuestario desde la perspectiva de un financiador nacional único para todos los pacientes del país. En un anexo se incorporan perspectivas de salud pública provincial y de las obras sociales provinciales. El horizonte temporal fue a tres años, los costos de los medicamentos fueron expresados en su conversión a dólares según la cotización del Banco Nación Argentina al día del relevamiento de costos. Los costos fueron relevados de la página alfabeta y se les aplicó un descuento del 43% para estimar el precio de salida de laboratorio según las recomendaciones de CONETEC.

En primera instancia, se presenta la tabla de costos de adquisición para un tratamiento anual y el costo incremental del tratamiento con CBD para el sistema de salud de la Argentina para el escenario de “add-on therapy” comparándolo con placebo. En una segunda instancia se compara el costo de adquisición anual y el costo incremental de CBD contra otros medicamentos antiepilépticos que pueden ser utilizados.

Tabla N° 6. Costos de adquisición de la marca comercial más económica disponible en Argentina, unitario y según tratamiento diario en base al peso en kg. Precio de salida de laboratorio a noviembre de 2021 expresado en pesos argentinos.

Precio de venta al público	Precio de salida de laboratorio	Precio de tratamiento diario paciente de 6 años (20 kg)	Precio de tratamiento diario paciente adulto (80 kg)
ARS 7.990,00	ARS 4.554,30	ARS 834,96	ARS 2.428,96

Notas:

(1) El peso promedio de un paciente pediátrico y un paciente adulto se toma a partir de la bibliografía local. Peso de niño varón y mujer de 6 años de edad=20 kg (tablas puericultura Hospital Garrahan Gráficos preparados por H Lejarraga, M del Pino, V Fano, S Caino y TJ Cole. Arch Arg Ped 2009. www.garrahan.gov.ar/tdecrecimiento)

(2) Dado que la OMS no ha establecido aún una Dosis Diaria Definida (DDD) para el CBD, se estimó en población pediátrica la mediana entre la dosis mínima y máxima (5 mg/kg/día-50 mg/kg/día=27,5 mg/kg/día) y en adultos se la fijó en 20 mg/kg/día en base a los estudios consultados.

Como se observa en la tabla superior, un paciente adulto tiene un precio del tratamiento que es unas tres veces superior al de un paciente pediátrico, que será un factor determinante en la proyección de análisis presupuestario. En la siguiente tabla se ilustran los costos de tratamiento con CBD en pacientes pediátricos y adultos en forma diaria, mensual y anual, considerando el Precio de Salida de Laboratorio (PSL) en pesos argentinos.

Tabla N°7: costos de tratamiento con CBD en pacientes pediátricos y adultos en forma diaria, mensual y anual, considerando el Precio de Salida de Laboratorio (PSL) en pesos argentinos.

Tratamiento con CBD	Costo tratamiento diario (PSL \$ ARG)	Costo tratamiento mensual (PSL \$ ARG)	Costo tratamiento anual (PSL \$ ARG)
Paciente pediátrico	834,96	25.048,65	304.758,58
Paciente adulto	2.489,96	72.868,80	886.570,40

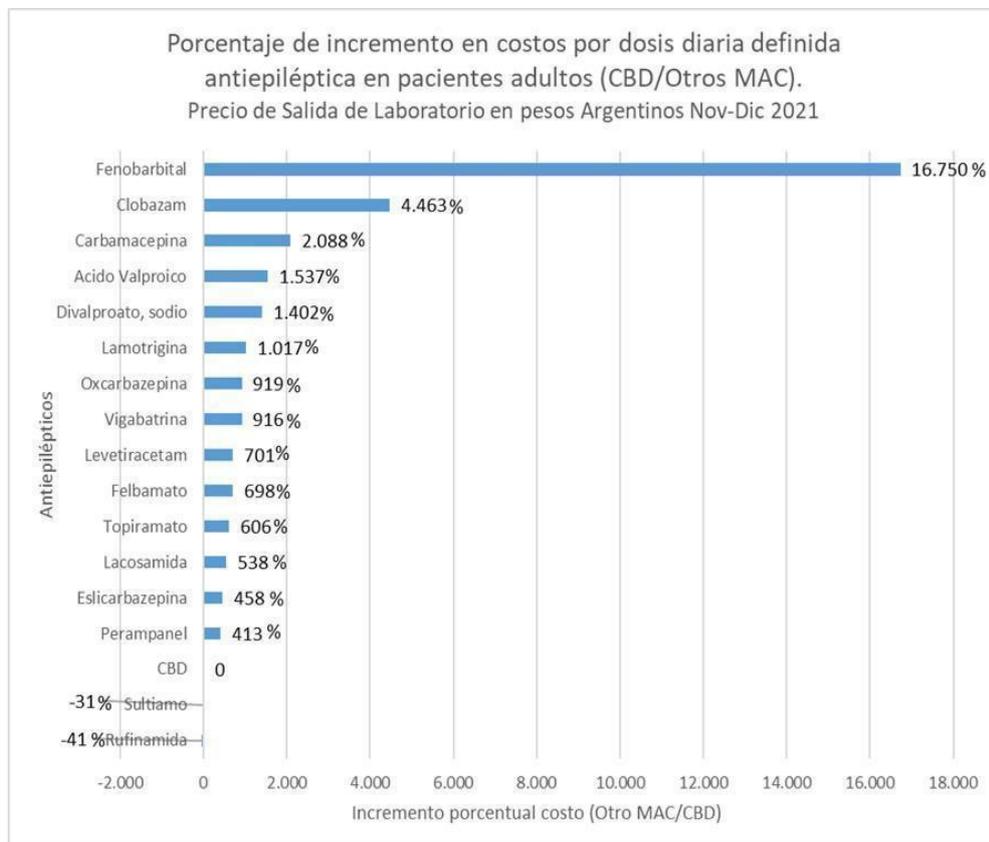
El costo del tratamiento anual con CBD es de U\$S 2.895,58 para un paciente pediátrico estándar y U\$S 8.423,47 para un paciente adulto estándar. Como fue explicado, dado que la decisión médica ante el paciente con epilepsia resistente es cuál fármaco agregar, existiendo diversas alternativas, se profundiza en los costos de otros MAC. A continuación, se tabulan en orden decreciente de costo ajustado por dosis diaria de diferentes MAC recomendados en las primeras, segundas y posteriores líneas terapéuticas de las encefalopatías epilépticas.

Tabla N°8: Costos comparativos por dosis diaria para adultos y pediátricos de CBD y otros MAC potencialmente utilizados en los síndromes epilépticos y encefalopatías epilépticas. Precio de salida de laboratorio en pesos argentinos:

Medicamentos	Mediana Costo por adulto (20 mg/kg/día-80 kg) \$ Arg Nov-Dic 2021	Mediana Costo pediátrico (27,5 mg/kg/día;6 años; 20Kg) \$ Arg Nov-Dic 2021
Rufinamida	4096,56	1609,36
Sultiamo	3515,29	1757,64
CBD	2428,96	834,96
Perampanel	473,52	295,95
Eslicarbazepina	435,36	217,68
Lacosamida	380,92	177,76
Topiramato	344,18	137,67
Felbamato	304,51	20,36
Levetiracetam	303,32	141,55
Vigabatrina	239,13	149,46
Oxcarbazepina	238,35	143,01
Lamotrigina	217,50	116,00
Divalproato, sodio	161,70	64,29
Acido Valproico	148,37	64,29
Carbamacepina	111,03	49,96
Clobazam	53,23	29,94
Fenobarbital	14,42	11,53

