



PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

**Seguro Social de Salud
EsSalud**

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 020-DETS-IETSI-2026 EFICACIA Y SEGURIDAD DE CANNABIDIOL COMO TERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CONVULSIONES ASOCIADAS CON EL SÍNDROME DE DRAVET RESISTENTE A LA TERAPIA ANTIEPILÉPTICA

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Mayo, 2026



EQUIPO REDACTOR

1. Marco Miguel Soto Barba, gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solis Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Rubén Leonidas Caparó Oblitas, médico especialista en neurología pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud–EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de cannabidiol como terapia adyuvante en pacientes pediátricos con convulsiones asociadas con el síndrome de Dravet resistente a la terapia antiepiléptica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de cannabidiol como terapia adyuvante en pacientes pediátricos con convulsiones asociadas con el síndrome de Dravet resistente a la terapia antiepiléptica.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el médico Rubén Leonidas Caparó Oblitas, especialista en neurología pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico cannabidiol no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Tras la revisión del expediente y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión técnica con el médico Rubén Leonidas Caparó Oblitas y los miembros del equipo técnico del IETSI. Como resultado de esta reunión, se formuló la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Paciente pediátrico ¹ con convulsiones asociadas con el síndrome de Dravet ² resistente ³ a la terapia antiepiléptica ⁴
Intervención	Cannabidiol ⁵ como terapia adyuvante
Comparador	Mejor terapia de soporte ⁶
Desenlace	Sobrevida Frecuencia de convulsiones (reducción del 50 % o ausencia) Calidad de vida (desarrollo cognitivo y motor) Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) Eventos adversos

¹ A partir de un año hasta 18 años.

² Encefalopatía epiléptica con presencia de convulsiones focales clónicas (hemiclónicas) recurrentes, febriles y afebriles (que a menudo alternan de lado de una convulsión a otra), convulsiones tónico-clónicas focales a bilaterales y/o clónicas generalizadas, y/o confirmado por la presencia de mutación en el gen SCN1A.

³ Cuando no responde a dos fármacos antiepilépticos, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis (INSN 2025).

⁴ Resistente a los fármacos antiepilépticos disponibles en EsSalud: clobazam, levetiracetam, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital y/o topiramato.

⁵ La dosis inicial es de 2.5 mg/kg por vía oral dos veces al día (5 mg/kg/día). Después de una semana, la dosis puede aumentarse a una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). Para el manejo de pacientes que toleran cannabidiol a 5 mg/kg dos veces al día y requieren una mayor reducción de las convulsiones y de pacientes en los que se justifica una titulación más rápida de 10 mg/kg/día a 20 mg/kg/día, revisar las indicaciones detalladas en la ficha técnica de cannabidiol.

⁶ Continuar con fármacos antiepilépticos disponibles en EsSalud: clobazam, levetiracetam, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital y/o topiramato.

II. ASPECTOS GENERALES

El Síndrome de Dravet (SD) es una encefalopatía epiléptica y del desarrollo grave, poco común (Zuberi et al., 2022; Dravet 2011). El SD es catalogado como una enfermedad huérfana y rara por la Organización Mundial de la Salud (ORPHA:33069). Es causado por mutaciones *de novo* en el gen SCN1A en el 80 % de los casos; sin embargo, otros genes también han sido reportados como causales de este síndrome (Ding et al., 2022). La incidencia global del SD se estima que oscila entre 2.2 a 6.5 casos por cada 100,000 habitantes (Sullivan et al., 2024).

Los primeros síntomas que experimentan los niños con SD en su primer año de vida son las convulsiones, especialmente las clónicas febriles o afebriles, tónicas-clónicas, generalizadas y unilaterales (Dravet 2011). Luego, entre las edades de 1 a 4 años, aparecen diferentes tipos de convulsiones, incluidas las convulsiones mioclónicas, ausencias atípicas, convulsiones focales, y convulsiones tónicas (Dravet 2011). Con el tiempo, la duración de las convulsiones se reducen, pero la frecuencia se incrementa (Gao et al., 2023). El SD se caracteriza por convulsiones de por vida y resistentes a la terapia con antiepilépticos (Dravet 2011). Se asocia frecuentemente con discapacidad intelectual, problemas de comportamiento, lenguaje, desórdenes del sueño, así como anomalías en la marcha (Catarino et al., 2011; Takayama et al., 2014; Ouss et al., 2019). Estas complicaciones disminuyen significativamente la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores (Makiello et al., 2023). Además, los pacientes con SD presentan un mayor riesgo elevado de mortalidad asociado al estado epiléptico y a la muerte súbita en epilepsia (Cooper et al., 2016; Shmueli et al., 2016).

El objetivo del tratamiento del SD es reducir la frecuencia de las convulsiones, particularmente de aquellas prolongadas que causan la mayoría de las lesiones y hospitalizaciones (Lagae et al., 2018; Campbell et al., 2018), así como minimizar los efectos secundarios del tratamiento (Wirrell et al., 2017). Sin embargo, el tratamiento farmacológico de los pacientes con SD sigue siendo un desafío, debido a que las convulsiones son altamente resistentes a los antiepilépticos (Lattanzi et al., 2023; Wirrell et al., 2022). Por esta razón, los pacientes generalmente requieren de politerapia para alcanzar los objetivos del tratamiento (Wirrell et al., 2022). Dentro del espectro de antiepilépticos empleados para el tratamiento del SD se encuentran agentes como clobazam, ácido valproico, topiramato, levetiracetam, fenitoína, y fenobarbital, los cuales se encuentran disponibles en el Petitorio

Farmacológico de EsSalud. Sin embargo, debido a que estos antiepilépticos no logran un control óptimo de las convulsiones en pacientes con SD; recientemente se han aprobado nuevos fármacos, como el cannabidiol (Gao et al., 2023). Según el especialista, esta tecnología podría ofrecer beneficios en términos de control de las crisis convulsivas, disminución de la exposición a sustancias psicoactivas y disminución del riesgo de reacciones adversas asociadas a la medicación.

El cannabidiol cuenta con autorización de comercialización de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) desde el 2019, como terapia adyuvante para el tratamiento de las convulsiones asociadas al SD, en combinación con clobazam, en pacientes a partir de los dos años de edad (EMA 2024). Asimismo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó, desde el 2018, el uso de cannabidiol para el tratamiento de las convulsiones asociadas al SD en pacientes desde el primer año de edad (FDA 2024).

En el Perú, cannabidiol cuenta con registros sanitarios otorgados por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo las denominaciones de PROCAPS NEVIOT[®], CONVUPIDIOL[®] y KANBIS[®], las cuales se describen en la Tabla 2.

El cannabidiol se encuentra aprobado por la DIGEMID, bajo la denominación de PROCAPS NEVIOT[®], para el tratamiento de las convulsiones asociadas al SD en pacientes a partir de un año de edad (PROCAPS 2023). Por otro lado, bajo las denominaciones de CONVUPIDIOL[®] y KANBIS[®], el cannabidiol está indicado como tratamiento complementario de crisis asociadas al SD, en combinación con clobazam, en pacientes a partir de los dos años de edad (ALEF MEDICAL DEL PERU 2022; Elea 2023).

Asimismo, el cannabidiol no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2024).

Tabla 2. Listado de registros sanitarios vigentes de cannabidiol autorizados por la DIGEMID

Nombre	Registro sanitario	Vigencia	Titular del registro	Presentación
PROCAPS NEVIOT [®]	EE11460	17/03/2028	UNIMED DEL PERU S.A.	Solución oral (100 mg/mL) Presentaciones de 15 mL, 60 mL, 80 mL y 100 mL
CONVUPIDIOL [®]	EE11214	29/11/2027	ALEF MEDICAL DEL PERU S.A.C.	Solución oral (100 mg/mL) Presentaciones de 35 mL y 70 mL

KANBIS®	EE11582	09/05/2028	ELEA PERU S.A.C.	Solución oral (100 mg/mL) Presentaciones de 30 mL y 100 mL
---------	---------	------------	---------------------	---

Debido a la ausencia de precios disponibles en instituciones públicas, se utilizó como referencia el precio documentado en la lista de precios de medicamentos de Argentina (fecha de consulta: 05 de febrero de 2026; disponible en <https://www.argentina.gob.ar/precios-de-medicamentos>). Se muestran los costos estimados del tratamiento con cannabidiol por paciente en la Tabla 3.

Tabla 3. Costos estimados del tratamiento con cannabidiol

Tratamiento	Precio por unidad*	Dosis recomendada	Costo estimado anual [†]
Cannabidiol 100 mg/mL (KANBIS 30 mL)	S/ 350.70	Dosis inicial: 5 mg/kg/día por una semana Mantenimiento: 10 mg/kg/día	S/ 8451.87
Cannabidiol 100 mg/mL (CONVUPIDIOL 70 mL)	S/ 2227.36		S/ 23,005.45

*Se utilizó como referencia el precio declarado en la lista de precios de medicamentos de Argentina (<https://www.argentina.gob.ar/precios-de-medicamentos>), con una tasa de conversión de 0.0023 soles peruanos por cada peso argentino. Los precios utilizados corresponden a los valores mínimo y el máximo para las denominaciones comerciales que cuentan con registro sanitario en Perú.

[†] Se asumió un peso de 20 kg (mediana de peso para un niño de 6 años según los patrones de crecimiento de la OMS (<https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/weight-for-age-5to10-years>)).

En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de cannabidiol como terapia adyuvante en pacientes pediátricos con convulsiones asociadas con el síndrome de Dravet resistente a la terapia antiepiléptica.

III. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS). Además, se realizó una búsqueda manual en Google, las páginas web pertenecientes a grupos internacionales y nacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica y sociedades especializadas en neurología, tales como *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), *National Health*

and Medical Research Council (NHMRC), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), y Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no Sistema Único de Saúde (CONITEC), Canadian Medical Association (CMA), American College of Physicians (ACP): Clinical Practice Guidelines, Registered Nurses Association of Ontario (RNAO), y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las bases *The Guidelines International Network* (GIN) y el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del *National Institutes of Health* (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III.

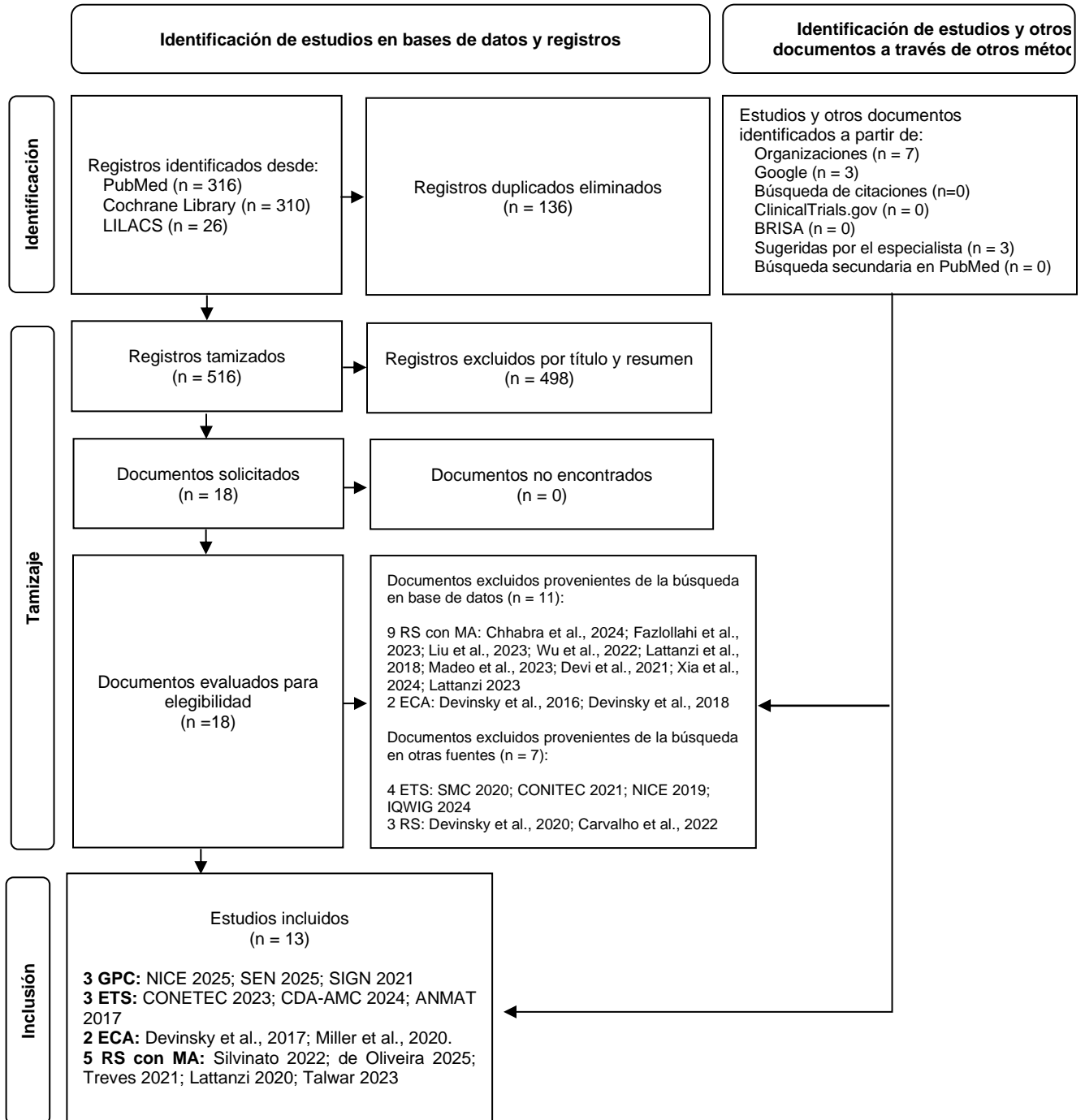
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases, primero dos evaluadores de manera independiente revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información para decidir. Luego, en la segunda fase, uno de los evaluadores realizó la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados para la selección final de los estudios.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Asimismo, las estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos empleadas se detallan en las Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos en el presente dictamen se emplearon distintas herramientas, seleccionadas según el tipo de documento. Para las GPC se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II); para las RS, la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR-2); y para los ECA, la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de *Cochrane*. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; MA: metaanálisis; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71

Luego del proceso de selección, se incluyeron tres GPC elaboradas por NICE (NICE 2025), la Sociedad Española de Neurología (SEN) (SEN 2025) y SIGN (SIGN 2021); y tres ETS elaboradas por el Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) (CONETEC 2023), CADTH (CDA-AMC 2024) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) (Ferreiros Gago et al., 2017). Asimismo, se incluyeron dos ECA denominados GWPCARE1 parte B (Devinsky et al., 2017) y GWPCARE2 (Miller et al., 2020); y cinco RS con MA (Silvinato, Floriano, y Bernardo 2022; de Oliveira et al., 2025; Treves et al., 2021; Lattanzi et al., 2020; Talwar et al., 2023).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

En líneas generales, las guías del NICE y SIGN coinciden en recomendar el uso de cannabidiol en combinación con clobazam en niños con SD, aunque difieren en las características adicionales que debe presentar la población para aplicar esta tecnología. Por otro lado, la guía de la SEN recomendó que cannabidiol es eficaz para el tratamiento del SD y sugirió su uso para el tratamiento de las distintas crisis del SD, sin especificar el rango de edad al cual se dirige la recomendación.