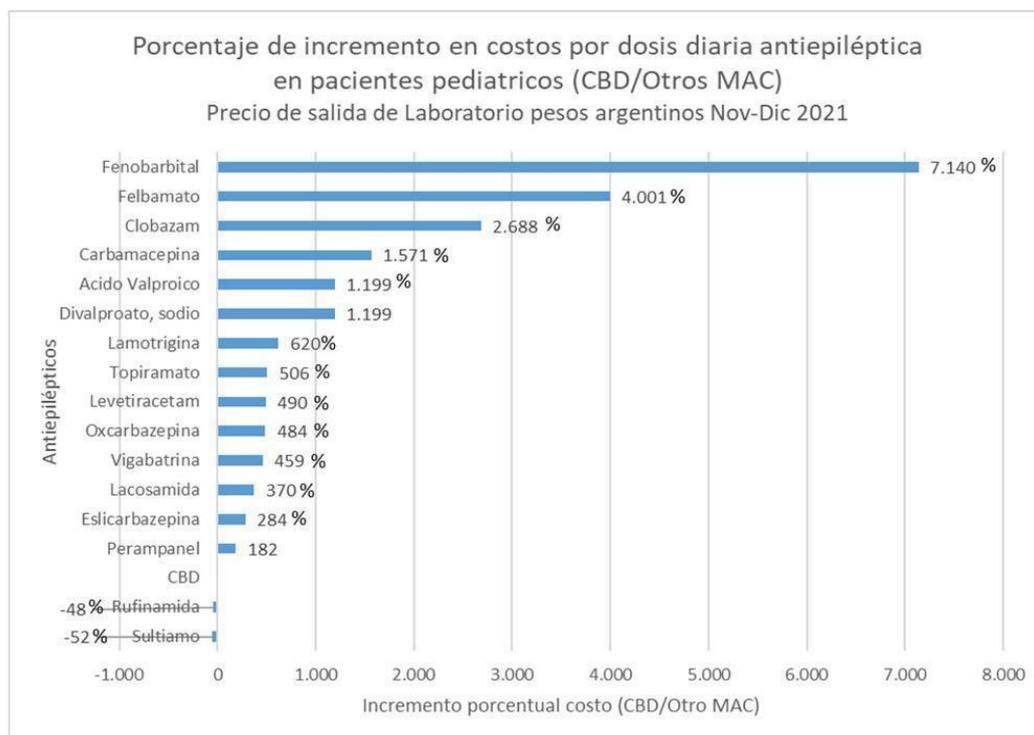
En la tabla superior se presentan los MAC en orden decreciente de costo ajustado por dosis diaria para pacientes adultos y pediátricos. Como se observa el tratamiento con Rufinamida y Sultiamo resultan más costosos que el tratamiento con CBD, mientras que todas las demás alternativas ilustradas resultan más económicas. El costo estimado diario de tratar con CBD de la marca más económica disponible a un paciente pediátrico es de \$834,96, mientras que en un adulto es de \$2.428,96. Dado que en el análisis de la eficacia no se encontraron evidencias de ventajas comparativas en estudios cabeza a cabeza, se profundiza la comparación económica entre las distintas alternativas. En los siguientes gráficos se ilustra esta diferencia en los costos entre tratamientos expresada como el incremento porcentual entre la utilización de CBD y otros MAC.

Gráfico N°24: Incremento porcentual de costo por dosis diaria entre CBD y otros MAC en adultos



Como se observa en el gráfico superior, rufinamida y sultiamo representan reducciones porcentuales de costos (ahorro) del 41% y 31% respectivamente comparados con el tratamiento con CBD en adultos. Por otro lado, utilizar CBD es más costoso que todos los demás MAC, y representa, por ejemplo, un incremento en el costo del tratamiento de 16.750% comparado con Fenobarbital y de 4.463% comparado con Clobazam.

Gráfico N°25: Incremento porcentual de costo por dosis diaria entre CBD y otros MAC en pacientes pediátricos



Como se observa en el gráfico superior, sultiamo y rufinamida representan reducciones porcentuales de costos (ahorro) del 52% y 48% respectivamente comparados con el tratamiento con CBD en pacientes pediátricos. Por otro lado, utilizar CBD representa un incremento en el costo del tratamiento comparado con todos los otros MAC, y por ejemplo, este incremento es de 7.140% comparado con Fenobarbital, de 4.001% comparado con Felbamato y de 2.688% comparado con clobazam.

A continuación, se muestran los resultados principales de las estimaciones de población y luego los resultados potenciales considerando los diferentes escenarios y comparadores.

Tabla N°9. Parámetros para la estimación de población blanco para Argentina en los próximos 3 años

	Año 1	Año 2	Año 3
Población argentina	46.234.830	46.654.581	47.067.641
Población argentina menor de 14 años (24%)	11.101.945	11.117.374	11.122.371
Población argentina mayor de 14 años (76%)	35.132.885	35.537.207	35.945.270
prevalencia epilepsia menor valor (%)	0,1%	0,1%	0,1%
prevalencia epilepsia mayor valor (%)	1,0%	1,0%	1,0%
prevalencia epilepsia valor promedio (%)	0,5%	0,5%	0,5%
Total pacientes epilépticos en Argentina	231.174	233.273	235.338

prevalencia epilepsia resistente a fármacos menor valor (%)	25%	25%	25%
prevalencia epilepsia resistente a fármacos mayor valor (%)	35%	35%	35%
prevalencia epilepsia resistente a fármacos valor promedio (%)	30%	30%	30%
Total pacientes epilépticos resistentes a fármacos en Argentina	69.352	69.982	70.601
Pacientes epilépticos resistentes con Dravet-Lennox-CET como Porcentaje de total de epilépticos	10%	10%	10%
Total Epilépticos resistentes con Dravet-Lennox-CET de Argentina	6.935	6.998	7.060
Tasa de difusión (%) -participación del mercado-	25%	50%	75%
Total población blanco esperada	1.734	3.499	5.295
Escenario donde todos los epilépticos resistentes reciben CBD	17.338	34.991	52.951

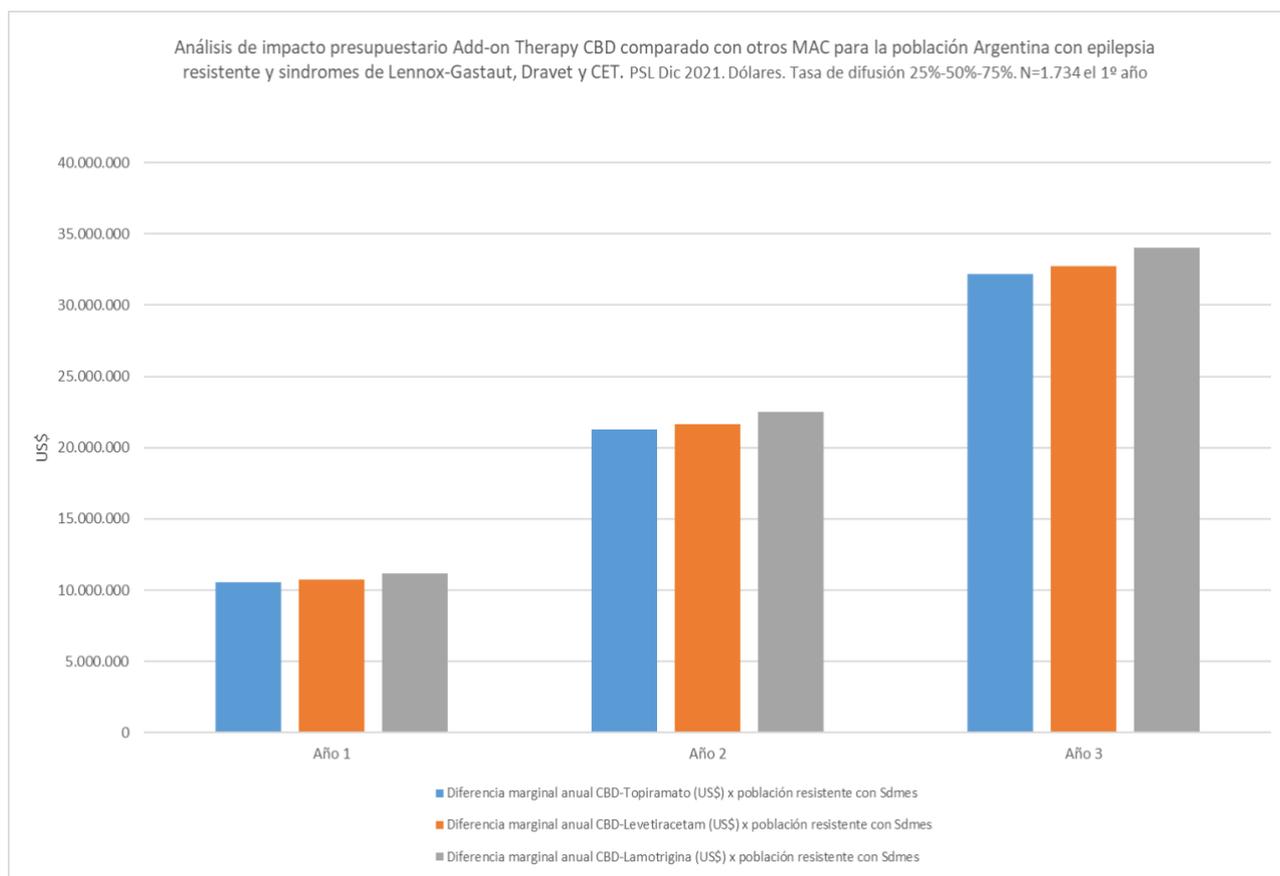
Como se observa en la tabla superior, extrapolando los porcentajes de personas con epilepsia dentro de la población general (0,5%) se arriba una estimación de 231.174 personas en Argentina en el año 2022. Si de ellos, como sugiere la bibliografía internacional, un 30% es resistente a fármacos, esto permite esperar 69.352 personas en nuestro país. Este número será tomado para el extremo superior de una estimación del Análisis de impacto presupuestario, en el caso en que todos los pacientes con epilepsia resistente a fármacos pudieran recibir CBD. En el otro extremo (inferior) de ese rango, se utilizará la estimación de los pacientes con los tres síndromes donde se encontró evidencia de eficacia comparativa con placebo. De forma complementaria a la estimación de esa población que se mostró más arriba, se consultó qué porcentaje de los pacientes con epilepsia resistente a fármacos podrían corresponder a aquellos con diagnóstico de los tres mencionados síndromes. Los especialistas manifestaron dificultades para arribar a esta estimación dados los diferentes sesgos relacionados a su lugar de trabajo (centros de referencia donde reciben pacientes muy complejos que no pudieron resolverse en centros de menor complejidad), o con su área de trabajo (la mayoría de los especialistas consultados trabajan o con adultos o con niños, pero no con ambos). Se estimó que el porcentaje de pacientes con SLG, SD y CET serían entre un 5-10% del total de los pacientes con epilepsias resistentes a fármacos. Este número equivale a unos 3.467 a 6.935 pacientes. En el análisis de impacto presupuestario se tendrá en cuenta sobre este total, lo que se denomina tasa de difusión que se asumió creciente, partiendo de un 25% el primer año, 50% el segundo año y 75% en el tercer año. Se consultó al Laboratorio ALEF Medical, pero respondieron que no contaban con estimaciones de pacientes totales y tasa de difusión de la tecnología. La decisión de modelizar una tasa de difusión creciente se fundamenta en talleres de capacitación y webinars propiciados por los dos laboratorios (ALEF Medical y Elea Phoenix) donde los especialistas disertantes proponen un uso más amplio y más temprano del CBD en epilepsia. Es de destacar, que en los mencionados eventos de capacitación, promoción y difusión del CBD, se menciona con frecuencia su utilización en otras epilepsias más allá de los tres síndromes para los que se cuenta con evidencia de eficacia. Esto permite estimar un crecimiento en la tasa de uso, más allá de estas tres entidades clínicas.