La GPC del NICE 2025 recomienda el uso de cannabidiol en combinación con clobazam como una opción de tratamiento complementario de segunda línea en niños mayores de dos años con SD, cuando la terapia triple con ácido valproico, clobazam y estiripentol (otro antiepiléptico no disponible en EsSalud), no tiene éxito.

La GPC señaló que la recomendación se sustentó y adoptó de la ETS realizada por NICE en 2019, la cual evaluó el uso de cannabidiol en combinación con clobazam y recomendó su uso como una opción de tratamiento para las convulsiones asociadas al SD en personas a partir de los dos años de edad, condicionado a un acuerdo comercial y al monitoreo de la frecuencia de crisis convulsivas cada seis meses (NICE 2019). En dicha ETS se analizaron los resultados de los ECA GWPCARE1 y GWPCARE2, que evaluaron el uso de cannabidiol versus placebo, ambos en adición a un tratamiento de base. El ECA GWPCARE2 evaluó dos dosis de mantenimiento de cannabidiol (10 y 20 mg/kg/día), mientras que el GWPCARE1 evaluó solo la dosis de 20 mg/kg/día. Ambos ECA tuvieron como desenlace primario el porcentaje de cambio en la frecuencia de crisis convulsivas por cada 28 días respecto al valor basal, con un seguimiento de 14 semanas. En los ECA GWPCARE1 y GWPCARE2, dos tercios de los sujetos analizados se encontraban recibiendo clobazam; por ello, la ETS de NICE concluyó que los resultados de este subgrupo de sujetos serían los más relevantes para su evaluación, motivo por el cual no consideró a la población total de los estudios. En el subgrupo de participantes que recibieron cannabidiol en combinación con clobazam, el ECA GWPCARE2 reportó, para el desenlace primario, una reducción en la mediana de la frecuencia de convulsiones por cada 28 días en el grupo de cannabidiol a

dosis de 10 mg/kg/día, en comparación con placebo ($p = 0.0042$). Asimismo, se observó una reducción en el desenlace secundario de frecuencia total de convulsiones por cada 28 días ($p < 0.001$). De igual forma, el ECA GWPCARE1 reportó una reducción en la frecuencia de crisis convulsivas y no convulsivas con cannabidiol a dosis de 20 mg/kg/día, en comparación con placebo.

En la ETS de NICE se señala que el comité evaluador tomó conocimiento de que el ECA GWPCARE2 también analizó la dosis de 20 mg/kg/día de cannabidiol, y que la EMA concluyó que no había una diferencia consistente en la respuesta entre las dosis de 10 mg/kg/día y 20 mg/kg/día. Además, el comité consideró los resultados de un análisis interino del estudio de extensión de etiqueta abierta GWPCARE5, en el cual todos los participantes recibieron cannabidiol. A partir de este estudio, la ETS de NICE valoró que la reducción de la frecuencia de convulsiones se mantuvo luego de tres años de seguimiento.

En el análisis crítico de la GPC, se consideró que la recomendación formulada por NICE posiciona el uso de cannabidiol como tratamiento de segunda línea tras la falta de respuesta a la terapia triple de primera línea que incluye ácido valproico, clobazam y estiripentol. Sin embargo, este último no se encuentra disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, lo que sugiere que la secuencia terapéutica propuesta por NICE podría no ser directamente replicable en el contexto institucional. Por otro lado, se identificó que mientras la GPC recomienda el uso de cannabidiol en combinación con clobazam en niños mayores de dos años con SD, la ETS en la que se sustenta aprobó su uso a partir de los dos años de edad, lo que evidencia una ligera diferencia en el alcance de la población objetivo.

Finalmente, la guía no explicita los niveles de gradación de la evidencia ni de la fuerza de las recomendaciones. Si bien en el documento metodológico se señala el uso del sistema GRADE, esta información no se presenta de manera transparente en las recomendaciones. Asimismo, no se reporta información relacionada con los conflictos de interés de los autores.

La GPC de la SEN 2025 corresponde a una actualización de la versión revisada en 2023. Respecto al tratamiento farmacológico con cannabidiol en epilepsia en niños y adolescentes, la GPC formuló dos recomendaciones: una basada en evidencia y otra en ausencia de evidencia y basada en el consenso del Grupo de Epilepsia de la SEN (GESEN), responsable de la elaboración de la guía.

La GPC recomendó que el cannabidiol es eficaz para el tratamiento de las crisis asociadas al SD (grado de recomendación A¹; nivel de evidencia I²). Adicionalmente, la GPC recomendó que el cannabidiol puede utilizarse para el tratamiento de las distintas crisis del SD (recomendación no basada en evidencia y clasificada como recomendación GESEN³).

En la formulación de la recomendación basada en evidencia, la GPC valoró la evidencia sobre el uso de cannabidiol como terapia añadida para el tratamiento de las crisis convulsivas del SD en niños mayores de dos años. Para ello, los autores de la GPC consideraron evidencia proveniente de cinco estudios de diferentes diseños que analizaron pacientes con epilepsia (Berg et al., 2009; Brodie et al., 2012; Chen et al., 2018; Picot et al., 2008; Sillanpää y Schmidt 2009). De estos, dos estudios de cohorte evaluaron la respuesta a diferentes antiepilépticos en pacientes adolescentes y adultos recientemente diagnosticados con epilepsia (Brodie et al., 2012; Chen et al., 2018), un estudio longitudinal evaluó factores predictivos de convulsiones largas y mortalidad en población pediátrica (Sillanpää y Schmidt 2009); otro estudio longitudinal evaluó la probabilidad de remisión tras la falla de un segundo antiepiléptico en niños (Berg et al., 2009); y finalmente un estudio reportó la prevalencia de la epilepsia y farmacorresistencia en pacientes mayores de 15 años (Picot et al., 2008). No obstante, ninguno de los estudios incluidos por la GPC evaluó la terapia farmacológica de interés para el presente dictamen.

En el análisis crítico de la GPC destacó que no existe relación explícita entre la evidencia analizada y las recomendaciones emitidas por el grupo de la SEN. En ese sentido, se advirtió una contradicción entre la asignación del máximo nivel de evidencia a la eficacia del cannabidiol y la evidencia utilizada por la GPC, dado que los estudios citados no evaluaron el uso de este fármaco ni incluyeron a pacientes específicamente diagnosticados con SD. Asimismo, la recomendación se dirige a todos los pacientes con SD, sin especificar la línea de tratamiento en la que se posiciona el uso de cannabidiol. También se consideró que la GPC no explicitó los aspectos considerados para la formulación de la recomendación. En conjunto, estos aspectos limitan la aplicabilidad de la recomendación emitida para la presente evaluación. Adicionalmente, se consideró que la GPC no declaró la estrategia de búsqueda utilizada para la revisión de la evidencia, lo que limita la transparencia y replicabilidad del proceso desarrollado.

¹ Recomendación definitivamente efectiva, ineficaz o peligrosa. Requiere al menos un estudio concluyente de nivel I o 2 estudios convincentes de nivel II.

² Ensayos clínicos controlados, prospectivos, con evolución ciega realizados sobre población representativa. Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlado en población representativa. En ambos se requieren las siguientes características: a) muestreo aleatorizado, b) objetivos claramente definidos, c) criterios de exclusión/inclusión claramente definidos, d) adecuado control de pérdidas de seguimiento, e) las características basales de los pacientes son explícitas en el texto y equivalentes entre los grupos o las diferencias han sido ajustadas estadísticamente.

³ Recomendación eventualmente efectiva, ineficaz, o peligrosa. No reúne los requisitos mínimos para grado C, pero es una recomendación de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador del manual de práctica clínica.

La guía de SIGN recomienda que cannabidiol puede ser considerado como terapia adyuvante en conjunto con clobazam en niños con SD y edad mayor o igual a dos años (recomendación condicional⁴; nivel de evidencia 1⁺⁺⁵).

La evidencia analizada provino de tres ECA, GWPCARE1 parte A (Devinsky et al., 2018), GWPCARE1 parte B (Devinsky et al., 2017) y GWPCARE2 (Miller et al., 2020). Estos analizaron a pacientes pediátricos con SD y evaluaron el uso de cannabidiol en comparación con placebo (Devinsky et al., 2017; 2018; Miller et al., 2020). Los estudios GWPCARE1 parte B y GWPCARE2 fueron incluidos dentro de la evidencia considerada en el presente dictamen. La GPC valoró que, en comparación con placebo, el grupo tratado con cannabidiol presentó una disminución en la mediana de la frecuencia de convulsiones (diferencia ajustada de medianas de -22.8 puntos porcentuales, IC 95 %: -41.1 a 5.4). Asimismo, el porcentaje de pacientes que alcanzó una reducción de al menos 50 % en la frecuencia de convulsiones fue de 43 % en el grupo de cannabidiol y 27 % en el grupo placebo (OR: 2.00, IC 95 %: 0.93 a 4.3) (Devinsky et al., 2017). Además, la guía consideró que dos dosis diferentes de cannabidiol (10 mg/kg/día y 20 mg/kg/día) fueron superiores a placebo para alcanzar una reducción de al menos 50 % en la frecuencia de las convulsiones luego de 14 semanas de tratamiento (Miller et al., 2020). También tomó en cuenta que ambas dosis mostraron una eficacia similar, aunque la dosis más baja se asoció con menos eventos adversos (EA) (87.5 % para 10 mg/kg/día vs. 89.9 % para 20 mg/kg/día frente a 89.2 % en placebo) (Devinsky et al. 2017; 2018; Miller et al. 2020). Finalmente, la GPC resaltó que se observó una alta tasa de EA cuando el cannabidiol fue utilizado en combinación con clobazam (Miller et al., 2020).

Adicionalmente, la GPC señaló que la recomendación formulada es aplicable únicamente en el contexto de la implementación de un acuerdo de acceso al paciente dentro del sistema nacional de salud de Escocia, que asegure la costo-efectividad de la tecnología.

El análisis crítico consideró que la recomendación formulada se dirige a niños de dos años a más con SD en combinación con clobazam; sin embargo, no delimita el nivel de refractariedad ni la secuencia terapéutica en la que se posiciona el cannabidiol. En contraste, la presente evaluación se restringe a pacientes con epilepsia farmacorresistente tras la falla a al menos dos fármacos antiepilépticos disponibles en EsSalud, lo que limita parcialmente la aplicabilidad directa de la recomendación para la presente evaluación. De la igual forma, la recomendación se enmarcó en un contexto donde se asume la existencia de acuerdos de acceso al paciente que garanticen la costo-efectividad del tratamiento, condición altamente dependiente del contexto económico local y que podría limitar su transferibilidad al ámbito institucional. Desde el aspecto metodológico, se observó que la

⁴ El grupo de desarrollo de la guía confía en que la intervención será más beneficiosa que perjudicial para la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, es más probable que la elección de la intervención varíe en función de los valores y preferencias de cada persona, por lo que el profesional sanitario debería dedicar más tiempo a analizar las opciones con el paciente.

⁵ Nivel de evidencia 1⁺⁺: Evidencia proveniente de metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con un riesgo muy bajo de sesgo.

guía debía ser actualizada en 2024 como parte de su proceso de actualización; sin embargo, dicha versión aún no ha publicado. En relación con los conflictos de interés, 24 de 27 de los autores reportaron haber recibido financiamiento de empresas farmacéuticas, y uno de ellos declaró haber recibido financiamiento del fabricante de cannabidiol.

En la ETS de la CONETEC se recomendó la cobertura condicional de cannabidiol en personas mayores de dos años con epilepsia resistente a por lo menos tres medicamentos antiepilépticos y con SD. La recomendación fue condicionada a lo siguiente: i) que se evalúe a los pacientes a los seis meses posteriores de recibir cannabidiol, y que en dicha evaluación se observe una reducción de al menos un 30 % las convulsiones respecto al promedio de las convulsiones de los últimos seis meses previos a recibir la medicación; y no se observen EA o EA serios que ocasionen la interrupción del tratamiento; ii) el cannabidiol debe ser prescrito por especialistas en neurología y epilepsia, con experiencia en el empleo de cannabinoides; y iii) reducción en el precio de venta al público de al menos el 83.6 % de su valor para no ser considerado de alto impacto presupuestario.

Es relevante mencionar que esta ETS analizó el uso de cannabidiol como terapia adyuvante en pacientes con epilepsia refractaria a fármacos, población que incluía no solo al SD, sino también a otras dos patologías. No obstante, la ETS realizó un análisis por patología. Así, la evidencia sobre el uso de cannabidiol en SD provino de tres ECA: GWPCARE1 parte A (Devinsky et al., 2018), GWPCARE1 parte B (Devinsky et al., 2017) y GWPCARE2 (Miller et al., 2020). El grupo elaborador de la ETS realizó un metaanálisis (MA) con los resultados de estos tres estudios. En el análisis para el SD, el MA mostró que no hay diferencias estadísticamente significativas entre cannabidiol y placebo en la reducción del 100 % de las convulsiones (RR: 1.22 IC 95 %: 0.37 a 4.04; evidencia proveniente de los ECA GWPCARE1 parte B y GWPCARE2). En contraste, se observó que, en comparación con placebo, el cannabidiol generó un beneficio en la reducción de al menos 50 % de las convulsiones (RR: 1.75, IC 95 %: 1.25 a 2.45; evidencia proveniente de los ECA GWPCARE1 parte B y GWPCARE2). En relación con el perfil de seguridad (evidencia proveniente de los ECA GWPCARE1 parte B y GWPCARE2), los resultados del MA indicaron que los pacientes que recibieron cannabidiol tuvieron un incremento en el riesgo de eventos adversos serios (RR: 2.79, IC 95 %: 1.06 a 7.26) y de EA que llevaron a la suspensión del tratamiento (RR: 4.64, IC 95 %: 1.43 a 15.06), en comparación con placebo. Adicionalmente, los autores tomaron en cuenta los resultados del desenlace de *status epilepticus*⁶, analizado en un ECA, el cual no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con cannabidiol y el grupo placebo (Miller et al., 2020).

⁶ El estado epiléptico es una afección que resulta de la falla de los mecanismos responsables de la terminación de las convulsiones o del inicio de mecanismos que conducen a convulsiones anormalmente prolongadas. Es una afección que puede tener consecuencias a largo plazo, incluyendo muerte neuronal, daño neuronal y alteración de las redes neuronales, dependiendo del tipo y la duración de las convulsiones.

En el análisis presupuestario, bajo el escenario en el que cannabidiol era usado como terapia adyuvante solo en pacientes con SD y otros dos síndromes refractarios, se estimó que, luego de tres años, el impacto presupuestario de utilizar cannabidiol en lugar de topiramato sería de US\$ 63 958 146,15, mientras que en reemplazo de levetiracetam sería de US\$ 65 057 998,99.

Es importante considerar que la ETS de CONETEC tuvo un marco de evaluación más amplio que el del establecido en el presente dictamen. En dicha ETS se incluyeron diferentes condiciones de epilepsia refractaria, que comprendían, pero no se limitaban, al SD, tanto en población pediátrica como adulta. Además, la valoración de los componentes de su marco de valor se estableció de manera global para el conjunto de condiciones evaluadas. Si bien se reportaron análisis por subgrupos según patología, la síntesis final para la toma de decisión no se presentó de forma específica por síndrome, lo que introduce limitaciones en la interpretación de los efectos del cannabidiol en el SD, particularmente considerando las diferencias en la respuesta al tratamiento y en las estrategias terapéuticas entre las entidades incluidas. Asimismo, la recomendación de cobertura estuvo condicionada a una reducción del precio de cannabidiol de al menos un 83.6 % respecto al valor considerado en el análisis, lo que evidencia una fuerte dependencia de supuestos económicos específicos y podría limitar su transferibilidad al contexto del presente dictamen.

La ETS de CADTH recomienda el reembolso de cannabidiol como terapia adyuvante para el tratamiento de convulsiones asociadas con el SD en pacientes de dos años o más solo si se cumplen las siguientes condiciones: i) los pacientes deben presentar al menos cuatro convulsiones al mes; ii) las convulsiones no fueron adecuadamente controladas con dos o más antiepilépticos al momento de iniciar cannabidiol; iii) la duración máxima de la autorización inicial es de 6 meses y para su renovación, el médico debe demostrar el efecto clínico beneficioso; iv) cannabidiol debe suspenderse por falta de efecto clínico beneficioso después de un máximo inicial de 6 meses de tratamiento, por toxicidad grave o por intolerancia al tratamiento; v) el cannabidiol debe ser recetado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con SD; vi) cannabidiol no debe reembolsarse en pacientes que consumen simultáneamente cannabis u otros medicamentos a base de cannabinoides.

Para emitir esta recomendación, la CADTH utilizó como evidencia los ECA de GWPCARE1 parte B (Devinsky et al., 2017) y GWPCARE2, los cuales mostraron que el tratamiento con cannabidiol generó un beneficio adicional en pacientes de 2 a 18 años con convulsiones asociadas al SD. La evidencia sobre los desenlaces relacionados con el control de las convulsiones, proveniente de ambos ECA, fue considerada de certeza alta a moderada. La ETS consideró que ambos estudios demostraron que el tratamiento de 14 semanas con

cannabidiol, en comparación con placebo, se asoció con una reducción clínicamente importante en la frecuencia total de las convulsiones, una mayor proporción de pacientes que alcanzaron el control de las convulsiones (definida como una reducción $\geq 50\%$ respecto al basal en la frecuencia de las convulsiones), y un incremento en el número de días libres de convulsiones. En relación con estos resultados, la CADTH indicó que, aunque el comité de expertos no identificó diferencias mínimamente importantes derivadas empíricamente para los desenlaces evaluados, los resultados probablemente serían clínicamente significativos para los pacientes. Además, a pesar de que la CADTH consideró que la evidencia del efecto de cannabidiol en la calidad de vida fue insuficiente y de baja certeza, concluyó que la evidencia disponible indica que cannabidiol, como terapia adyuvante, cubriría parcialmente algunas de las necesidades no satisfechas identificadas por los pacientes, particularmente en términos de mejor control de las convulsiones y el número de días libres de convulsiones. Respecto al perfil de seguridad de cannabidiol, con evidencia considerada de baja certeza, la agencia concluyó que cannabidiol a dosis de 20 mg/kg/día puede producir más EA, EA serios, casos de somnolencia, y análisis de enzimas hepáticas, en comparación con placebo; y que cannabidiol 10 mg/kg/día puede producir poca o ninguna diferencia en EA y EA serios. En ambos casos, se señaló que la significancia clínica de los daños resulta incierta. Adicionalmente a los ECA GWPCARE1 y GWPCARE2, la CADTH analizó los resultados del estudio de extensión denominado CARE5, multicéntrico y de etiqueta abierta, que incluyó pacientes con SD y otra patología que habían completado los estudios GWPCARE1, GWPCARE2, GWPCARE3 y GWPCARE4. Sobre el estudio CARE5, la CADTH señaló que la ausencia de un grupo comparador impide determinar los beneficios y la seguridad de cannabidiol frente a otros antiepilépticos, y que la falta de cegamiento pudo haber afectado medidas subjetivas, como los desenlaces reportados por los participantes, entre otras limitaciones metodológicas.

En relación con el análisis de costo-efectividad, la agencia indicó que cannabidiol no sería rentable, debido a que, la relación de costo-efectividad incremental de cannabidiol en combinación con la atención habitual y en comparación con la atención habitual (\$ 128,062.0 por año de vida ajustado por calidad [AVAC]), superó el umbral de disposición a pagar de \$ 50,000 por AVAC. Por ello indicaron que se requeriría una reducción del 44 % del precio para que cannabidiol sea costo-efectivo.

Es relevante considerar que la ETS de CADTH establece condiciones de reembolso que delimitan la población elegible en función de criterios clínicos específicos, como un número mínimo de crisis convulsivas por mes, lo que puede no representar completamente a la población definida en el presente dictamen. Asimismo, la recomendación de reembolso se encuentra condicionada a la reducción del 44 % del precio de cannabidiol, dado que no resultaría costo-efectivo al precio evaluado, lo que evidencia una influencia relevante de consideraciones económicas en la toma de decisión. Adicionalmente, la recomendación se

sustenta en la identificación de necesidades no cubiertas en estos pacientes, particularmente en relación con el control de las convulsiones, lo que contribuye a contextualizar el sentido de la recomendación en el sistema evaluado.

En la ETS de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) se recomienda fuertemente el uso de cannabidiol en pacientes con SD resistente al tratamiento antiepiléptico (formulación: manufactura con garantía de calidad, 99 % CBD/1 % THC). Esta ETS evaluó la eficacia y seguridad de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia en pacientes de cualquier edad, es decir que no solo consideró pacientes con SD en su evaluación. Dentro de la evidencia analizada, se consideró el ECA de Devinsky et al., que analizó pacientes con SD (Devinsky et al., 2017), así como un estudio de seguimiento de etiqueta abierta y sin grupo comparador que analizó pacientes con epilepsia resistente (Devinsky et al., 2016). La agencia valoró que los resultados del ECA mostraron que, en el grupo tratado con cannabidiol, la mediana de la frecuencia basal de crisis convulsivas disminuyó en 40 % y que el 43 % de los pacientes alcanzó una reducción mayor al 50 % en la frecuencia de convulsiones. Asimismo, estos pacientes necesitaron una menor cantidad de fármacos de rescate. También se tomó en cuenta que, en una escala validada para evaluación por parte de los cuidadores, se observó una mejoría en el estado general de los pacientes. Por otro lado, en el estudio de seguimiento, en el cual solo el 23 % de los participantes tenía diagnóstico de SD, se reportó que, en el subgrupo con SD, la reducción de la mediana (rango intercuartil) de la frecuencia mensual de convulsiones motoras fue de 49.8 % (-64.3 a -12.4).

Se debe considerar que la ETS de la ANMAT evaluó el uso de cannabinoides como grupo terapéutico, incluyendo formulaciones estandarizadas basadas en mezclas de cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (THC), y no cannabidiol como principio activo aislado, lo que introduce una diferencia relevante en la tecnología evaluada y la considerada en el presente dictamen. Asimismo, la evaluación incluyó pacientes con distintos tipos de epilepsia refractaria y no se restringió al SD, lo que podría limitar la interpretación específica de los efectos en esta condición clínica.

Dos ECA fase 3 incluidos en el presente dictamen corresponden a los estudios GWPCARE1 parte B y a GWPCARE2, los cuales evaluaron cannabidiol en comparación con placebo, utilizando una dosis en el GWPCARE1 parte B y dos dosis diferentes en GWPCARE2. Los ECA se describen a continuación.

El ECA GWPCARE1 parte B fue un estudio fase 3, doble ciego y multicéntrico, realizado en 23 centros de Estados Unidos y Europa, que evaluó el uso de cannabidiol versus placebo en pacientes entre los 2 a 18 años con SD que presentaban convulsiones resistentes a su régimen antiepiléptico actual. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de SD que tomaban

uno o más antiepilepticos y que habían presentado cuatro a más crisis convulsivas⁷ durante el periodo inicial de 28 días. Todos los medicamentos o intervenciones para la epilepsia, incluyendo la dieta cetogénica y la estimulación del nervio vago, debían estar estables durante 4 semanas antes de la selección y se mantuvieron sin cambios durante todo el ensayo. Un panel independiente revisó el diagnóstico previo del SD y la clasificación del tipo de crisis para cada paciente, siguiendo un protocolo estandarizado. Se excluyeron pacientes con condiciones médicas inestables diferentes a la epilepsia, condiciones cardiovasculares concurrentes, con historia o presencia de alcohol o abuso de sustancias en los últimos dos años previos al estudio, o consumo diario de cinco o más bebidas con alcohol. El ECA tuvo un periodo inicial de 4 semanas que sirvió de observación, un periodo de tratamiento de 14 semanas (2 semanas de aumento gradual de la dosis y 12 semanas de mantenimiento), un periodo de reducción gradual de 10 días y un periodo de seguimiento de seguridad de 4 semanas. El período de tratamiento se extendió desde la aleatorización hasta el final del ensayo de 14 semanas o la fecha de la última dosis. El período de mantenimiento se extendió desde el final del período de escalada de dosis de 2 semanas hasta el final del ensayo de 14 semanas o la fecha de la última dosis.

Los participantes que cumplieron con los criterios de selección luego del periodo inicial de 4 semanas fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, para recibir cannabidiol 20 mg/kg/día (n = 61) o placebo (n = 59), además de sus regímenes estables de antiepilepticos. En el protocolo⁸ del ECA indicó que la aleatorización fue estratificada por grupos etarios (2-5 años, 6-12 años y 13-18 años). Asimismo, la secuencia de aleatorización y la asignación fueron realizadas de manera independiente, se mantuvieron centralizadas y no fueron divulgadas a ninguna otra persona involucrada en el ensayo hasta después del cierre de la base de datos. Para el cálculo del tamaño de muestra, el ECA GWPCARE1 parte B estimó que una muestra de 100 pacientes proporcionaría una potencia estadística del 80 % para detectar una diferencia absoluta de 32 puntos porcentuales entre los grupos en el desenlace principal (evaluado mediante análisis *por intención a tratar*), con una desviación estándar (DE) de 56 % y un nivel de significancia bilateral de 5 %.

La dosis de cannabidiol utilizada fue recomendada por un comité independiente de monitoreo de datos y seguridad. La solución oral de cannabidiol contenía 100 mg/ml de cannabidiol y la de placebo era idéntica a la solución de cannabidiol, excepto por la ausencia de cannabidiol. La dosis de cannabidiol se incrementó hasta 20 mg/kg/día (o el volumen equivalente de placebo) mediante un régimen de dosificación de 14 días aprobado por el comité de monitoreo de datos y seguridad. Todas las dosis se administraron dos veces al día (mañana y noche) con una jeringa. Al final del período de tratamiento, se redujeron gradualmente las dosis de las soluciones de cannabidiol y placebo (10.0 % cada día)

⁷ Convulsiones tónico-clónicas, tónicas, clónicas o atónicas.

⁸ Disponible en: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1611618/suppl_file/nejm1611618_protocol.pdf

durante un período de 10 días. Tras la finalización del ensayo, todos los pacientes pudieron participar en un estudio de etiqueta abierta a largo plazo.

El desenlace primario fue el cambio porcentual en la frecuencia de crisis convulsivas⁹ por cada 28 días, desde el período inicial de 4 semanas y durante el período de tratamiento de 14 semanas, entre los pacientes que recibieron cannabidiol en comparación con placebo. Entre los desenlaces secundarios de interés para el presente dictamen se encuentran: el número de pacientes que alcanzaron una reducción de al menos un 25 %, 50 %, 75 % y 100 % en la frecuencia de crisis convulsivas; la reducción en la frecuencia del total de las convulsiones (considerando todos los tipos de crisis); el número de hospitalizaciones por epilepsia; y el uso de medicación de rescate. Los desenlaces relacionados con la evaluación de la calidad de vida incluyeron el puntaje de Impresión Global del Cuidador sobre el Cambio (CGIC, *por sus siglas en inglés*)¹⁰, el puntaje del Cuestionario de Calidad de Vida en la Infancia sobre Epilepsia (QOLCE, *por sus siglas en inglés*)¹¹ y el puntaje estandarizado por edad de la Escala de Conducta Adaptativa de Vineland, segunda edición (Vineland II¹²). En relación con el perfil de seguridad, se analizaron los reportes de EA, EA serios y mortalidad. Adicionalmente, se evaluó la ideación suicida mediante la Escala de Clasificación de Gravedad del Suicidio de Columbia (C-SSRS, *por sus siglas en inglés*)¹³, aplicada en pacientes ≥ 6 años o cuando correspondiera. También se evaluó el desenlace de interrupción del sueño, evaluada mediante una escala numérica de 0 a 10, donde las puntuaciones más altas indican una mayor interrupción; y el cambio en la puntuación de la Escala de Somnolencia de Epworth (EDSS, *por sus siglas en inglés*)¹⁴.