- **Escenario 1: CBD utilizado como add-on therapy solamente en población con epilepsia resistente a fármacos causada por Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox-Gastaut o Complejo Esclerosis Tuberosa-Epilepsia:**

En el siguiente gráfico se observan los resultados finales del análisis de impacto presupuestario de tratar a todos los pacientes con epilepsia resistente debido a alguno de los tres síndromes para los que se

encontró evidencia de eficacia comparativa con placebo. Se toma el precio de salida de laboratorio a diciembre 2021 del CBD más económico de los dos autorizados por ANMAT para la venta. Para los comparadores se toma la mediana de todos los precios de cada fármaco. Precios en dólares según cambio oficial (4 de diciembre de 2020 Banco Nación Argentina \$105,25). Las comparaciones del CBD se realizan con Topiramato, Lamotrigina y Levetiracetam. De acuerdo a la tasa de difusión y las estimaciones epidemiológicas, en este escenario se espera tratar 1.734 pacientes en el primer año.

Gráfico N°26. Análisis de Impacto Presupuestario CBD vs Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato para pacientes con Síndromes de Lennox-Gastaut, S. Dravet y CET de la Argentina:



Como se observa en el gráfico superior el impacto presupuestario es similar en las tres comparaciones. En la siguiente tabla se ilustran los montos exactos correspondientes al AIP del gráfico superior.

Tabla N°10. Análisis de impacto presupuestario CBD vs Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato para pacientes con Síndromes de Lennox-Gastaut, S. Dravet y CET de la Argentina:

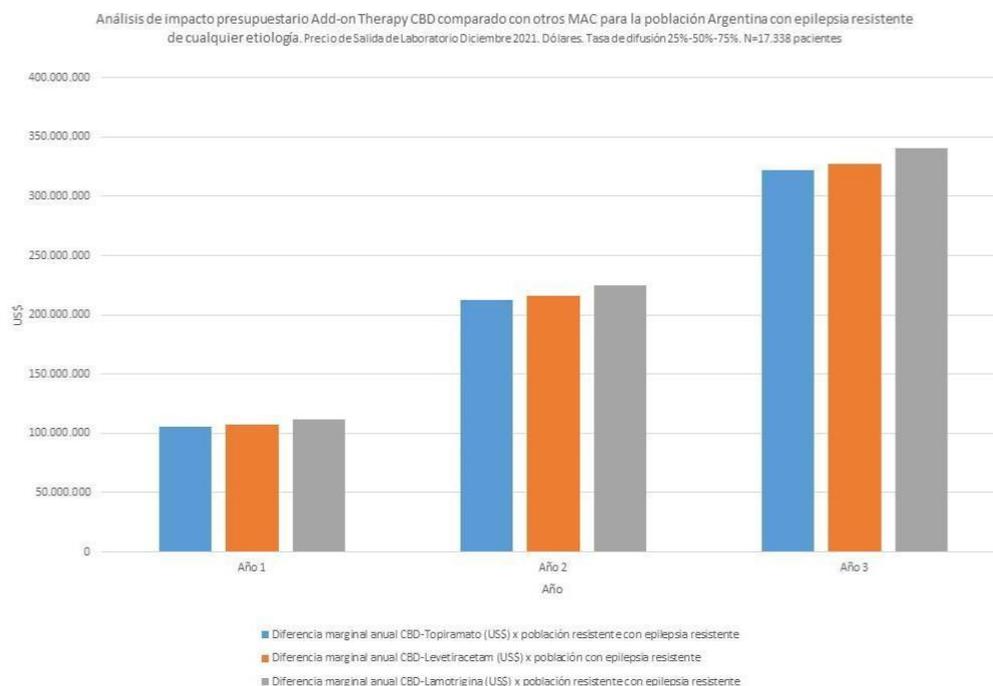
	Año 1	Año 2	Año 3
■ Diferencia marginal anual CBD-Topiramato (US\$) x población resistente con Sdmes	10.532.952,84	21.257.156,19	32.168.037,13
■ Diferencia marginal anual CBD-Levetiracetam (US\$) x población resistente con Sdmes	10.714.082,20	21.622.703,73	32.721.213,06
■ Diferencia marginal anual CBD-Lamotrigina (US\$) x población resistente con Sdmes	11.143.125,75	22.488.581,13	34.031.528,32

El impacto presupuestario total acumulado en 3 años de utilizar en los pacientes con EFR y estos tres síndromes el medicamento CBD en lugar de Topiramato es de US\$ 63.958.146,15. En el caso de utilizar CBD en lugar de Levetiracetam es de US\$ 65.057.998,99 y en el caso de utilizar CBD en lugar de Lamotrigina es de US\$ 67.663.235,19.

- **Escenario 2: CBD utilizado como add-on therapy en toda la población con epilepsia resistente a fármacos:**

En el siguiente gráfico se observan los resultados finales del análisis de impacto presupuestario de tratar a todos los pacientes con epilepsia resistente a fármacos. Se toma el precio de salida de laboratorio a diciembre 2021 del CBD más económico de los dos autorizados por ANMAT para la venta. Para los comparadores se toma la mediana de precios de cada fármaco. Precios en dólares según cambio oficial (Banco Nación Argentina 04/12/21 \$105,25). Las comparaciones del CBD se realizan con Topiramato, Lamotrigina y Levetiracetam. En este escenario se espera tratar 17.388 pacientes en el primer año.

Gráfico N°27. Análisis de Impacto Presupuestario CBD vs Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato para pacientes con todas las epilepsias resistentes a fármacos de la Argentina:



En la siguiente tabla se ilustran los montos exactos correspondientes al AIP del gráfico superior para los 3 primeros años:

Tabla N°11. Análisis de Impacto Presupuestario CBD vs Lamotrigina, Levetiracetam y Topiramato para pacientes con todas las epilepsias resistentes a fármacos de la Argentina:

	Año 1	Año 2	Año 3
Diferencia marginal anual CBD-Topiramato (US\$) x población resistente con epilepsia resistente	105.329.528,36	212.571.561,86	321.680.371,33
Diferencia marginal anual CBD-Levetiracetam (US\$) x población con epilepsia resistente	107.140.821,95	216.227.037,33	327.212.130,61
Diferencia marginal anual CBD-Lamotrigina (US\$) x población resistente con epilepsia resistente	111.431.257,45	224.885.811,27	340.315.283,21

El impacto presupuestario total acumulado en 3 años de utilizar en todos los pacientes con EFR el medicamento CBD en lugar de Topiramato es de US\$ 639.581.461,55. En el caso de utilizar CBD en lugar de Levetiracetam es de US\$ 650.579.989,90 y en el caso de utilizar CBD en lugar de Lamotrigina es de US\$ 676.632.351,93.

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

Evaluaciones de Tecnologías sanitarias

Una ETS realizada por ANMAT en Argentina en 2016 concluye lo siguiente “EPILEPSIA REFRACTARIA: se observó una reducción mayor o igual al 50% en la frecuencia de las convulsiones en el 47% de los pacientes tratados con CBD o su asociación con THC. Puede ser considerada como una alternativa adyuvante en el tratamiento de estos pacientes.” En el mismo informe ANMAT mostró su preocupación por la facilidad para la obtención del aceite de cannabis en forma artesanal ya que podría conducir a la elaboración de compuestos sin control que podrían derivar en muerte o discapacidad.⁶ Una ETS realizada en Canadá en 2020 concluye que los padres de niños con epilepsia farmacorresistente buscan tratamiento con cannabis medicinal debido a una necesidad médica insatisfecha, sin embargo, ha habido poca evidencia clínica para apoyar su uso en esta población. Continúa argumentando que la evidencia disponible en este momento sugiere que el cannabis medicinal puede ser eficaz para reducir la frecuencia de convulsiones en niños con epilepsia farmacorresistente; sin embargo, la mayor parte de la evidencia relacionada con el aceite de CBD purificado, un producto no disponible en Canadá.³⁶ La evaluación de Tecnología Sanitaria de CONITEC Brasil en 2021 no recomienda el uso de CBD en epilepsia en niños, plantea incertidumbre sobre el balance riesgo-beneficio y el elevado impacto presupuestario.⁷⁵ Una ETS de Perú realizada en 2017 menciona que aún estaban en desarrollo estudios controlados para evaluar la eficacia de CBD en epilepsia resistente a fármacos.⁷⁶

Guías de práctica clínica

Se hallaron dos guías publicadas recientemente por el NICE de Reino Unido y SIGN Escocia para el tratamiento de la epilepsia y sus síndromes específicos.^{71,77} Escocia recomiendan el uso de CBD junto a Clobazam en mayores de 2 años de edad con SD o SLG fármaco-resistente. Mientras que Reino Unido no menciona al CBD como alternativa para la población evaluada. Escocia en su guía para niños publicada en 2021 concluye que CBD podría considerarse como una terapia adyuvante o complementaria junto con clobazam para niños (a partir de los 2 años) con SLG y SD; mientras que en su guía para adultos publicada en 2018 la menciona como una terapia complementaria pero no la recomienda.^{77,78} La Organización Mundial de la Salud no ha incorporado el CBD en el nuevo Listado de Medicamentos Esenciales del año 2021. No figura en el Listado el CBD para tratamiento de la epilepsia ni de otros problemas de salud en el Listado de adultos ni en el de niños de OMS.^{29,30}

Políticas de cobertura

Para Argentina en el año 2001 se sancionó la Ley Nacional de Epilepsia (N° 25.404), por la Cámara de Diputados y de Senadores de la Nación.⁷⁹ La Ley garantiza para el conjunto de los pacientes con epilepsia, los recursos necesarios para el diagnóstico y el tratamiento; garantiza la no discriminación y la capacitación y divulgación entre los profesionales y la comunidad sobre la enfermedad. El Programa Nacional de Investigación sobre los Usos Medicinales de Cannabis del Ministerio de Salud de la Nación compra y envía CBD a Ministerios de Salud Provinciales y Hospitales Nacionales para el tratamiento de pacientes sin cobertura de salud con epilepsias resistentes a fármacos asociadas al Síndrome de Lennox-Gastaut y Síndrome de Dravet.⁸⁰ Los enfermos con epilepsia y cobertura social, se ven favorecidos con la Resolución 310/2004 del PMOE, sancionada durante el año 2004, a través de la cual se establece que, para los pacientes con enfermedades crónicas, entre las que se incluye a la epilepsia, el costo del tratamiento debe ser cubierto en un 70%. Los pacientes con Epilepsia pueden acceder al Certificado Único de Discapacidad previa evaluación de su caso por un equipo multidisciplinario. Contando con este certificado la cobertura de medicamentos anti crisis es del 100% en los distintos

financiadores de nuestro país. Los financiadores cuentan con sus propios equipos de auditoría previa autorización de la cobertura de los medicamentos anti-crisis.

Se describen las autorizaciones y recomendaciones de cobertura de diferentes sistemas de salud en la siguiente tabla.

Tabla N°13. Políticas de cobertura sobre CBD para epilepsia en diversos países y sistemas de salud.

País	Agencia	Condición epiléptica para la que está aprobado
Escocia ⁷⁷	SIGN	Dravet y LG
Inglaterra ⁷¹	NICE	Dravet y LG
Australia ⁸¹	PBAC	Dravet
Alemania ⁸²	Gemeinsamen Bundesausschusses	Dravet y LG
Francia ⁷²	Haute Autorité de santé	Dravet y LG
España ⁸³	Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia	Dravet y LG (3 MAC previos)
Estados Unidos ⁸⁴	AETNA	Dravet y LG
Canadá ³⁶	Health Canadá	CBD no autorizado para su comercialización
Brasil ⁷⁵	CONITEC	No aprobado para epilepsia
Chile ⁸⁵	Ministerio de Salud	No lo menciona
Uruguay ⁸⁶	Ministerio de Salud	No lo menciona

Se resalta la conclusión para la política de cobertura de Brasil. En base a la evaluación de eficacia, seguridad y análisis económico, la recomendación final de CONITEC-Brasil fue la siguiente: Recomendación final de Conitec: El Pleno de Conitec, en su 97ª Reunión Ordinaria, el 6 de mayo de 2021, decidió por unanimidad recomendar la no incorporación de cannabidiol para niños y adolescentes con epilepsia refractarios a antiepilépticos en el SUS, sin perjuicio de nuevas solicitudes de futura incorporación. Los miembros de Conitec consideraron que no existe evidencia suficiente para justificar la incorporación de un producto cannábico específico, considerando: a) gran variabilidad en la presentación de los productos cannábicos; b) sin prueba de intercambiabilidad o equivalencia entre los productos disponibles y los utilizados en estudios clínicos; c) incertidumbres sobre la eficacia y la magnitud del efecto de los productos de cannabis para la indicación propuesta; d) incertidumbres en términos de rentabilidad e impacto presupuestario, con potencial de expansión del uso para indicaciones

más allá del población objetivo evaluada; e) informe de un representante de pacientes con la condición clínica específica, indicando consistencia con los eventos adversos identificados en la literatura científica; y f) contribuciones a la consulta pública con entendimiento de la reunión de los argumentos presentados en la recomendación preliminar.⁷⁵

Como comentarios generales acerca de la tabla superior, puede observarse que en la mayoría de los países de la región no está aprobado y/o no es cubierto por el subsector público el CBD en Epilepsia. CBD para epilepsia no está aprobado o no es cubierto en Canadá, Uruguay, Brasil, ni en Estados Unidos (por Medicare y Medicaid). Se destaca que la mayoría de los sistemas de salud que lo aprueban lo hacen en mayores de dos años de edad.

CONSULTA PÚBLICA

APORTE DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA

Con el objeto de reunir todas los enfoques posibles y ordenar sus aportes de manera sistematizada, diferentes actores de la sociedad civil y científica fueron convocados desde la Coordinación General de la CONETEC para su participación en el proceso de evaluación, tanto para brindar información a los grupos de Trabajo como a través de mecanismos concretos de participación (formularios web, exposición y/o votación en reuniones de Mesa Técnica) de acuerdo a lo descrito en los puntos 4.7 y 4.8 del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1).

PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Para esta instancia se pusieron a disposición 4 (cuatro) modelos de participación:

- A. Formulario web de acceso abierto y directo (disponible en la página web CONETEC)
- B. Formulario específico (enviado al listado de asociaciones de pacientes)
- C. Exposición de pacientes expertos (sobre su experiencia personal y visión particular ante los representantes de la Mesa Técnica).
- D. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (2 votos)

Las asociaciones de pacientes y los representantes de la Mesa de Pacientes CONETEC gestionaron tanto la participación de familiares como la de pacientes con epilepsia resistente a fármacos, brindando así aportes reveladores en relación a la calidad de vida, experiencias y expectativas con respecto a sus tratamientos actuales y cuáles serían las características que deberían ser consideradas prioritarias ante una nueva tecnología sanitaria.