El análisis del desenlace principal se realizó mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. La estimación de la diferencia de medianas entre el cannabidiol y placebo, junto con su intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %), se calculó utilizando el método de Hodges-Lehmann. Asimismo, se realizaron varios análisis de sensibilidad preespecificados en el protocolo del estudio para evaluar el desenlace primario. El porcentaje de pacientes con una reducción de al menos el 25 %, 50 %, 75 % o el 100 % en la frecuencia de las crisis convulsivas respecto al valor inicial se analizó mediante la prueba de Cochran-Mantel-

⁹ Convulsiones tónico-clónicas, tónicas, clónicas o atónicas.

¹⁰ Evaluada en una escala tipo Likert de 7 puntos que utiliza tres categorías de mejoría (ligera mejorada, muy mejorada o muy mejorada), tres categorías de empeoramiento (ligera peor, mucho peor o mucho peor) y una opción de "sin cambios".

¹¹ Cuestionario que evalúa la calidad de vida en niños de 4 a 18 años, contiene 76 ítems con 16 subescalas que abarcan siete dominios de función vital: actividad física, actividad social, cognición, bienestar emocional, comportamiento, salud general y calidad de vida general. Este cuestionario es completado por el padre, madre o el cuidador. El rango de este cuestionario es de 0 a 100, donde las puntuaciones más altas indican una mejor función vital.

¹² Cuestionario que evalúa las conductas adaptativas (comunicación, habilidad diaria de la vida diaria, socialización, y las habilidades motoras evaluadas por el cuidador usando una escala de rango: 20 a 160, donde las puntuaciones más altas indican una mejor adaptación conductual.

¹³ Evaluación en la que se formulan preguntas sobre comportamiento suicida, ideación suicida e intensidad de la ideación.

¹⁴ Cuestionario que brinda una medida del nivel general de sueño diario de una persona o de su propensión promedio al sueño en la vida diaria. Este cuestionario contiene ocho preguntas que se ponderan en una escala de 0-3. La suma total de los puntajes de las ocho preguntas tiene un rango de 0 a 24, donde las puntuaciones más altas indican mayor somnolencia diurna.

Haenszel, y los resultados se presentaron como *odds ratios* (OR). Por otro lado, los cambios respecto al valor inicial en el desenlace CGIC fueron analizados mediante un modelo de regresión logística ordinal. Para el análisis de los desenlaces secundarios no se realizaron ajustes por comparaciones múltiples. Según el protocolo del ECA, el análisis por *intención a tratar* (ITT) incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron el medicamento de estudio, y que contaban con datos de eficacia posteriores al basal. El análisis *por protocolo* incluyó a todos los pacientes que completaron el estudio sin desviaciones al protocolo que comprometieran la evaluación de la eficacia. Asimismo, el análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio. El desenlace primario fue analizado bajo el enfoque ITT y emplearon el método de “última observación realizada” (LOCF, por sus siglas en inglés) para el manejo de los valores faltantes.

Se aleatorizó un total de 120 participantes: 61 al grupo cannabidiol y 59 al grupo placebo. El promedio (DE) de edad fue 9.8 (4.8) años. Asimismo, el número de antiepilépticos usados previos al estudio tuvo una media (DE) de 4.6 (3.8) y para los antiepilépticos concomitantes esta fue de 2.9 (1.0). Al momento de la aleatorización, el 65 % (78/120) utilizaba clobazam. En general, las características basales fueron similares entre los grupos.

Un total de 108 pacientes (90.0 % de los aleatorizados) completaron el tratamiento: 85 % (52/61) en el grupo de cannabidiol y 95 % (56/59) en el grupo placebo. De los 12 pacientes que no completaron el estudio (10 % de los aleatorizados), 9 provinieron del grupo de cannabidiol (8 por EA, 1 por el investigador), y 3 del grupo placebo (1 por EA, 1 fue retirado por el cuidador, y 1 se perdió el seguimiento). El promedio (DE) del número de días en que se omitió una dosis fue de 0.6 (2.1) en el grupo de cannabidiol y de 0.6 (2.9) en el grupo placebo. Los 108 pacientes que completaron el ensayo fueron incluidos en el análisis *por protocolo* y, de ellos, 105 participaron posteriormente en el estudio de extensión de etiqueta abierta.

Para el desenlace primario de frecuencia mensual (28 días) de las crisis convulsivas, se reportó que en el grupo de cannabidiol, la mediana (rango) fue 12.4 (3.9 a 1717) convulsiones al mes al inicio del estudio y de 5.9 (0 a 2159) durante el período de tratamiento, mientras que en el grupo placebo estos valores fueron 14.9 (3.7 a 718) al inicio y 14.1 (0.9 a 709) durante el tratamiento. La mediana (rango intercuartil) del cambio porcentual en el grupo cannabidiol fue de -38,9 % (-69.5 a -4.8)¹⁵ y de 13.3 % (-52.5 a 20.2)¹⁶ en placebo. Al comparar las diferencias entre los grupos de cannabidiol y placebo, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de cannabidiol, con una diferencia de mediana ajustada para las crisis convulsivas entre el grupo de

¹⁵ Rango intercuartil reportado en <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02091375?viewType=Card&id=NCT02091375&rank=1&tab=results>

¹⁶ Rango intercuartil reportado en <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02091375?viewType=Card&id=NCT02091375&rank=1&tab=results>

cannabidiol y el grupo placebo: -22.8 (IC 95 %: -41.1 a -5.4; $p = 0.01$). De los nueve análisis de sensibilidad planificados y realizados, solo dos no alcanzaron la significancia estadística en la diferencia mediana ajustada en las crisis convulsivas¹⁷, por lo que el ECA considero que los análisis de sensibilidad preespecificados en el protocolo respaldaron el análisis principal.

En el análisis de los desenlaces secundarios, no se observaron diferencias estadísticamente significativas durante el periodo de tratamiento en la reducción de la frecuencia de las crisis convulsivas de al menos el 50 % o más (cannabidiol: 42.6 % [26/61] versus placebo: 27.1 % [16/59]; OR: 2.00; IC 95 %: 0.93 a 4.30; $p = 0.08$), en la reducción de al menos el 75 % o más (cannabidiol: 23.0 % [14/61] versus placebo: 11.9 % [7/59]; OR: 2.21; IC 95 %: 0.82 a 5.95; $p = 0.11$), ni en la reducción del 100 % (cannabidiol: 4.9 % [3/61] versus placebo: 0.0 % [0/59]; $p = 0.08$), entre cannabidiol y placebo. Respecto al porcentaje de cambio desde el basal en la frecuencia del total de convulsiones (todos los tipos)¹⁸, se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor del uso de cannabidiol, en comparación con placebo (diferencia de medianas ajustada entre grupos: -19.2; IC 95 %: -39.3 a -1.2; $p = 0.03$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre cannabidiol y placebo en el uso de medicamentos de rescate (cannabidiol: 59.0 % [36/61] versus placebo: 69.5 % [41/59]; RR: 0.85; IC 95 %: 0.65 a 1.11; $p = 0.23$)¹⁹, ni en las hospitalizaciones por epilepsia²⁰ (cannabidiol: 8.2 % [5/61] versus placebo: 1.7 % [1/59]; RR: 4.84; IC 95 %: 0.58 a 40.17; $p = 0.21$)²¹. En relación con la calidad de vida, solo se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de cannabidiol en la escala CGIC. El 62.0 % (37/60) de los cuidadores consideró que el estado general de su hijo había mejorado en el grupo de cannabidiol, en comparación con 34.0 % (20/58) en el grupo placebo ($p = 0.02$). Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el uso de cannabidiol y placebo en los puntajes de QOLCE entre los pacientes con edad mayor o igual a 4 años (diferencia de medias ajustadas de tratamiento 1.5 (IC 95 %: -3.8 a 6.8; $p = 0.58$), ni en los puntajes de Vineland-II (diferencia de medias ajustadas de tratamiento: -2.6 (IC 95 %: -6.8 a 1.6; $p = 0.21$).

En el análisis de seguridad la frecuencia de EA fue de 93 % en el grupo de cannabidiol y de 75 % en el grupo placebo (RR: 1.25; IC 95 %: 1.06 a 1.48; $p = 0.005$)²². El EA más frecuente fue somnolencia (cannabidiol: 36 % [22/61]; placebo: 10 % [6/59]). Los EA generaron una reducción de dosis en 10 pacientes del grupo de cannabidiol. Tras la

¹⁷ Estos fueron: la evaluación con ANCOVA durante el periodo de tratamiento en la ITT y la evaluación con sumatoria de rangos de Wilcoxon durante el periodo de mantenimiento (semana 9 a 12) en la ITT.

¹⁸ Incluye a las crisis convulsivas y las no convulsivas (mioclónicas, parciales, o ausencia).

¹⁹ Calculado por el equipo de IETSI, utilizando el comando: csi 36 41 25 18, level (95).

²⁰ Recuentos obtenidos de <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02091375?viewType=Card&id=NCT02091375&rank=1&tab=results>

²¹ Calculado por el equipo de IETSI, utilizando el comando: csi 5 1 56 58, level (95) exact.

²² Calculado por el equipo de IETSI, utilizando el comando: csi 57 44 4 15, level (95). Los recuentos se estimaron considerando lo reportado en el ECA (93% de EA en cannabidiol [0.93*61 = 57] y 75% en placebo [0.75*59 = 44]).

reducción de la dosis, los EA se resolvieron completamente en 8 pacientes y parcialmente en uno; en el paciente restante, el EA continuó (pérdida de apetito). El reporte de EA posiblemente relacionados con el tratamiento fue estadísticamente mayor en el grupo que recibió cannabidiol en comparación con placebo (75.0 % [43/57] vs. 36.0 % [16/44]; RR: 2.07; IC 95 %: 1.37 a 3.15; $p < 0.001^{23}$). Asimismo, la cantidad de participantes retirados del ECA debido a EA fue mayor en el grupo de cannabidiol que en el grupo placebo (13.1 % [8/61] y 1.7 % [1/59], respectivamente; RR: 7.70; IC 95 %: 1.00 a 66.00²⁴). No se registraron muertes durante el estudio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EA serios entre el grupo de cannabidiol y placebo (16.4 % [10/61] vs. 5.1 % [3/59]; RR: 3.22; IC 95 %: 0.93 a 11.14; $p = 0.08^{25}$). Los EA serios más frecuentes fueron estado epiléptico (4.9 % [3/61] vs. 5.1 % [3/59]), convulsiones (3.28 % [2/61] vs. 1.69 % [1/59]); somnolencia (4.92 % [3/61] vs. 0.0 % [0/59])²⁶.

En el análisis crítico se consideró que el desenlace primario del ECA no se corresponde con los priorizados para el presente dictamen. Si bien el tratamiento con cannabidiol mostró una reducción porcentual en la frecuencia de crisis convulsivas mayor que el placebo (diferencia de -22.8 puntos porcentuales), esta estimación presenta variabilidad en la magnitud del efecto, con valores que oscilan entre reducciones de 41.1 y 5.4 puntos porcentuales, lo que introduce incertidumbre sobre el tamaño real del beneficio. Asimismo, a diferencia de los desenlaces de proporción de pacientes que alcanzan reducciones del 50 %, 75 % o 100 % de las crisis convulsivas, cuyos resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas, el desenlace primario corresponde a una medida continua del cambio relativo en la frecuencia de crisis a nivel individual, lo que no permite identificar de manera directa la proporción de pacientes que alcanzan beneficios clínicamente relevantes. En este sentido, su interpretación en términos de beneficio clínico relevante resulta menos directa en comparación con desenlaces basados en respondedores. No obstante, es importante considerar que el ensayo no fue diseñado ni tuvo un tamaño de muestra calculado para evaluar diferencias en los desenlaces de respondedores, por lo que la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en estos desenlaces podría estar influenciada por una limitada potencia estadística. A lo anterior se suma el hecho de que el grupo de cannabidiol presentó más retiros que placebo, donde el 88 % los retiros de la intervención se atribuyeron a EA. Si bien el ECA utilizó el método de LOCF en el análisis del desenlace principal, se desconoce si este mismo abordaje se empleó en los desenlaces dicotómicos basados en reducciones del 50 %, 75 % o 100 % de las crisis convulsivas, lo que limita la interpretación de estos resultados. Adicionalmente, la medición de los desenlaces basados en la frecuencia de crisis se sustentó en registros diarios realizados

²³ Calculado por el equipo de IETSI, utilizando el comando: csi 43 16 14 28, level (95).

²⁴ Calculado por el equipo de IETSI, utilizando el comando: csi 8 1 53 58, level (95) exact.

²⁵ Calculado por el equipo de IETSI, utilizando el comando: csi 10 3 51 56, level (95) exact.

²⁶ Recuentos obtenidos de <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02091375?viewType=Card&id=NCT02091375&rank=1&tab=results>

por los cuidadores, a partir de los cuales el investigador evaluó el número de crisis. Si bien este enfoque permite una recolección prospectiva de la información, el protocolo no detalla los procedimientos de entrenamiento ni de estandarización para el registro, lo que podría generar variaciones en la forma de medición entre participantes y centros, particularmente en un contexto multicéntrico y multinacional. Respecto a la población evaluada es relevante señalar que la población de la presente evaluación incluye a pacientes desde 1 año, mientras que el ECA GWPCARE1 parte B evaluó pacientes a partir de los 2 años, lo que debe considerarse al interpretar la aplicabilidad de los resultados.

La evaluación de la calidad de vida con el instrumento QOLCE solo se aplicó a pacientes a partir de los cuatro años; por lo tanto, se desconoce el efecto de cannabidiol en pacientes menores de cuatro años. Además, se advierte que los autores no realizaron el ajuste del valor p para el análisis de los desenlaces secundarios, por lo que el riesgo de error tipo 1 (se concluye erróneamente que los grupos son diferentes) se incrementa para estas comparaciones. En consecuencia, la valoración de dichas comparaciones debe ser considerada con cautela. Por otro lado, el corto periodo de tratamiento de cannabidiol analizado en este ECA, de únicamente 14 semanas, no permite conocer los efectos de cannabidiol a largo plazo. Finalmente, se consideró que el estudio fue financiado por GW Pharmaceuticals empresa fabricante de cannabidiol. Incluso, en la publicación se detalla que la empresa fue responsable del diseño, gestión, monitorización, farmacovigilancia, análisis de datos y el análisis estadístico del estudio. Este aspecto fue tomado en cuenta debido a que existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de la industria farmacéutica puede incrementar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al., 2017).

El ECA GWPCARE2 fue de fase 3, doble ciego, controlado por placebo, multicéntrico (Estados Unidos, Europa, Asia, y Oceanía), y tuvo el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de cannabidiol a dos dosis de, 10 mg/kg/d y 20 mg/kg/d, versus placebo como tratamiento adyuvante para convulsiones en 199 pacientes con SD de 2 a 18 años.

Al igual que ECA GWPCARE1 parte B, el diseño del ECA GWPCARE2 fue muy similar al del y consistió en un período basal de 4 semanas, un período de tratamiento de 14 semanas (2 semanas de escalada de dosis [titulación], seguidas de 12 semanas de mantenimiento con dosis estable), un período de reducción gradual de hasta 10 días y un período de seguimiento de seguridad de 4 semanas.

Al igual que en el ECA GWPCARE1 parte B, se incluyeron pacientes 2 a 18 años con diagnóstico confirmado de SD que presentaran convulsiones no controladas con los medicamentos antiepilépticos que tomaban, que usaran al menos un antiepiléptico y que hubieran sufrido de al menos cuatro convulsiones durante el período basal de cuatro

semanas. El diagnóstico de SD, así como criterios de exclusión fueron los mismos que se establecieron en el ECA GWPCARE1 parte B previamente descrito.

El desenlace primario del ECA GWPCARE2 fue el cambio porcentual en la frecuencia de las crisis convulsivas²⁷ durante el período de tratamiento de 14 semanas en comparación con el valor basal. Los desenlaces secundarios clave fueron jerarquizados en el siguiente orden: el cambio en la frecuencia del total de convulsiones (todos los tipos²⁸) durante el período de tratamiento (primer desenlace secundario clave); la proporción de pacientes con una reducción de al menos el 50 % en la frecuencia de las crisis convulsivas con respecto al valor inicial (segundo desenlace secundario clave); y el cambio en la puntuación del CGIC con respecto al valor inicial para el estado general (tercer desenlace secundario clave). Del resto de desenlaces secundarios evaluados, los siguientes fueron relevantes para responder a la pregunta PICO del presente dictamen: la proporción de pacientes que experimentaron empeoramiento o mejoría en la frecuencia de las crisis convulsivas; proporción de pacientes con una reducción de al menos el 25 %, 75 % y 100 % en la frecuencia de las crisis convulsivas. Los desenlaces que evaluaron el efecto de cannabidiol en la calidad de vida fueron: el cambio en la puntuación de la QOLCE; y cambio en la puntuación de la Escala de Conducta Adaptativa de Vineland II. El perfil de seguridad se evaluó mediante el reporte de EA, EA serios y mortalidad. Además, evaluaron el cambio en la interrupción del sueño y el cambio en la puntuación de la Escala de Somnolencia de Epworth.

Para el cálculo del tamaño de muestra, los autores estimaron que un tamaño de muestra de 62 pacientes por grupo proporcionaría una potencia estadística del 80 % para detectar una diferencia en las distribuciones de respuesta para el desenlace primario, con base en una prueba no paramétrica bilateral de Mann-Whitney-Wilcoxon con un nivel de significancia del 5 %, y asumiendo distribución gamma (parámetros de escala y forma: 65.6514 y 1.0886 para grupos cannabidiol; 40.887 y 2.3059 para grupos placebo).

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:2:1:1 en cannabidiol 10 mg/kg/día (n = 67), cannabidiol 20 mg/kg/día (n = 67), y sus respectivos grupos placebo (n = 65 cada uno). Los pacientes del grupo placebo se agruparon para un total combinado de 65 pacientes; 32 fueron asignados a recibir un volumen equivalente a la dosis de cannabidiol de 10 mg/kg/día y 33 a recibir un volumen equivalente a la dosis de cannabidiol de 20 mg/kg/día. La aleatorización se realizó por bloques con un tamaño de 6 participantes y se estratificó por grupo de edad (2-5, 6-12 y 13-18 años). Un estadístico independiente generó un programa de aleatorización por computadora y lo gestionó de forma centralizada. Los autores emplearon un sistema interactivo de respuesta web para asignar a los

²⁷ Convulsiones tónico-clónicas, tónicas, clónicas o atónicas.

²⁸ Incluye a las crisis convulsivas y las no convulsivas (mioclónicas, parciales, o ausencia).

pacientes a recibir cannabidiol 10 o 20 mg/kg/día o placebo. Los pacientes, los cuidadores, los investigadores, las personas que evaluaron los datos y el patrocinador desconocían la asignación de los pacientes y permanecieron al margen hasta la finalización del ensayo; sin embargo, no estaban cegados al volumen recibido de cada uno. Los pacientes recibieron cannabidiol o placebo equivalente suministrada en frascos idénticos de vidrio ámbar de 100 ml. Las intervenciones del estudio se administraron dos veces al día en dos dosis iguales, comenzando con 2.5 mg/kg/día (o un volumen equivalente de placebo), hasta alcanzar la dosis de 10 mg/kg/día el día 7 y la dosis de 20 mg/kg/día el día 11. Se indicó a los investigadores que mantuvieran las dosis de la medicación concomitante; sin embargo, se permitieron ajustes de dosis en caso de EA. La información sobre el uso de la medicación del ensayo, la medicación concomitante y los EA se registró en un diario. Los pacientes que completaron el período de tratamiento fueron elegibles para participar en un ensayo de extensión abierto bajo un protocolo independiente.

El desenlace primario del ECA GWPCARE2 se analizó mediante regresión binomial negativa sobre la sumatoria de los recuentos de convulsiones durante el período de tratamiento. El ECA estimó la razón de las medias de mínimos cuadrados para el período de tratamiento con respecto al período inicial y los IC 95 % para cada grupo de tratamiento, transformándolos en reducciones porcentuales ($[1 - \text{razón}] \times 100$). Se reportó la proporción estimada de cada grupo de cannabidiol con respecto al placebo y los IC 95 %, junto con el valor p . Las estimaciones del efecto del tratamiento (cannabidiol frente a placebo) se calcularon en una escala logarítmica. El efecto del tratamiento se calculó como la proporción de cannabidiol y placebo, utilizando las proporciones del período de tratamiento con respecto al período basal. Los autores señalan que las proporciones se presentan como reducciones porcentuales con sus IC 95 % para facilitar la interpretación. Los desenlaces primarios y secundarios clave se evaluaron en orden, controlando su error tipo I mediante un procedimiento jerárquico de control de acceso, donde cada resultado sucesivo se evaluó solo si la comparación previa era estadísticamente significativa. Los datos hasta el momento de la retirada se incluyeron en los análisis de resultados, y no se realizó imputación de datos faltantes. Se consideró significativo un valor $p < 0.05$ bilateral. Se realizaron análisis de sensibilidad preespecificados para los resultados primarios y secundarios clave utilizando métodos estadísticos alternativos, tanto por ITT, como *per protocolo* (solo el desenlace primario y el primer desenlace secundario clave). Para los desenlaces secundarios no clave, no se ajustaron los valores p por comparaciones múltiples y los demás resultados secundarios se consideraron exploratorios. En el protocolo del ECA se indica que el análisis por ITT incluyó a todos los pacientes aleatorizados, que recibieron el medicamento de estudio, y que contaban con datos de eficacia posteriores al basal. El análisis *per protocolo* incluyó a todos los pacientes que completaron el estudio sin desviaciones al protocolo que comprometían la evaluación de la eficacia. El análisis de

seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio. El desenlace primario se analizó en la ITT.

En total se evaluaron 285 pacientes para elegibilidad, de ellos 86 fueron excluidos y los 199 restantes fueron aleatorizados. Un paciente asignado aleatoriamente a la dosis de 10 mg/kg/día no recibió tratamiento y posteriormente fue retirado por el investigador. De esta manera, se analizaron un total de 198 pacientes, considerados en la ITT (placebo: 65, cannabidiol 10 mg/kg/día: 66 y cannabidiol 20 mg/kg/día: 67). Nueve pacientes fueron retirados del estudio: 3 del grupo cannabidiol 10 mg/kg/día (1 por decisión del investigador, y 2 por otras razones) y 6 del grupo de cannabidiol 20 mg/kg/día (5 por EA, y 1 por decisión de los padres/cuidadores). Un total de 190 pacientes completaron el tratamiento y 186 (97.9 %) participaron en el ensayo de extensión abierto.

Las características basales de los participantes fueron similares en todos los grupos de tratamiento. El promedio (desviación estándar) de la edad fue 9.6 (4.6) en el grupo placebo, 9.2 (4.3) en el grupo de cannabidiol 10 mg/kg/día y 9.3 (4.3) en el grupo de cannabidiol 20 mg/kg/día. La mediana (rango) de antiepilépticos previos fue de 4 (0-11), 4 (0-19), y 4 (0-11) en placebo, cannabidiol 10 mg/kg/día y cannabidiol 20 mg/kg/día, respectivamente. La mediana (rango) de los antiepilépticos concomitantes fue de 3 (1-5) tanto en el grupo de placebo como en de cannabidiol 10 mg/kg/día y de 3 (1-4) en el grupo de cannabidiol 20 mg/kg/día. Los antiepilépticos concomitantes más comunes fueron ácido valproico (placebo: 74.0 % [48/65], cannabidiol 10 mg/kg/día: 67.0 % [44/66], y cannabidiol 20 mg/kg/día: 70.0 % [47/67]) y clobazam (placebo: 63.0 % [41/65], cannabidiol 10 mg/kg/día: 68.0 % [45/66], y cannabidiol 20 mg/kg/día: 60.0 % [40/67]).

En el periodo basal la mediana y el rango intercuartil (RIC) de las convulsiones de todo tipo fue de 46 (16-217) en el grupo placebo, 35 (10-104) en el grupo de cannabidiol 10 mg/kg/día, y de 26 (10-194) en el grupo de cannabidiol 20 mg/kg/día.

Para el desenlace principal se observaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción porcentual de la frecuencia de las crisis convulsivas alcanzadas con ambas dosis de cannabidiol en comparación con placebo. Para la dosis cannabidiol 10 mg/kg/día, la reducción relativa a placebo fue 29.8 % (IC 95 %: 8.4 a 46.2; $p = 0.01$), y para la dosis de 20 mg/kg/día contra placebo, la reducción relativa fue 25.7 % (IC 95 %: 2.9 a 43.2; $p = 0.03$). En los análisis de sensibilidad reportados para el ITT se observó consistencia con los resultados principales en la comparación de la dosis 20 mg/kg/día versus placebo. Sin embargo, la comparación de la dosis 10 mg/kg/día versus placebo no siempre excluyó el valor de no efecto (3 de los 4 métodos utilizados).

En los desenlaces secundarios clave, la reducción porcentual en la frecuencia del total de convulsiones (incluyendo crisis convulsivas y no convulsiva) durante el período de tratamiento con respecto al valor inicial y comparada contra el grupo placebo alcanzó significancia estadística en ambas dosis de cannabidiol (cannabidiol 10 mg/kg/día vs. placebo: reducción del 38.0 %; IC 95 %: 20.1 % a 51.9 %; $p < 0.001$; y cannabidiol 20 mg/kg/día vs. placebo: reducción del 25.1 %; IC 95 %: 3.5 % a 41.9 %; $p = 0.03$).

De igual forma, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de ambas dosis de cannabidiol, en comparación con placebo, en la proporción de pacientes que lograron una reducción de al menos 50 % en la frecuencia de las crisis convulsivas respecto al basal (cannabidiol 10 mg/kg/día vs. placebo: 43.9 % (29/66) y 26.2 % (17/65), respectivamente; OR: 2.21; IC 95 %: 1.06 a 4.62; $p = 0.03$; cannabidiol 20 mg/kg/día vs. placebo: 49.3 % (33/67) y 26.2 % (17/65), respectivamente; OR: 2.74; IC 95 %: 1.32 a 5.70, $p = 0.007$).

Para los desenlaces secundarios no clave, se reportó que la proporción de pacientes que logró una reducción de al menos 75 % en la frecuencia de las crisis convulsivas durante el periodo de tratamiento fue mayor en los grupos tratados con cannabidiol en comparación con placebo (cannabidiol 10 mg/kg/día vs. placebo: OR: 6.63; IC 95 %: 2.12 a 20.73; cannabidiol 20 mg/kg/día vs. placebo: OR: 3.33; IC 95 %: 1.10 a 10.92)²⁹. Por otro lado, no se observó diferencias en la proporción de pacientes que lograron una reducción del 100% de las crisis convulsivas entre los grupos de cannabidiol y placebo (cannabidiol 10 mg/kg/día vs. placebo: OR: 2.0; IC 95 %: 0.18 a 22.61; cannabidiol 20 mg/kg/día vs. placebo: OR: 3.0; IC 95 %: 0.30 a 29.61)³⁰.

En relación con los desenlaces relacionados a la calidad de vida, la proporción de cuidadores de los pacientes que reportaron una ligera mejoría, gran mejoría o muy gran mejoría en la última visita, según la escala CGIC, fue de 41.5 % (27/65) en el grupo placebo, 68.8 % (45/66) en el grupo cannabidiol 10 mg/kg/día y 60.6 % (40/66) en el grupo cannabidiol 20 mg/kg/día (OR: 2.93; IC 95 %: 1.56 a 5.53; $p < 0.001$ para cannabidiol 10 mg/kg/día; y OR: 2.02; IC 95 %: 1.08 a 3.78, $p = 0.03$ para cannabidiol 20 mg/kg/día)³¹.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de las dosis de cannabidiol contra placebo en el cambio del puntaje QOLCE respecto al basal (diferencia

²⁹ Los autores señalan que no reportaron los valores p de estas comparaciones debido a que no fueron los desenlaces secundarios claves del estudio y el error tipo 1 no fue controlado para estos desenlaces.

³⁰ Los autores señalan que no reportaron los valores p de estas comparaciones debido a que no fueron los desenlaces secundarios claves del estudio y el error tipo 1 no fue controlado para estos desenlaces.

³¹ Los intervalos de confianza para la regresión logística ordinal fueron reportados y extraídos del sitio web de ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02224703?viewType=Card&id=NCT02224703&rank=1&tab=results#outcome-measures>

promedio ajustada en el cambio del QOLCE: 3.8; IC 95 %: -0.1 a 7.8; $p = 0.06^{32}$ para cannabidiol 10 mg/kg/día vs. placebo; y 1.8; IC 95 %: -2.2 a 5.8; $p = 0.38^{33}$ para para cannabidiol 20 mg/kg/día vs. placebo). De manera similar, el promedio ajustado de cambio en la Escala de Conducta Adaptativa de Vineland II respecto al basal incluyó el valor de no efecto tanto para la comparación 10 mg/kg/día vs. placebo (-0.4; IC 95 %: -2.5 a 1.7) como la de cannabidiol 20 mg/kg/día vs. placebo (0.0; IC 95 %: -2.2 a 2.2).