Se recibieron un total de 7 participaciones: 4 (cuatro) documentos que contenían 10 preguntas abiertas fueron recibidos por correo electrónico junto a un breve resumen desde la mesa de pacientes y 3 (tres) participaciones individuales como respuesta al formulario semiestructurado, diseñado para este informe. El mismo estuvo disponible en la página del Ministerio de Salud de la Nación y fue libre para participar contestando y generando aportes. En relación a las 10 (diez) preguntas abiertas enviadas por la mesa de pacientes, se logra constatar en las 4 familias participantes que la experiencia de **“¿Cómo es vivir con la enfermedad?”** los relatos demuestran una experiencia complicada y estresante tanto para la familia como para los pacientes; donde las crisis diarias van quitando las habilidades cognitivas, sociales, comunicacionales y emocionales; erosionando la seguridad y la confianza del paciente y de su entorno. En relación a **“¿Qué aspectos se ven afectados en su vida diaria?”**, principalmente señalan la falta de movilidad como la determinante de la no-autonomía de los pacientes, quienes a su vez requieren de una supervisión permanente; dado que las crisis irrumpen e interrumpen cualquier tipo de actividad ya sea laboral, de estudio, de autocuidado (alimentación, baño), descanso, deportes y ocio. En relación a **“¿Cuánto afecta la condición de salud a los familiares y amigos?”** La condición es determinante y afecta a todos los convivientes, donde es difícil acostumbrarse a nuevas rutinas para organizar [desde salir al supermercado hasta asistir a un cumpleaños], donde los controles constantes limitan las opciones de ocio; y si bien se aprende a ser inclusivos y empáticos son muchos los familiares y amigos que se asustan y se alejan. En relación a **“¿Cuáles son los beneficios más importantes buscados de un tratamiento?”** Las respuestas buscan la estabilidad de tener controladas las crisis no sólo para llevar una vida más normal, sino para lograr un menor desgaste neuronal/retraso madurativo y un mejor descanso para que el cerebro tenga la posibilidad de desarrollarse mejorando la calidad de vida con mayor independencia al paciente. En relación a **“¿Qué desenlace/resultado le parece más**

importante?” (calidad de vida, sobrevida, menos efectos adversos, etc). Si bien todas son importantes, la calidad de vida es lo principal. Tener menos crisis, evitar la muerte y mejorar la sobrevida. En relación a **“¿Cuál es el efecto secundario que más impacto le genera?”** El enlentecimiento de las habilidades cognitivas, la somnolencia, el daño gástrico y conductual. También otros graves como la hiperamonemia o la hiponatremia que requieren de una internación urgente. En relación a **“¿Cuál es el efecto adverso que podría tolerar y cuál no?”** Podríamos tolerar la dieta cetogénica, pero no las terapias por status convulsivos. Cualquier discapacidad física, motora, visual es preferible a las crisis constantes. También los eventos adversos psiquiátricos son difíciles de aceptar. En relación a **“¿Cuáles son los beneficios más importantes de un tratamiento?”** Lo más importante es controlar las crisis, disminuir la incidencia y la intensidad de las crisis y los dolores. Tener una vida social, asistir a la escuela, etc. Que el tratamiento sea efectivo, accesible y aprobado para menores. Que no dañe otros sistemas. En relación a **“¿En qué lo perjudica más el tratamiento?”** [desventajas) Depender de medicamentos, de horarios, el constante aumento de dosis, los cambios, acostumbrarse a una nueva rutina diaria. Las reacciones adversas. La burocracia de la accesibilidad: tener siempre la medicación, hacer todos los meses la receta, asegurar en farmacia que el fármaco esté disponible en droguería, los costes, etc. En relación a **“¿Qué es lo que desean los pacientes que el nuevo tratamiento les proporcione?”** Principalmente tener control, detener las crisis por completo o en su mayoría; permitir un mayor descanso y avance cognitivo. Si además se toma una sola vez al día, a cualquier hora y que no sea tan costoso; tener alcance a los medicamentos y disponer de variedad de droguerías: sería ideal.

Con respecto a las 37 (treinta y siete) preguntas contenidas en el formulario google semiestructurado todas fueron clasificadas en 4 secciones: generalidades y calidad de vida, tratamiento actual con CBD, tratamiento sin CBD e importancia de los desenlaces.

A continuación, se resumen brevemente sus contenidos y tendencias.

En relación a **“¿cómo es vivir con la enfermedad?”** Se manifiesta la dificultad de sobrellevar las barreras administrativas y burocráticas de las obras sociales y la lucha continua para lograr una auténtica atención interdisciplinaria. Mientras que en relación a los 5 aspectos para evaluar la calidad de vida en salud (movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/ incomodidad, ansiedad/ depresión); las respuestas fueron muy dispersas en la escala de ponderación concentrándose en los inconvenientes relacionados con el autocuidado, el dolor, ansiedad y la afectación de las actividades habituales. En relación a si los tratamientos actuales satisfacen sus necesidades las respuestas también fueron muy dispersas tal vez por lo inespecífico de la consigna, pero a la hora de evaluar la incomodidad de administración y las reacciones adversas como poco tolerables fueron contundentes. Sólo 2 de los 3 participantes han tenido experiencia terapéutica con CDB y al compararlo con tratamientos previos ponderaron como mejor frente a la evolución de la enfermedad, levemente mejor frente al dolor y mucho mejor en comparación a la calidad de vida. Con eventos adversos prácticamente insignificantes y sin incomodidad a la hora de ser administrado; marcando uno de ellos en los comentarios libres la necesidad de evitar el autocultivo y promover investigaciones con profesionales de la salud. En relación a las preguntas relacionadas con la importancia de los desenlaces, la escala de ponderación [del 1 al 9] fue agrupada en 3 niveles dando un mapeo de calor con los desenlaces no importantes [del 1 al 3], desenlaces importantes, pero no críticos [del 4 al 6] y desenlaces críticos [del 7 a 9] A modo de resumen, se realizó una tabla con todas las respuestas a estas preguntas:

Tabla N°14. Opiniones de pacientes y familiares de pacientes sobre la importancia de los desenlaces

	Desenlace NO importante	Importante pero NO crítico	Desenlace Crítico
Reducción del 50% o más en la frecuencia de crisis		2	1
Ausencia completa de las convulsiones	3		
Calidad de vida			3
Ingreso de emergencia/guardia.	1		2
Status epilepticus o Estado Epiléptico	2		1
Reducción de dosis de otros antiepilépticos.		1	2
Muerte	2		1
Efectos adversos gastrointestinales		1	2
Suspensión del tratamiento por eventos adversos	2		1

La mesa de pacientes participó de la votación del marco de valor de la Mesa Técnica

PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICA

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

Se enviaron solicitudes de colaboración técnica a la Liga Argentina Contra la Epilepsia (<https://www.lace.org.ar/>), la Sociedad Argentina de Neurología Infantil (<http://www.saniargentina.com.ar/>) y la Sociedad Neurológica Argentina (<https://www.sna.org.ar/index.php>). Participaron activamente diversos especialistas en epilepsia para optimizar las preguntas de investigación, discutir los puntos finales relevantes, los comparadores y alternativas, así como también brindaron importante información epidemiológica para realizar las estimaciones de población blanco en nuestro país, revisando las estimaciones utilizadas en el modelo económico. Representantes de la Sociedad Neurológica Argentina estuvieron presentes en la discusión y votación de la Mesa Técnica.

PARTICIPACIÓN DE ÁREAS COMPETENTES DEL MINISTERIO DE SALUD

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

El coordinador del Programa Nacional para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus Derivados y Tratamientos No Convencionales, dependiente de la Dirección Nacional de Medicamentos y Tecnología Sanitaria del Ministerio de Salud, Marcelo Morante, participó brindando información relevante para el desarrollo de la evaluación como en la discusión de la Mesa Técnica y Mesa de Recomendación.

PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Exposición de evidencias y análisis económicos ante los representantes de la Mesa Técnica
- B. Colaboración voluntaria con información requerida por los Grupos de Trabajo.
- C. Envío de información complementaria a representantes de la Mesa Técnica.

Representantes del laboratorio Aef Medical han participado a través del envío de información, en relación a datos de evidencia clínica y aspectos económicos y una exposición ante la Mesa Técnica (26 de noviembre de 2021). Se solicitó a los expositores el envío de las presentaciones y material adicional para su distribución a los miembros de la Mesa Técnica.

CONCLUSIONES

No se halló evidencia que compare cannabidiol contra otros medicamentos anticrisis, como tampoco evidencia a largo plazo contra el agregado de placebo. Evidencia de moderada certeza mostró que probablemente el agregado de CBD, como terapia complementaria (add-on therapy) a medicamentos anticrisis, logró una reducción del número de crisis diarias y una reducción del 50% del número de crisis frente al agregado de placebo en personas mayores de dos años de edad con epilepsia resistente a fármacos con Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de Dravet y Complejo Esclerosis Tuberosa al mediano plazo. Mientras que con evidencia de baja a moderada certeza no se observaron mejoras en la calidad de vida o reducción total de las convulsiones para esta comparación en la población y seguimiento mencionados. Para los eventos adversos evaluados, existe evidencia de moderada certeza que muestra que el agregado de cannabidiol probablemente aumente los eventos adversos totales, gastrointestinales, eventos que llevan a la suspensión del tratamiento y como también serios respecto a agregado de placebo en la población y seguimiento mencionados.

El precio de venta al público de las presentaciones de cannabidiol disponible en Argentina son superiores al de sus comparadores, resultando el impacto presupuestario de su incorporación en un desembolso adicional anual que superaría el umbral de alto impacto presupuestario para nuestro sistema de salud en la población evaluada.

Las recomendaciones y políticas de cobertura identificadas mayormente de países de altos ingresos recomiendan el empleo de esta tecnología como una opción en epilepsia resistente a fármacos con Síndrome de Lennox-Gastaut y Síndrome de Dravet. Las políticas de cobertura identificadas que dan cobertura son muy precisas en cuanto a los síndromes, grupos etarios y número de medicamentos anticrisis previos, como también los criterios de suspensión, para poder acceder al cannabidiol. Aunque, los países de la región identificados no lo aprueban o no lo mencionan, Argentina cuenta con el Programa Nacional de Investigación sobre los Usos Medicinales de Cannabis en el Ministerio de Salud de la Nación que brinda cobertura para la tecnología en las poblaciones evaluadas.

PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN

De acuerdo a los considerandos del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1), a partir de los datos preliminares expuestos en el informe, se dio participación a la Mesa Técnica y a la Mesa de Recomendaciones de manera sucesiva para la conformación del resultado final de la evaluación.

MESA TÉCNICA

Conformada por 13 (trece) representantes de diferentes espacios, su objetivo es acercar todas las perspectivas técnicas necesarias para el correcto consenso e integración del Marco de Valor. Esta instancia tuvo como funciones participar en reuniones de presentación de resultados del Grupo de Trabajo, así como presentaciones de pacientes y la industria, emitiendo en base a dichos informes la votación sobre los criterios del Marco de Valor, generando una justificación explícita avalando la opción elegida.

En base la información evaluada, se recibieron las votaciones de los 12 representantes para la tecnología en la población evaluada. Los resultados de la comparativa se muestran a continuación:

ATRIBUTOS DEL MARCO DE VALOR	Cannabidiol sumado a cuidado estándar en adultos y pediátricos con epilepsia (S. Dravet, S. Lennox-Gastaut y Complejo Esclerosis Tuberosa) resistente a fármacos en comparación al agregado de placebo
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	BAJA
MAGNITUD DEL BENEFICIO	MODERADO
MAGNITUD DEL RIESGO	MODERADO
IMPACTO RELACIÓN GASTO / AHORRO	GASTO EXTENSO
IMPACTO ECONÓMICO INTERVENCIÓN VS COMPARADOR	FAVORECE PROBABLEMENTE COMPARADOR
CERTEZA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	BAJA
IMPACTO EN LA EQUIDAD	FAVORECE PROBABLEMENTE LA EQUIDAD
IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA	IMPACTO PROBABLEMENTE NEGATIVO

Certeza de la evidencia

Utilizando la metodología GRADE, la Mesa Técnica clasificó la calidad evidencia global para el agregado de cannabidiol frente al agregado de placebo en personas con epilepsia resistente a fármacos con los síndromes específicos, según puntos finales evaluados, como BAJA.

La evidencia incluida proviene de ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlado con placebo, con diferencia entre los síndromes, edades, cantidad de medicamentos anticrisis previos, y dosis de cannabidiol que aportan heterogeneidad para la valoración global.

Magnitud del beneficio y riesgo

Para el agregado de cannabidiol frente al agregado de placebo en personas con epilepsia resistente a fármacos con los síndromes específicos, y en base a la clasificación propuesta por el Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, su sigla del alemán *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) de Alemania, la Mesa Técnica clasificó la magnitud del beneficio global como MODERADO y los riesgos como MODERADO.

El agregado cannabidiol demostró beneficios importantes para desenlaces relevantes frente al agregado de placebo en personas con epilepsia resistente a fármacos con los síndromes específicos al mediano plazo. Sin embargo, no se observaron mejoras en la calidad de vida o control total de las convulsiones para esta comparación en la población y seguimientos mencionados. En cuanto a los eventos adversos el con el agregado de cannabidiol se observaron mayores eventos adversos totales y serios respecto a agregado de placebo en la población y seguimiento mencionados.

Impacto económico

Para evaluar el impacto económico, en base a las evaluaciones económicas relevadas y el análisis de impacto presupuestario de elaboración propia, la Mesa Técnica clasificó la certeza de la evaluación económica de BAJA conllevando a un GASTO EXTENSO para el agregado cannabidiol frente al agregado de placebo en personas con epilepsia resistente a fármacos con los síndromes específicos. Como conclusión la Mesa Técnica observó que la evaluación económica FAVORECE desde PROBABLEMENTE AL COMPARADOR, que es el agregado de placebo.

Impacto en la equidad

La Mesa Técnica, a partir de la evidencia evaluada y las percepciones de cada representante en función de las características de este atributo, concluyó que la incorporación del cannabidiol en personas con epilepsia resistente a fármacos con los síndromes específicos es FAVORECE PROBABLEMENTE LA EQUIDAD frente placebo.

Existe una demanda por parte de la población de nuestro país a productos derivados de cannabis para el tratamiento de diferentes afecciones y actualmente están disponible para alguno sectores. En personas con epilepsia resistente a fármacos con los síndromes específicos se le debe brindar productos de calidad farmacéutica con buenas prácticas de manufactura, con componentes y concentraciones precisas. La incorporación de cannabidiol para la indicación evaluada colaboraría a reducir las brechas de cobertura entre sectores.

Impacto en la salud pública

La Mesa Técnica estima que la incorporación para cannabidiol en personas con epilepsia resistente a fármacos con los síndromes específicos la cobertura del país implicaría un IMPACTO PROBABLEMENTE NEGATIVO en la salud pública en comparación con placebo.

Teniendo en cuenta la metas del desarrollo sustentable 2030 aprobadas por la Organización de la Naciones Unidas (ONU) en 2015 no podría asumirse que la implementación del cannabidiol ayuden a cumplir las mismas. Sin embargo, existe en Argentina una política largamente desarrollada a favor de su investigación y empleo, a través del Programa Nacional de Investigación sobre los Usos Medicinales de Cannabis en el Ministerio de Salud de la Nación. Un aspecto que se tuvo en cuenta para esta votación, es la costo oportunidad negativa al precio relevado para cannabidiol que impediría el cumplimiento de otras metas en nuestro país.

MESA DE RECOMENDACIONES

Este espacio tiene como función la votación de una recomendación respecto al marco posible de cobertura de las tecnologías evaluadas. Por dicho motivo, convoca a la participación de financiadores clave del sistema de salud, con peso de representatividad en función del número de afiliados bajo cobertura. Las recomendaciones generadas se efectivizan mediante un proceso de votación final. Para poder cumplir con sus funciones, la Mesa de Recomendaciones evaluó la documentación aportada por el Grupo de Trabajo y la votación del Marco de Valor realizado por la Mesa Técnica, que suma en su proceso de elaboración las consideraciones de los pacientes, datos específicos aportados por los productores de tecnología y opiniones de las sociedades científicas. Sobre este reporte se realizó una votación para una recomendación final no vinculante.

RECOMENDACIÓN:

La evidencia que hoy en día respalda la utilización de cannabidiol sumado a cuidado estándar en adultos y pediátricos con epilepsia resistente a fármacos y Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox-Gastaut y Complejo Esclerosis Tuberosa en comparación al agregado de placebo, se encuentra en construcción y añade incertidumbre para la toma de decisiones en salud. Argentina cuenta con una regulación y una política favor de su investigación y empleo, como es el caso del Programa Nacional de Investigación sobre los Usos Medicinales de Cannabis en el Ministerio de Salud de la Nación. Sin embargo, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, como para la mayoría de las regulaciones y políticas de cobertura de los países relevados, hasta ahora han autorizado su comercialización en situaciones específicas, solo para el Síndrome de Dravet y Síndrome de Lennox-Gastaut.

La incorporación de la tecnología podría probablemente mejorar la equidad a través del acceso de medicación de calidad farmacéutica y resultados esperables, sin embargo, al precio utilizado en esta evaluación podría impactar negativamente por su costo oportunidad desfavorable.