En el análisis del perfil de seguridad no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EA serios entre los grupos de cannabidiol versus placebo (cannabidiol 10 mg/kg/día vs. placebo: RR: 1.32; IC 95 %: 0.62 a 2.79; $p = 0.46^{34}$; cannabidiol 20 mg/kg/día vs. placebo: RR: 1.60; IC 95 %: 0.79 a 3.23, $p = 0.18^{35}$). Los EA serios más frecuentemente reportados (> 2.0 %) en el grupo de cannabidiol 10 mg/kg/día fueron: neumonía (4.69 % [3/64]), estado epiléptico (7.81 % [5/64]), convulsión (4.69 % [3/64]), y somnolencia (3.13 % [2/64]); en el grupo de cannabidiol 20 mg/kg/día fueron: neumonía (2.90 % [2/69]), estado epiléptico (10.14 % [7/69]), y aspiración por neumonía (2.90 % [2/69]); y en el grupo placebo fueron: estado epiléptico (12.31 % [8/65]) y convulsiones en grupo (3.08 % [2/65]). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EA no serios³⁶ (cannabidiol 10 mg/kg/día: 87.5 % [56/64] vs. placebo: 89.23 % [58/65]; RR: 0.98; IC 95 %: 0.87 a 1.11; $p = 0.76^{37}$; cannabidiol 20 mg/kg/día: 86.96 % (60/69) vs. placebo: 89.23 % [58/65]; RR: 0.97; IC 95 %: 0.86 a 1.10; $p = 0.68^{38}$). Los EA más frecuentes (mayor o igual al 10.0 %) incluyeron disminución del apetito, diarrea, somnolencia, pirexia y fatiga. Los EA se resolvieron al final del ensayo en el 100 % de los participantes de los grupos de cannabidiol y en el 60.3 % (35/58) pacientes en el grupo placebo. No se produjo ninguna muerte.

Se observaron aumentos en los niveles de transaminasas hepáticas superiores a 3 veces el límite superior del rango de referencia en el 6.8 % (3/44) en el grupo cannabidiol 10 mg/kg/día y en el 27.7 % (13/47) cannabidiol 20 mg/kg/día, todos ellos tomando valproato concomitante, y en ningún paciente del grupo placebo. Todas las elevaciones se resolvieron tras la interrupción del ensayo, de forma espontánea, tras la reducción de la dosis de ácido valproico y/o clobazam concomitantes, tras la reducción de la dosis de cannabidiol, o tras la finalización y una vez incluidos en el ensayo de extensión abierto. Adicionalmente, en la publicación se indica que se presentaron EA relacionados con el tratamiento por cualquier causa en el 88.9 % (176/198) pacientes, 89.2 % (58/65) en el

³² Disponible en: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0799_Combine_Report.pdf

³³ Disponible en: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0799_Combine_Report.pdf

³⁴ Calculado por el equipo de IETSI, utilizando el comando: csi 13 10 51 55, level (95)

³⁵ Calculado por el equipo de IETSI, utilizando el comando: csi 17 10 52 55, level (95)

³⁶ Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02224703?tab=results#adverse-events>

³⁷ Calculado por el equipo de IETSI, utilizando el comando: csi 56 58 8 7, level (95)

³⁸ Calculado por el equipo de IETSI, utilizando el comando: csi 60 58 9 7, level (95)

grupo placebo, 87.5 % (56/64) en el grupo cannabidiol 10 mg/kg/día y 89.9 % (62/69) en el grupo cannabidiol 20 mg/kg/día.

En el análisis crítico se consideró que el desenlace primario no se corresponde con los desenlaces priorizados para el presente dictamen. A diferencia del ECA GWPCARE1 parte B, en el ECA GWPCARE2, se informan reducciones relativas derivadas de modelos de regresión, mientras que en GWPCARE1 parte B se presentaron diferencias absolutas en la distribución del cambio porcentual. Sin embargo, las implicancias para la interpretación del desenlace primario son similares. En ambos casos, el desenlace corresponde al cambio porcentual en la frecuencia de crisis convulsivas desde el basal, el cual informa el cambio a nivel individual, pero no permite identificar de manera directa la proporción de pacientes que alcanzan umbrales de respuesta clínicamente relevantes. No obstante, en este ECA se observó que los pacientes tratados con cannabidiol, tanto a dosis de 10 mg/kg/día como de 20 mg/kg/día, presentaron una mayor proporción de respondedores (≥ 50 % de reducción de crisis convulsivas) en comparación con placebo, lo que constituye un desenlace de mayor relevancia clínica. Aunque el cálculo del tamaño de muestra fue descrito y sustentado mediante el uso de distribuciones gamma derivadas de datos de un ensayo previo y un enfoque no paramétrico, no es posible replicarlo de manera exacta con la información disponible, dado que no se detalla la correspondencia entre dichas distribuciones y el desenlace analizado ni el tratamiento de valores negativos en el cambio porcentual. Esto limita la verificación independiente de la adecuación del tamaño de muestra y de los supuestos que sustentan el diseño del estudio. Adicionalmente, la medición de los desenlaces basados en la frecuencia de crisis convulsiva se sustentó en registros diarios realizados por los cuidadores, a partir de los cuales el investigador evaluó el número de crisis, sin que el protocolo no detalle los procedimientos de entrenamiento ni de estandarización para el registro, lo que podría generar variaciones en la forma de medición entre participantes y centros, particularmente en un contexto multicéntrico y multinacional.

Al igual que en el ECA GWPCARE1 parte B, el desenlace de calidad de vida fue evaluado mediante el instrumento QOLCE, el cual es aplicable únicamente a niños a partir de los cuatro años, por lo que no se dispone de información sobre el efecto de cannabidiol en pacientes entre dos y cuatro años. Asimismo, no se realizó ajuste por multiplicidad para los desenlaces relacionados con calidad de vida, lo que incrementa el riesgo de error tipo I en estos análisis. Finalmente, debe considerarse que el periodo de tratamiento evaluado fue de 14 semanas, lo que no permite conocer el efecto a largo plazo de cannabidiol. Además, este ECA incluyó pacientes a partir de los dos años de edad, mientras que la población del presente dictamen considera pacientes desde un año, por lo que los resultados no permiten inferir el efecto del tratamiento en este subgrupo etario. Finalmente, se tomó en cuenta que la empresa farmacéutica fabricante de cannabidiol, GW Pharmaceuticals, financió el

estudio, y fue responsable del diseño y de la conducción del estudio. En la publicación se detalla que la empresa farmacéutica participó también de la colección, manejo, análisis e interpretación de los datos, así como de la elaboración del manuscrito. Esto se tuvo en cuenta porque existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al., 2017).

Se incluyeron un total de 5 RS con MA que evaluaron la eficacia y seguridad del uso de cannabidiol sobre el manejo de convulsiones en pacientes con epilepsia y otros trastornos neurológicos (Silvinato, Floriano, y Bernardo 2022; de Oliveira et al., 2025; Treves et al., 2021; Talwar et al., 2023; Lattanzi et al., 2020). Todas las revisiones incluyeron comparaciones entre cannabidiol y placebo en pacientes con síndrome de Dravet, e incorporaron los dos ECA evaluados en el presente dictamen (GWPCARE1 parte B y GWPCARE2). En este contexto, para la presente evaluación se consideraron únicamente los resultados de los MA correspondientes al síndrome de Dravet y para los desenlaces priorizados en este dictamen, específicamente la proporción de pacientes que alcanzan una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis convulsivas, desenlaces de calidad de vida y los desenlaces de seguridad.

La RS con MA de Silvinato et al., 2022 tuvo el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y la tolerabilidad en el corto y largo plazo de cannabidiol, como terapia adyuvante en niños y adultos con SD, entre otras patologías, inadecuadamente controladas.

Como criterios de elegibilidad, la RS consideró a ECA de fase 3 o estudios de cohorte observacionales, que evaluaran cannabidiol más terapia de base comparado con placebo más terapia base, y que tengan un seguimiento mínimo de 16 semanas en SD y otros dos síndromes epilépticos.

La búsqueda bibliográfica fue realizada en Medline, hasta abril del 2022 e identificó seis ECA, de los cuales tres evaluaron específicamente pacientes con SD: GWPCARE1 parte B y GWPCARE2 (fase 3) (Devinsky et al., 2017; Miller et al., 2020), y GWPCARE1 parte A (fase 2) (Devinsky et al., 2018). En la evaluación de riesgo de sesgo, los tres ECA que evaluaron a pacientes con SD fueron calificados con riesgo de sesgo incierto para el dominio de cegamiento del evaluador. Para los desenlaces de eficacia y seguridad, la RS realizó MA que incluyeron los ECA de GWPCARE1 parte B y GWPCARE2.

Para la reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis convulsivas, se reportó una diferencia de riesgo (DR) de 0.19 (IC 95 %: 0.08 a 0.31; $p = 0.001$; $I^2 = 0\%$), mientras que para la reducción del 100 % la DR fue de 0.03 (IC 95 %: -0.01 a 0.07; $p = 0.13$; $I^2 = 0\%$). En relación con la calidad de vida, el análisis del cambio en el CGIC mostró una DR de 0.22

(IC 95 %: 0.10 a 0.34; $p < 0.001$; $I^2 = 0$ %) a favor de cannabidiol. Respecto a la seguridad, se observó un incremento en el riesgo de eventos adversos serios (DR = 0.11; IC 95 %: 0.02 a 0.19; $p = 0.01$; $I^2 = 0$ %).

En el análisis crítico, se observó que la RS no reporta si la selección de estudios ni la extracción de datos fueron realizadas por duplicado, lo cual constituye una limitación metodológica relevante. Asimismo, no se especifica cuál de los brazos de cannabidiol del ECA GWPCARE2 fue utilizado en los metaanálisis; sin embargo, la inspección de los resultados sugiere que los autores emplearon el grupo de cannabidiol 20 mg/kg/día para el desenlace de reducción ≥ 50 % en la frecuencia de las crisis convulsivas, y el grupo de 10 mg/kg/día para la reducción del 100 %. Esta selección no informada introduce un potencial sesgo en la estimación de los efectos. Por otro lado, la RS no reporta las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos ni evalúa el sesgo de publicación. Finalmente, el marco utilizado para la evaluación del riesgo de sesgo incorpora dominios que no corresponden estrictamente a la validez interna, como el cálculo del tamaño de muestra, lo que podría afectar la consistencia de dicha evaluación.

La RS con MA de De Oliveira et al., 2025 evaluó la eficacia de cannabidiol en pacientes con epilepsia farmacorresistente. Los principales criterios de elegibilidad fueron: ECA publicados en inglés y portugués, que analicen pacientes diagnosticados con epilepsia farmacorresistentes, y que evalúen cambios en la frecuencia de convulsiones, entre otros. La búsqueda bibliográfica fue realizada en las bases PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Cochrane and Scielo, he incluyó estudios publicados entre marzo de 2014 y enero de 2024.

La revisión de los estudios fue realizada por dos revisores independientes y un tercer revisor resolvió las discrepancias; no se indica cuántos revisores realizaron la evaluación de la calidad de los estudios. Se identificaron seis ECA, de los cuales dos ECA de fase 3 (Devinsky et al., 2017; Miller et al., 2020) y un ECA de fase 2 (Devinsky et al., 2018) analizaron el uso de cannabidiol versus placebo en pacientes con SD. En la evaluación de riesgo de sesgo, los autores de la RS calificaron a estos ECA con bajo riesgo de sesgo. Sin embargo, la presentación gráfica de estos dominios asignó un alto riesgo de sesgo en el dominio de "otros sesgos". La RS desarrolló un MA para el desenlace de eficacia de frecuencia de convulsiones en pacientes con SD, considerando el número total de convulsiones antes y después de la intervención. El resultado del MA mostró un beneficio a favor de cannabidiol, en comparación con placebo (RR: 0.54 IC 95 %: 0.38 a 0.77; $p < 0.001$; $I^2 = 99$ %).

En el análisis crítico se identificaron limitaciones metodológicas relevantes. En primer lugar, se observaron inconsistencias entre el protocolo registrado en PROSPERO y los desenlaces finalmente analizados. Mientras que en el registro se define como desenlace

principal la “reducción en el número de crisis convulsivas por mes”, el MA presentado utiliza el número total de eventos de crisis convulsivas, lo que corresponde a un conteo agregado y no a una medida de reducción. Además, estos eventos fueron ingresados en el análisis como si correspondieran a datos binarios a nivel de paciente, lo que implica una inadecuada especificación de la unidad de análisis al tratar conteos de crisis como eventos independientes, limitando la interpretación del efecto reportado. Asimismo, en el MA se incluyeron ambos brazos de intervención del ECA GWPCARE2 (cannabidiol 10 mg/kg/día y 20 mg/kg/día) como si correspondieran a estudios independientes, sin realizar su combinación ni ajustar el grupo placebo. Este abordaje es metodológicamente inapropiado, ya que introduce doble conteo del grupo control y puede sesgar la estimación del efecto. Por otro lado, los autores declaran que los ensayos clínicos incluidos presentan bajo riesgo de sesgo; sin embargo, el resumen gráfico del riesgo de sesgo incluido en los MA, muestra la presencia del dominio de “otros sesgos” clasificados como alto riesgo en todos los estudios. Esta discrepancia entre la evaluación reportada y la presentada gráficamente limita la claridad en la valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Finalmente, no se presenta una lista de estudios excluidos ni las razones de exclusión, no se exploran posibles fuentes de heterogeneidad en los metaanálisis realizados, y no se reportan las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos ni se evalúa el sesgo de publicación.

La RS con MA de Treves et al., 2021 tuvo como objetivo estudiar la eficacia y seguridad del uso de cannabinoides en niños. Los principales criterios de elegibilidad fueron: estudios que compararan el uso de cannabinoides, incluyendo cannabidiol, versus placebo u otras terapias farmacoterapéuticas para cualquier condición médica en pacientes pediátricos (≤ 18 años). Los autores de la RS indicaron que debido a la escasa evidencia no predefinieron los desenlaces a evaluar.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de MEDLINE, EMBASE y clinicaltrials.gov hasta el 11 de mayo de 2020. La revisión y la evaluación de la calidad de los estudios fueron realizadas por dos revisores independientes. Se identificaron e incluyeron ocho ECA, de los cuales tres evaluaron específicamente el uso de cannabidiol en SD. Estos correspondieron a los ECA fase 3 GWPCARE1 parte B y GWPCARE2 (Devinsky et al., 2017; Miller et al., 2020), así como al ECA de fase 2 GWPCARE 1 parte A (Devinsky et al., 2018). En la evaluación del riesgo de sesgo, los autores consideraron que los tres ECA presentaban bajo riesgo de sesgo.