Implementar el uso de la tecnología, al momento de la evaluación económica realizada para este informe, implicaría superar sensiblemente los umbrales de referencia considerados por la CONETEC:

- incrementaría 2,7 veces porcentuales el límite de aumento porcentual de gasto sanitario global (0,016% del PBI del 2020) del país disponible para incorporación de innovación tecnológica
- esto sería equivalente a dejar de cubrir el gasto anual en salud (\$80.721,13) de 27.161 personas, o bien necesitando incorporar 27.161 personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir servicios para cubrir la incorporación de esta tecnología.
- a nivel individual, cubrir el tratamiento anual de 1 paciente equivale a dejar de cubrir el gasto anual de salud de 30 personas o requerir la incorporación de 30 personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir ningún servicio.
- financiar su incorporación resulta equivalente a la cobertura de 6.506 haberes mínimos jubilatorios anuales (\$ 336.991,46).

En el marco actual, la CONETEC recomienda una COBERTURA CONDICIONAL, sujeta a la aplicación conjunta de los siguientes términos:

- Personas mayores de dos años con epilepsia resistente a por lo menos tres medicamentos anticrisis, con Síndrome de Dravet y Síndrome de Lennox-Gastaut.
- Como criterio de mantenimiento se recomienda reevaluar a los seis meses posteriores de recibir la medicación, donde los pacientes deben reducir al menos en un 30% las convulsiones respecto al promedio de las convulsiones de los último seis meses previos a recibir la medicación. También no deben observarse eventos adversos severos, o que lleven a interrumpir el tratamiento.
- Debe ser prescripto por especialistas en neurología y epilepsia, con experiencia en el empleo de cannabidiolos.
- Se debe garantizar una reducción del precio de VENTA AL PÚBLICO de al menos 55 % respecto al utilizado en este informe para no ser considerado de alto impacto presupuestario.

ANEXO I

Estrategia de búsqueda bibliográfica detallada

Estrategia de búsqueda PubMed (VS)

((("Drug Resistant Epilepsy[MeSH Terms] OR (Epileptic Syndromes[MeSH Terms])) OR (Epilepsy, Intractable Childhood, With Generalized Tonic-Clonic Seizures[Supplementary Concept])) OR (Epileptic Encephalopathy, Early Infantile[Supplementary Concept])) OR (Medication Resistant Epilepsy)) OR (Refractory Epilepsy)) OR (Familial Epilepsy)) OR (Lennox Gastaut Syndrome)) OR (Landau-Kleffner Syndrome)) OR (Spasms, Infantile)) OR (Epileptic Encephalopathy)) OR (Dravet Syndrome)) OR (early myoclonic encephalopathy)) OR (myoclonic status in non-progressive encephalopathy)) OR (epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep)) OR (electrical status epilepticus in slow wave sleep)) OR (Ohtahara Syndrome)) OR (West Syndrome)) OR (tuberous sclerosis)) AND (((Cannabidiol[MeSH Terms] OR (Epidiolex)) OR (CBD)) OR (Cannabinoids[MeSH Terms]))

con filtro RS: (8/9/21)

CONSULTA PÚBLICA

REFERENCIAS

1. Ley 17818. Estupefacientes. Accessed February 12, 2022. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/20000-24999/20883/norma.htm>
2. Ley 27350. Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus derivados. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. Published 2017. Accessed February 12, 2022. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/273801/norma.htm>
3. Registro REPROCANN | Argentina.gob.ar. Accessed February 12, 2022. <https://www.argentina.gob.ar/salud/cannabis-medicinal/reprocann>
4. Cross JH, Cock H. A perspective on cannabinoids for treating epilepsy: Do they really change the landscape? *Neuropharmacology*. 2020;170:107861. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.107861
5. Sociedad Argentina de Neurología Infantil (SANI), la Liga Argentina contra la Epilepsia (LACE) y el grupo de Trabajo de Epilepsia de la Sociedad Neurológica Argentina (SNA) Documento conjunto: Cannabis y Epilepsia. Published 2017. <http://www.saniargentina.com.ar/articulo-cannabis.html>
6. Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT). Informe Ultrarrápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria: Cannabinoides y Epilepsia. Published 2017. Accessed February 12, 2022. <http://www.anmat.gov.ar/ets/ets.asp>
7. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. doi:10.1111/epi.12550
8. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-685. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
9. Lennox WG. La farmacopea y el médico: farmacoterapia de la epilepsia. *Bol Oficina Sanit Panam OSP208ago 1941*. Published online 1941. Accessed February 12, 2022. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/13466>
10. ATLAS Country Resources for Neurological Disorders. Accessed February 12, 2022. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/atlas-country-resources-for-neurological-disorders>
11. Improving access and appropriate use of medicines for mental disorders. Accessed February 12, 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241511421>
12. Situación Actual de la Epilepsia en la Argentina. Atención Primaria de la Salud. Boletín PROAPS - REMEDIAR vo 3. N°16, enero/febrero 2005. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-06/boletin-remediar-16.pdf>
13. World Health Organization (WHO). Epilepsy. Accessed February 12, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
14. LACE - Liga Argentina contra la Epilepsia. Accessed February 12, 2022. https://www.lace.org.ar/aprendiendo_sobre_la_epilepsia.html
15. Confederación Farmacéutica Argentina (COFA). Convupidiol: cannabidiol, prospecto. Published 2020. <http://www.cofa.org.ar/wp-content/uploads/2020/11/prospecto-convupidiol.pdf>
16. Wilfong A, Nordli D, Dashe J: Seizures and epilepsy in children: Classification, etiology, and clinical features. Uptodate. Published 2021. www.uptodate.com

17. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *The Lancet*. 2008;372(9639):657-668. doi:10.1016/S0140-6736(08)61279-9
18. Northrup H, Krueger DA, Northrup H, et al. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):243-254. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001
19. Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of Tuberous Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;615(1 Tuberous Sclerosis):125-127. doi:10.1111/j.1749-6632.1991.tb37754.x
20. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78(3):285. doi:10.1001/jamaneurol.2020.4607
21. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(5):738-748. doi:10.1016/j.ejpn.2018.05.006
22. Sociedad Española de Neurología. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Epilepsia Refractaria a Fármacos. Politerapia racional. Published 2019. <http://epilepsia.sen.es/wp-content/uploads/2020/06/Recomendaciones-Epilepsia-SEN-2019.pdf>
23. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies: Definition of Drug Resistant Epilepsy. *Epilepsia*. 2009;51(6):1069-1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
24. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):279. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3949
25. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Dauris JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008;49(7):1230-1238. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x
26. Luís Otávio Sales Ferreira Caboclo. Capítulo 23 Epilepsias Refractarias, en Libro Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias. Copyright ©2014 – Elza Márcia Targas Yacubian/Guilca Contreras-Cacedo/Loreto Ríos-Pohl. Leitura Medica Ltda. ISBN 978-85-61125-98-1. Published 2014. <https://www.ilae.org/files/dmfile/TratamientoFarmacologico-ALADE.pdf>
27. Choi H, Hayat MJ, Zhang R, et al. Drug-resistant epilepsy in adults: Outcome trajectories after failure of two medications. *Epilepsia*. 2016;57(7):1152-1160. doi:10.1111/epi.13406
28. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, et al. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol*. 2006;60(1):73-79. doi:10.1002/ana.20852
29. World Health Organization. 8° Model of Essential Medicines List for Children 2021. Published 2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345534/WHO-MHP-HPS-EML-2021.03-eng.pdf>
30. World Health Organization. 22° Model of Essential Medicines List 2021. Published 2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345533/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02-eng.pdf>
31. Douglass LM, Salpekar J. Surgical options for patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2014;55:21-28. doi:10.1111/epi.12742
32. Lancman G, Virk M, Shao H, et al. Vagus nerve stimulation vs. corpus callosotomy in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome: A meta-analysis. *Seizure*. 2013;22(1):3-8. doi:10.1016/j.seizure.2012.09.014

33. Cersósimo RO, Bartuluchi M, Fortini S, Soraru A, Pomata H, Caraballo RH. Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in 64 paediatric patients with refractory epilepsies. *Epileptic Disord.* 2011;13(4):382-388. doi:10.1684/epd.2011.0479
34. Chul Kang H, Joo Kim Y, Wook Kim D, Dong Kim H. Efficacy and Safety of the Ketogenic Diet for Intractable Childhood Epilepsy: Korean Multicentric Experience. *Epilepsia.* 2005;46(2):272-279. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.48504.x
35. Bruni N, Della Pepa C, Oliaro-Bosso S, Pessione E, Gastaldi D, Dosio F. Cannabinoid Delivery Systems for Pain and Inflammation Treatment. *Molecules.* 2018;23(10):2478. doi:10.3390/molecules23102478
36. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canadian Journal of Health Technologies. Medical Cannabis – Research Gaps. Published 2019. https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/research_gaps_medical_cannabis.pdf
37. 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
38. Gilmartin CGS, Dowd Z, Parker APJ, Harijan P. Interaction of cannabidiol with other antiseizure medications: A narrative review. *Seizure.* 2021;86:189-196. doi:10.1016/j.seizure.2020.09.010
39. Commissioner O of the. FDA Approves First Drug Comprised of an Active Ingredient Derived from Marijuana to Treat Rare, Severe Forms of Epilepsy. FDA. Published March 27, 2020. Accessed February 12, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>
40. EMA. European Medicines Agency. Epidyolex. European Medicines Agency. Published June 24, 2019. Accessed February 12, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Autorização Sanitária de Produtos de Cannabis. Accessed February 12, 2022. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/educacaoepesquisa/webinar/medicamentos/arquivos/apresentacao-we-29-21-autorizacao-sanitaria-de-produtos-de-cannabis.pdf/view>
42. Elliott J. Medical Cannabis for the Treatment of Drug-Resistant Epilepsy in Children: A Health Technology Assessment. Published online May 7, 2020. doi:10.20381/RUOR-24707
43. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.* 2015;17(2):117-123. doi:10.1684/epd.2015.0736
44. Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Simon A, Wyatt G, Holland R, Rosenow F. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Lennox-Gastaut syndrome: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsy Behav.* 2021;115:107647. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107647
45. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and Descriptive Epidemiology of Lennox-Gastaut Syndrome Among Atlanta Children. *Epilepsia.* 1997;38(12):1283-1288. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb00065.x
46. Chin RFM, Pickrell WO, Guelfucci F, Martin M, Holland R. Prevalence, healthcare resource utilization and mortality of Lennox-Gastaut syndrome: retrospective linkage cohort study. *Seizure.* 2021;91:159-166. doi:10.1016/j.seizure.2021.05.025
47. Bourgeois BFD, Douglass LM, Sankar R. Lennox-Gastaut syndrome: A consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia.* 2014;55:4-9. doi:10.1111/epi.12567
48. Orphanet: Síndrome de Lennox Gastaut. Accessed February 12, 2022. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=2382

49. Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, San Antonio V, et al. Ascertaining the epidemiology, patient flow and disease management for Dravet syndrome in Spain. *Rev Neurol*. 2019;68(2):75-81.
50. Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(1):63-72. doi:10.1111/dmcn.13591
51. Jeong A, Wong M. Systemic disease manifestations associated with epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016;57(9):1443-1449. doi:10.1111/epi.13467
52. Fernández Concepción O, Gómez García A, Sardiñaz Hernández N. Esclerosis Tuberosa. Revisión. *Rev Cuba Pediatría*. 1999;71(3):160-167. Accessed February 12, 2022. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75311999000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
53. All Wales Medicines Strategy Group. Cannabidiol (Epidyolex®). Accessed February 12, 2022. <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/cannabidiol-epidyolex1/>
54. Brigo F, Jones K, Eltze C, Matricardi S. Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome. Cochrane Epilepsy Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(4). doi:10.1002/14651858.CD003277.pub4
55. Elliott J, DeJean D, Clifford T, et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review. *Seizure*. 2020;75:18-22. doi:10.1016/j.seizure.2019.12.006
56. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2011-2020. doi:10.1056/NEJMoa1611618
57. 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
58. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(5):613. doi:10.1001/jamaneurol.2020.0073
59. 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
60. 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
61. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP, the UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2017;58(9):1586-1592. doi:10.1111/epi.13852
62. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):270-278. doi:10.1016/S1474-4422(15)00379-8
63. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*. 2015;47:138-141. doi:10.1016/j.yebeh.2015.04.009
64. Caraballo R, Demirdjian G, Reyes G, Huaman M, Gutierrez R. Effectiveness of cannabidiol in a prospective cohort of children with drug-resistant epileptic encephalopathy in Argentina. *Seizure*. 2020;80:75-80. doi:10.1016/j.seizure.2020.06.005
65. Wheless JW, Dlugos D, Miller I, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Multiple Doses of Pharmaceutical-Grade Synthetic Cannabidiol in Pediatric Patients with Treatment-Resistant Epilepsy. *CNS Drugs*. 2019;33(6):593-604. doi:10.1007/s40263-019-00624-4

66. VanLandingham KE, Crockett J, Taylor L, Morrison G. A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Investigate Potential Drug-Drug Interactions Between Cannabidiol and Clobazam. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(10):1304-1313. doi:10.1002/jcph.1634
67. Dyer O. US authorities recommend first approval of cannabis derived drug. *BMJ*. Published online April 23, 2018;k1794. doi:10.1136/bmj.k1794
68. Gayle D. Medicinal cannabis: how two heartbreaking cases helped change law. *The Guardian*. <https://www.theguardian.com/society/2018/jul/26/medicinal-cannabis-how-two-heartbreaking-cases-helped-change-law>. Published July 26, 2018. Accessed February 12, 2022.
69. Elliott J, van Katwyk S, McCoy B, et al. Decision Models for Assessing the Cost Effectiveness of Treatments for Pediatric Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review of Economic Evaluations. *PharmacoEconomics*. 2019;37(10):1261-1276. doi:10.1007/s40273-019-00816-2
70. Neuberger EE, Carlson JJ, Veenstra DL. Cost-Effectiveness of Cannabidiol Adjunct Therapy versus Usual Care for the Treatment of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. *PharmacoEconomics*. 2020;38(11):1237-1245. doi:10.1007/s40273-020-00945-z
71. Overview | Epilepsies: diagnosis and management | Guidance | NICE. Accessed February 12, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>
72. Haute Autorité de Santé - EPIDYOLEX (cannabidiol). Accessed February 12, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184448/fr/epidyolex-cannabidiol
73. Cannabidiol (Epidyolex®) for the treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. HTA ID: 20005 | National Centre for Pharmacoeconomics. Published March 8, 2021. Accessed February 12, 2022. <https://www.ncpe.ie/drugs/cannabidiol-epidyolex-for-the-treatment-of-lennox-gastaut-syndrome-hta-id-20005/>
74. Goldenholz DM, Goldenholz SR. Response to placebo in clinical epilepsy trials—Old ideas and new insights. *Epilepsy Res*. 2016;122:15-25. doi:10.1016/j.eplepsyres.2016.02.002
75. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no sistema único de saúde. Relatório da Recomendacao N^o 621: Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos. Published 2021. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_621_Canabidiol_EpilepsiaRefrataria.pdf
76. de Lima C, de A. Instituto Nacional de Salud. Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Revisión y Síntesis de la Evidencia sobre Regulación del Uso Médico de Cannabis. Published 2017. <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4522.pdf>
77. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Epilepsies in children and young people: Investigative procedures and management. SIGN. Accessed February 12, 2022. <https://testing36.scot.nhs.uk>
78. Diagnosis and management of epilepsy in adults. SIGN. Accessed February 12, 2022. <https://testing36.scot.nhs.uk>
79. Ley 25.404. Establécense medidas especiales de protección para las personas que padecen epilepsia. Accessed February 12, 2022. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=66578>
80. Programa Nacional para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis y sus Derivados y Tratamientos No Convencionales. Cannabis Medicinal. Argentina.gob.ar. Published March 30, 2021. Accessed February 12, 2022. <https://www.argentina.gob.ar/salud/cannabis-medicinal>
81. Health AGD of. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Cannabidiol. Accessed February 12, 2022. <https://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=cannabidiol&search-type=medicines&analyse=false>

82. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [G19-17] Cannabidiol (Dravet syndrome) - Assessment according to §35a (para. 1., sentence 1) Social Code Book V. IQWiG. Accessed February 12, 2022. <https://www.iqwig.de/en/projects/g19-17.html>
83. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de cannabidiol (Epidyolex®) en el tratamiento coadyuvante del Síndrome de Lennox-Gastaut y Síndrome de Dravet. Published 2021. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_43-2021-cannabidiol.pdf?x58194
84. Aetna. Specialty Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan. Cannabidiol. Published 2019. <https://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2019/MISC/epidiolex.html>
85. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Cannabidiol. Accessed February 12, 2022. <https://www.minsal.cl/?s=Cannabidiol+>
86. Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. Cannabidiol. Published 2022. Accessed February 12, 2022. <http://www.fnr.gub.uy/search/node/cannabidiol>

CONSULTA PÚBLICA

argentina.gob.ar/salud

CONSULTA PÚBLICA