Aunque la RS no preespecificó el desarrollo de metaanálisis por desenlace ni por condición específica, durante la síntesis de resultados se presentó un MA para el desenlace de reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis convulsivas y otro para el puntaje de la escala CGIC, utilizando únicamente los ECA GWPCARE1 parte B y GWPCARE2, que evaluaron pacientes con síndrome de Dravet. Respecto a la reducción $\geq 50\%$ en la

frecuencia de las crisis convulsivas, los resultados mostraron un beneficio a favor de cannabidiol, en comparación con placebo (RR: 1.69; IC 95 %: 1.20 a 2.36; $p = 0.002$; $I^2 = 0\%$). En el desenlace de calidad de vida, los resultados mostraron que la diferencia estimada de la mediana del puntaje de CGIC fue de -1.00 (IC 95 %: -1.39 a -0.60; $p < 0.001$; $I^2 = 0\%$).

El análisis crítico observó que el desenlace de reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis convulsivas, la RS no explicitó el brazo que utilizaron del ECA GWPCARE2, mismo que tuvo dos grupos de cannabidiol a diferentes dosis. Sin embargo, la inspección de los MA permitió identificar que solo se utilizó el brazo de la dosis más alta (20 mg/kg/día), abordaje que es desaconsejado cuando se busca evaluar el efecto de una intervención más allá de diferencia entre dosis. Esta selección no informada introduce un potencial sesgo en la estimación de los efectos. En contraposición, para el desenlace del cambio de puntaje de CGIC, aunque no se informó el brazo utilizado del ECA GWPCARE2, el MA realizado presenta una identificación explícita sobre el uso exclusivo del brazo con la dosis de 20 mg/kg/día. No obstante, el reanálisis considerando la combinación de ambos brazos del ECA GWPCARE2 no mostró cambios relevantes en la estimación del efecto, lo que sugiere que el impacto de esta decisión en los resultados fue limitado en este caso. Adicionalmente, para este mismo desenlace, los estudios incluidos reportaban la distribución de pacientes por categorías ordinales del CGIC; sin embargo, los autores realizaron un metaanálisis basado en cuantiles, tratándolo como una variable continua. Este enfoque no considera la naturaleza ordinal de la escala y supone una pérdida de información, lo que limita la interpretación clínica de los resultados. Finalmente, se consideró que los autores no evaluaron el riesgo de sesgo de publicación.

La RS con MA de Lattanzi et al., 2020 tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de cannabidiol como terapia adyuvante para el tratamiento de las convulsiones en pacientes con SD. Los criterios de elegibilidad fueron: ECA, doble o simple ciego, placebo controlado que analizaron pacientes adultos o pediátricos con SD y convulsiones no controladas con antiepilépticos concomitantes.

La búsqueda bibliográfica se realizó hasta la tercera semana de octubre de 2019 en las bases de datos MEDLINE (consultada a través de PubMed), Cochrane CENTRAL y clinicaltrials.gov. Además, los autores señalaron haber revisado las páginas web de la EMA y la FDA. La revisión y la evaluación de la calidad de los estudios fueron realizada por dos revisores independientes.

La RS identificó y evaluó tres ECA. Dos de ellos fueron los ECA de fase 3 de GWPCARE1 parte B y GWPCARE2 (Devinsky et al., 2017; Miller et al., 2020). El otro ECA fue el GWPCARE1 parte A de fase 2 (Devinsky et al. 2018). En la evaluación de riesgo de sesgo

los autores consideraron los ECA incluidos presentaron bajo riesgo de sesgo en todos los dominios evaluados en la herramienta Risk of Bias de Cochrane.

Para el desenlace de reducción de crisis convulsiva $\geq 50\%$, la RS realizó seis MA independientes que evaluaron el uso de cannabidiol a cualquier dosis, a dosis de 10 mg/kg/día, a dosis de 20 mg/kg/día, a cualquier dosis de cannabidiol, a 10 mg/kg/día y a 20 mg/kg/día cuando este se acompañó o no de clobazam. Todos estos MA incluyeron a los dos ECA de GWPCARE1 parte B y GWPCARE2. Respecto a desenlaces de seguridad, la RS realizó MA tanto para la incidencia de EA como de EA serios que se consideraron relevantes para el presente dictamen. En relación a los desenlaces de calidad de vida, dado que la RS presentó análisis que solo incluyeron únicamente un estudio (GWPCARE2), se consideró que estos resultados no aportan información adicional relevante para la presente evaluación. Por esta razón, no fueron presentados en la síntesis de resultados, considerando que derivan de un único estudio ya analizado en la sección correspondiente.

A continuación, se resumen los resultados de los MA respecto a la reducción de crisis convulsiva $\geq 50\%$. Cuando se analizó cannabidiol a cualquier dosis se encontró un beneficio en comparación con placebo (RR: 1.69; IC 95 %: 1.21 a 2.36; $p = 0.002$; $I^2 = 0\%$). Esto se replicó para cannabidiol a 10 mg/kg/día (RR: 1.68; IC 95 %: 1.03 a 2.75; $p = 0.038$; $I^2 =$ no calculable dado que solo se tuvo un estudio), a 20 mg/kg/día (RR: 1.73; IC95%: 1.22 a 2.45; $p = 0.002$; $I^2 = 0\%$). Los MA de cannabidiol a cualquier dosis en uso conjunto con clobazam mostraron un efecto significativo a favor de cannabidiol (RR: 1.72; IC 95 %: 1.19 a 2.48; $p = 0.004$; $I^2 = 0\%$), no así cuando cannabidiol se usó sin clobazam (RR: 1.34; IC 95 %: 0.65 a 2.79; $p = 0.431$; $I^2 = 41.1\%$). A dosis de 10 mg/kg/día tanto la adición (RR: 1.52; IC 95 %: 0.94 a 2.45; $p = 0.088$; $I^2 =$ no calculable dado que solo se tuvo un estudio) como no adición a clobazam fueron no significativas (RR: 2.29; IC 95 %: 0.46 a 11.24; $p = 0.309$; $I^2 =$ no calculable dado que solo se tuvo un estudio). A dosis de 20 mg/kg/día, la adición con clobazam (RR: 1.80; IC 95 %: 1.23 a 2.64; $p = 0.002$; $I^2 = 0\%$) fue significativa, pero no la no adición (RR: 1.39; IC 95 %: 0.66 a 2.90; $p = 0.383$; $I^2 = 54.2\%$). Respecto a los desenlaces de seguridad, los MA incluyeron los tres ECA incluidos en su RS. Para la incidencia de EA no se encontró diferencias entre cannabidiol (a cualquier dosis) y placebo (RR: 1.06; IC 95 %: 0.87 a 1.28; $p = 0.561$; $I^2 = 72.4\%$). Sin embargo, los MA de los diferentes EA específicos mostró que la somnolencia (RR: 2.23; IC 95 %: 1.34 a 3.70; $p = 0.002$; $I^2 = 12.5\%$), la disminución del apetito (RR: 1.90; IC 95 %: 1.11 a 3.25; $p = 0.020$; $I^2 = 53.3\%$), la diarrea (RR: 2.03; IC 95 %: 1.18 a 3.49; $p = 0.010$; $I^2 = 58.2\%$), los vómitos (RR: 2.20; IC 95 %: 1.01 a 4.81; $p = 0.047$; $I^2 = 0\%$) y la elevación de aminotransferasas (≥ 3 veces el límite normal superior) (RR: 9.42; IC 95 %: 2.31 a 38.40; $p = 0.002$; $I^2 = 0\%$) fueron más frecuentes en el grupo tratado con cannabidiol en comparación con placebo. En contraste, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para eventos adversos serios (RR: 1.67; IC 95 %: 0.96 a 2.91; $p = 0.069$; $I^2 = 0\%$).

El análisis crítico de este MA, realizado con la herramienta AMSTAR 2, se advirtió que los autores no evaluaron el riesgo de sesgo de publicación. Para el desenlace de calidad de vida (CGIC), los autores realizaron un metaanálisis que incluyó únicamente un estudio (GWPCARE2), sin justificar la exclusión de otros estudios que también reportaron este desenlace. Esta decisión no informada limita la transparencia del análisis y podría influir en la estimación del efecto. Finalmente, se observó que dos autores reportaron haber recibido fondos por consultoría, honorarios por conferencias o haber sido consultor de la empresa farmacéutica fabricante de cannabidiol, GW Pharmaceuticals.

La RS con MA de Talwar et al., 2022 tuvo como objetivo evaluar el potencial clínico del cannabidiol oral para el tratamiento de la epilepsia refractaria en pacientes con SD, entre otras patologías. Los autores incluyeron ECA publicados en inglés, y se excluyeron estudios de etiqueta abierta. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, Embase, Web of Science, and ClinicalTrials.gov hasta el 01 de junio de 2022. La revisión fue realizada por dos revisores independientes; sin embargo, no se señala cuántos revisores realizaron la evaluación de la calidad de los estudios. La RS identificó e incluyó seis ECA, siendo dos de ellos los ECA de fase 3 de GWPCARE1 parte B y GWPCARE2 (Devinsky et al., 2017; Miller et al., 2020) y un ECA de fase 2 (Devinsky et al., 2018). En la evaluación de riesgo de sesgo, los autores consideraron que todos los ECA incluidos tuvieron bajo riesgo de sesgo. La RS realizó un MA para el desenlace de eficacia de reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis convulsivas en el subgrupo del SD en el que se incluyó a los dos ECA de fase 3 de GWPCARE1 parte B y GWPCARE2. No se presentaron otros MA que evaluaran específicamente a pacientes con SD. Respecto a la reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis convulsivas, el MA reportó beneficio de cannabidiol comparado con placebo (OR: 2.26; IC 95 %:1.38 a 3.70; $p = 0.001$; $I^2 = 0\%$).

El análisis crítico evidenció que, si bien en los MA se observa la combinación de los brazos de cannabidiol del ECA GWPCARE2, este procedimiento no fue descrito en la sección de métodos, lo que limita la transparencia y la reproducibilidad del análisis. Asimismo, para el desenlace de eficacia en SD, los metaanálisis se basaron en un número reducido de estudios ($n = 2$), empleando OR como medida de efecto sin justificar su elección. Si bien el uso de OR es metodológicamente válido, su aplicación en este contexto, donde los eventos no son raros, puede resultar en estimaciones de mayor magnitud en comparación con otras medidas como el riesgo relativo, lo que debe ser considerado al interpretar los resultados. Finalmente, se observó que, no se presentó una lista de los ECA excluidos en la revisión.

De esta forma, se consideraron los siguientes aspectos: i) El síndrome de Dravet es una enfermedad rara de origen genético que se manifiesta durante el primer año de vida y se caracteriza por convulsiones recurrentes de difícil control que persisten a lo largo de la vida. Asimismo, se asocia a deterioro cognitivo, motor y social, lo que afecta la calidad de

vida de los pacientes y sus cuidadores; en ese sentido, el principal objetivo terapéutico se centra en la reducción de la frecuencia de las convulsiones; ii) en EsSalud, el manejo de los pacientes pediátricos con síndrome de Dravet se basa en el uso de fármacos antiepilépticos como clobazam, levetiracetam, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital y/o topiramato. Sin embargo, una proporción de pacientes presenta convulsiones persistentes a pesar de estos tratamientos, lo que limita las opciones terapéuticas disponibles para esta población; iii) la evidencia de eficacia y seguridad de cannabidiol proviene únicamente de dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), GWPCARE1 parte B y GWPCARE2, los cuales evaluaron pacientes con síndrome de Dravet a partir de los dos años de edad y constituyen la base de la evidencia sintetizada en RS, GPC y ETS. En ese sentido, aunque se dispone de múltiples fuentes secundarias de evidencia, estas se sustentan fundamentalmente en los mismos estudios primarios incluidos en el presente dictamen; iv) las GPC de NICE, SIGN y SEN coincidieron en recomendar el uso de cannabidiol en pacientes con síndrome de Dravet; sin embargo, difieren en el posicionamiento de la intervención dentro del esquema terapéutico. NICE recomienda su uso como terapia de segunda línea tras el fracaso de una terapia combinada que incluye ácido valproico, clobazam y estiripentol, mientras que SIGN lo plantea como terapia adyuvante sin establecer una secuencia específica de uso, y SEN señala que puede ser considerado en esta población sin mayores precisiones. Asimismo, se identificaron diferencias respecto a la edad de inicio recomendada, ya que NICE indica su uso en pacientes mayores de dos años, mientras que SIGN lo recomienda en pacientes de dos años o más; v) aunque las ETS de CONETEC, CADTH y ANMAT coinciden en aprobar el uso de cannabidiol en pacientes con síndrome de Dravet, difieren en las condiciones de cobertura. CONETEC restringe su uso a pacientes con refractariedad a, al menos, tres fármacos antiepilépticos, mientras que CADTH lo condiciona a pacientes con control inadecuado con al menos dos fármacos y un mínimo de cuatro crisis convulsivas mensuales. Asimismo, se observaron diferencias en la edad de inicio de cobertura, ya que CONETEC establece su uso en mayores de dos años, mientras que CADTH lo permite en pacientes de dos años o más. Adicionalmente, ambas agencias condicionan su recomendación a reducciones sustanciales en el precio del medicamento; vi) respecto a la evidencia primaria, ambos ECA incluidos en el presente dictamen compararon cannabidiol frente a placebo en pacientes con síndrome de Dravet desde los dos años de edad y fueron diseñados para evaluar como desenlace primario el cambio porcentual en la frecuencia de crisis convulsivas respecto al basal. Sin embargo, en el presente dictamen se priorizaron desenlaces basados en umbrales de respuesta clínica, específicamente la proporción de pacientes que alcanzan una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis convulsivas, los cuales correspondieron a desenlaces secundarios en ambos ECA. En este contexto, el ECA GWPCARE2 mostró que cannabidiol, tanto a dosis de 10 mg/kg/día como 20 mg/kg/día, presentó una mayor proporción de pacientes que alcanzaron este umbral en comparación con placebo. A pesar de las limitaciones relacionadas con la medición de los desenlaces, derivadas del registro de crisis por

cuidadores y de la falta de claridad en el manejo de los datos de pacientes que discontinuaron el tratamiento para los desenlaces secundarios, los resultados en conjunto sugieren un beneficio clínico en términos de reducción de convulsiones. Por otro lado, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en relación con los eventos adversos serios. En cuanto a la calidad de vida, los análisis realizados fueron de carácter exploratorio y no fueron diseñados específicamente para evaluar este desenlace, por lo que no permiten establecer conclusiones en el marco del presente dictamen; vii) las RS con MA incluidas mostraron resultados consistentes con los ECA para el desenlace de reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis convulsivas. No obstante, se identificaron limitaciones metodológicas relevantes en la mayoría de estas revisiones, que incluyeron el manejo inadecuado de estudios con múltiples brazos, duplicación de datos o selección no justificada de comparaciones. De las RS evaluadas, la de Lattanzi et al., 2020 presentó un manejo metodológico adecuado de los datos, incluyendo la correcta consideración de los brazos de intervención, y reportó un beneficio de cannabidiol en la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis convulsivas. Asimismo, los resultados de seguridad de esta RS mostraron que cannabidiol se asoció con una mayor frecuencia de eventos adversos en general, sin evidenciar un incremento en eventos adversos serios en comparación con placebo. Por otro lado, dos RS evaluaron desenlaces relacionados con calidad de vida mediante cambios en el puntaje de la escala CGIC; sin embargo, ambas presentaron limitaciones metodológicas que afectan la validez de sus resultados. En conjunto, la evidencia proveniente de RS para este desenlace no resulta informativa para el presente dictamen; viii) en conjunto, se consideró que cannabidiol ofrecería un beneficio clínico en términos de reducción de la frecuencia de las crisis convulsivas en pacientes con síndrome de Dravet. Por otro lado, si bien se observó un incremento en la frecuencia de eventos adversos con el uso de cannabidiol, particularmente somnolencia, disminución del apetito y elevación de aminotransferasas, no se evidenció un aumento en eventos adversos serios en comparación con placebo, por lo que su perfil de seguridad se consideró aceptable. Asimismo, IETSI consideró que, para los pacientes con síndrome de Dravet con falta de respuesta a fármacos antiepilépticos disponibles en EsSalud, existe un escenario de vacío terapéutico y necesidad no cubierta.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de cannabidiol en pacientes pediátricos con convulsiones asociadas con el síndrome de Dravet resistente a la terapia antiepiléptica como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años contados a partir de la fecha de su publicación. La continuidad de su aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEF MEDICAL DEL PERU. 2022. «FICHA TÉCNICA Convupidiol». DIGEMID. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2022/EE11214_FT_V01.pdf.

Berg, Anne T., Susan R Levy, Francine M. Testa, y Ramona D'Souza. 2009. «Remission of epilepsy after 2 drug failures in children: a prospective study». *Annals of neurology* 65 (5): 510-19. <https://doi.org/10.1002/ana.21642>.

Brodie, M.J., S.J.E. Barry, G.A. Bamagous, J.D. Norrie, y P. Kwan. 2012. «Patterns of Treatment Response in Newly Diagnosed Epilepsy». *Neurology* 78 (20): 1548-54. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563b19>.

Campbell, Jonathan D., Melanie D. Whittington, Chong H. Kim, Gina R. VanderVeen, Kelly G. Knupp, y Arnold Gammaitoni. 2018. «Assessing the Impact of Caring for a Child with Dravet Syndrome: Results of a Caregiver Survey». *Epilepsy & Behavior: E&B* 80 (marzo):152-56. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.003>.

Catarino, Claudia B., Joan Y.W. Liu, Ioannis Liagkouras, Vaneesha S. Gibbons, Robyn W. Labrum, Rachael Ellis, Cathy Woodward, et al. 2011. «Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology». *Brain* 134 (10): 2982-3010. <https://doi.org/10.1093/brain/awr129>.

CDA-AMC, Canada's Drug Agency. 2024. «CADTH Reimbursement Recommendation Cannabidiol (Epidiolex)». <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0799%20Epidiolex%20DS%20-%20Final%20Rec.pdf>.

Chen, Zhibin, Martin J. Brodie, Danny Liew, y Patrick Kwan. 2018. «Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study». *JAMA Neurology* 75 (3): 279-86. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>.

CONETEC, COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS DE SALUD. 2023. «Cannabidiol en epilepsia resistente a fármacos Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°17». https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/03/1416876/informe_de_evaluacion_de_tecnologias_sanitarias_no17_-_cbd_en__8oUIsH4.pdf.

Cooper, Monica S., Anne McIntosh, Douglas E. Crompton, Jacinta M. McMahon, Amy Schneider, Kevin Farrell, Vijeya Ganesan, et al. 2016. «Mortality in Dravet Syndrome». *Epilepsy Research* 128 (diciembre):43-47. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.10.006>.

Devi, Nagita, Priyanka Madaan, Mir Mahmood Asrar, Jitendra Kumar Sahu, y Dipika Bansal. 2021. «Comparative Short-Term Efficacy and Safety of Add-on Anti-Seizure Medications in Dravet Syndrome: An Indirect Treatment Comparison». *Seizure - European Journal of Epilepsy* 91 (octubre):316-24. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.06.020>.

Devinsky, Orrin, J. Helen Cross, Linda Laux, Eric Marsh, Ian Miller, Rima Nabhout, Ingrid E. Scheffer, Elizabeth A. Thiele, Stephen Wright, y Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. 2017. «Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome». *The New England Journal of Medicine* 376 (21): 2011-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>.

Devinsky, Orrin, Eric Marsh, Daniel Friedman, Elizabeth Thiele, Linda Laux, Joseph Sullivan, Ian Miller, et al. 2016. «Cannabidiol in Patients with Treatment-Resistant Epilepsy: An Open-Label Interventional Trial». *The Lancet Neurology* 15 (3): 270-78. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8).

Devinsky, Orrin, Anup D. Patel, Elizabeth A. Thiele, Matthew H. Wong, Richard Appleton, Cynthia L. Harden, Sam Greenwood, Gilmour Morrison, Kenneth Sommerville, y GWPCARE1 Part A Study Group. 2018. «Randomized, Dose-Ranging Safety Trial of Cannabidiol in Dravet Syndrome». *Neurology* 90 (14): e1204-11. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005254>.

Ding, Jiangwei, Lei Wang, Zhe Jin, Yuanyuan Qiang, Wenchao Li, Yangyang Wang, Changliang Zhu, et al. 2022. «Do All Roads Lead to Rome? Genes Causing Dravet Syndrome and Dravet Syndrome-Like Phenotypes». *Frontiers in Neurology* 13 (marzo). <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.832380>.

Dravet, Charlotte. 2011. «The Core Dravet Syndrome Phenotype». *Epilepsia* 52 Suppl 2 (abril):3-9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02994.x>.

Elea. 2023. «FICHA TÉCNICA KANBIS». DIGEMID. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11582_FT_V01.pdf.

EMA, European Medicines Agency. 2024. «ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS:Epidyolex». https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf.

EsSalud. 2024. «Petitorio Farmacológico de ESSALUD». <https://ietsi.essalud.gob.pe/petitorio-farmacologico-essalud/>.

FDA, Food and Drug Administration. 2024. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: EPIDIOLEX». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/210365s021lbl.pdf.

Ferreiros Gago, Maria Laura, Virgilio Petrunaro, Pablo Copertari, Norberto Barabini, Jimena Bugna, Emilce Vicentin, y Roberto Lede. 2017. «INFORME ULTRARRÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CANNABINOIDES Y EPILEPSIA». PROGRAMA EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – ANMAT. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/12/876903/cannabinoides_y_epilepsia.pdf.

Gao, Chao, Mikolaj Pielas, Fuyong Jiao, Daoqi Mei, Xiaona Wang, Katarzyna Kotulska, y Sergiusz Jozwiak. 2023. «Epilepsy in Dravet Syndrome-Current and Future Therapeutic Opportunities». *Journal of Clinical Medicine* 12 (7): 2532. <https://doi.org/10.3390/jcm12072532>.

Lagae, Lieven, Isabella Brambilla, Ana Mingorance, Eddie Gibson, y Alysia Battersby. 2018. «Quality of Life and Comorbidities Associated with Dravet Syndrome Severity: A Multinational Cohort Survey». *Developmental Medicine and Child Neurology* 60 (1): 63-72. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13591>.

Lattanzi, Simona, Francesco Brigo, Eugen Trinka, Gaetano Zaccara, Pasquale Striano, Cinzia Del Giovane, y Mauro Silvestrini. 2020. «Adjunctive Cannabidiol in Patients with Dravet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety». *CNS Drugs* 34 (3): 229-41. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00708-6>.

Lattanzi, Simona, Eugen Trinka, Emilio Russo, Cinzia Del Giovane, Sara Matricardi, Stefano Meletti, Pasquale Striano, Payam Tabaei Damavandi, Mauro Silvestrini, y Francesco Brigo. 2023. «Pharmacotherapy for Dravet Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials». *Drugs* 83 (15): 1409-24. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01936-y>.

Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2:MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.

Makiello, Phoebe, Tony Feng, Benjamin Dunwoody, Felix Steckler, Joseph Symonds, Sameer M. Zuberi, Liam Dorris, y Andreas Brunklaus. 2023. «Comorbidities and Predictors of Health-Related Quality of Life in Dravet Syndrome: A 10-Year, Prospective Follow-up Study». *Epilepsia* 64 (4): 1012-20. <https://doi.org/10.1111/epi.17531>.

Miller, Ian, Ingrid E. Scheffer, Boudewijn Gunning, Rocio Sanchez-Carpintero, Antonio Gil-Nagel, M. Scott Perry, Russell P. Saneto, Daniel Checketts, Eduardo Dunayevich, y Volker Knappertz. 2020. «Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome». *JAMA Neurology* 77 (5): 1-10. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0073>.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. 2019. «Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome». <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/resources/cannabidiol-with-clobazam-for-treating-seizures-associated-with-dravet-syndrome-pdf-82608956790469>.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence 2025. «Epilepsies in children, young people and adults». <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>.

Oliveira, Vinícius Gabino de, Natália Brito de Almeida, Guilherme Corrêa Radmann, y Bruno Fernandes de Oliveira Santos. 2025. «The efficacy of cannabidiol for seizures reduction in pharmaco-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis». *Acta Epileptologica* 7 (1): 20. <https://doi.org/10.1186/s42494-024-00191-2>.

Ouss, Lisa, Dorothee Leunen, Jacques Laschet, Nicole Chemaly, Giulia Barcia, Emma M. Losito, Aveline Aouidad, et al. 2019. «Autism Spectrum Disorder and Cognitive Profile in Children with Dravet Syndrome: Delineation of a Specific Phenotype». *Epilepsia Open* 4 (1): 40-53. <https://doi.org/10.1002/epi4.12281>.

Picot, Marie-Christine, Michel Baldy-Moulinier, Jean-Pierre Daurès, Pierre Dujols, y Arielle Crespel. 2008. «The Prevalence of Epilepsy and Pharmacoresistant Epilepsy in Adults: A Population-Based Study in a Western European Country». *Epilepsia* 49 (7): 1230-38. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x>.

PROCAPS. 2023. «FICHA TÉCNICA PROCAPS NEVIOT Cannabidiol 100 mg/mL. DIGEMID. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11460_FT_V01.pdf.

SEN. 2025. «Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. ACTUALIZACIÓN 2025». UFV (Universidad Francisco de Vitoria). <https://www.sen.es/profesionales/guias-y-protocolos/3786-manual-de-practica-clinica-en-epilepsia-actualizacion-2025>.

Shmuely, Sharon, Sanjay M. Sisodiya, W. Boudewijn Gunning, Josemir W. Sander, y Roland D. Thijs. 2016. «Mortality in Dravet Syndrome: A Review». *Epilepsy & Behavior: E&B* 64 (Pt A): 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.09.007>.

SIGN. 2021. «Epilepsies in children and young people: Investigative procedures and management». <https://www.sign.ac.uk/media/1844/sign-159-epilepsy-in-children-final.pdf>.

Sillanpää, Matti, y Dieter Schmidt. 2009. «Early Seizure Frequency and Aetiology Predict Long-Term Medical Outcome in Childhood-Onset Epilepsy». *Brain: A Journal of Neurology* 132 (Pt 4): 989-98. <https://doi.org/10.1093/brain/awn357>.

Silvinato, Antônio, Idevaldo Floriano, y Wanderley Marques Bernardo. 2022. «Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Lennox-Gastaut Syndrome, Dravet Syndrome, and Tuberous Sclerosis Complex». *Revista Da Associacao Medica Brasileira (1992)* 68 (10): 1345-57. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.2022D689>.

Sullivan, Joseph, Arturo Benítez, Jeannine Roth, et al. 2024. «A Systematic Literature Review on the Global Epidemiology of Dravet Syndrome and Lennox–Gastaut Syndrome: Prevalence, Incidence, Diagnosis, and Mortality». *Epilepsia* 65 (5): 1240-63. <https://doi.org/10.1111/epi.17866>.

Takayama, Rumiko, Tateki Fujiwara, Hideo Shigematsu, Katsumi Imai, Yukitoshi Takahashi, Kazuhiro Yamakawa, y Yushi Inoue. 2014. «Long-Term Course of Dravet Syndrome: A Study from an Epilepsy Center in Japan». *Epilepsia* 55 (4): 528-38. <https://doi.org/10.1111/epi.12532>.

Talwar, Ashna, Emily Estes, Rajender Aparasu, y Doodipala Samba Reddy. 2023. «Clinical Efficacy and Safety of Cannabidiol for Pediatric Refractory Epilepsy Indications: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Experimental Neurology* 359 (enero):114238. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114238>.

Treves, Nir, Noa Mor, Karel Allegaert, Hely Bassalov, Matitahu Berkovitch, Orit E. Stolar, y Ilan Matok. 2021. «Efficacy and Safety of Medical Cannabinoids in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Scientific Reports* 11 (1): 23462. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02770-6>.

Wirrell, Elaine C., Veronica Hood, Kelly G. Knupp, Mary Anne Meskis, Rima Nabbout, Ingrid E. Scheffer, Jo Wilmshurst, y Joseph Sullivan. 2022. «International Consensus on Diagnosis and Management of Dravet Syndrome». *Epilepsia* 63 (7): 1761-77. <https://doi.org/10.1111/epi.17274>.

Wirrell, Elaine C., Linda Laux, Elizabeth Donner, Nathalie Jette, Kelly Knupp, Mary Anne Meskis, Ian Miller, Joseph Sullivan, Michelle Welborn, y Anne T. Berg. 2017. «Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel». *Pediatric Neurology* 68 (marzo):18-34.e3. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.025>.

Wu, Yvonne W., Joseph Sullivan, Sharon S. McDaniel, Miriam H. Meisler, Eileen M. Walsh, Sherian Xu Li, y Michael W. Kuzniewicz. 2015. «Incidence of Dravet Syndrome in a US Population». *Pediatrics* 136 (5): e1310-1315. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1807>.

Xia, Dujiang, Peng Zhang, Yankun Chen, Xi Liu, y Yangmei Chen. 2024. «Efficacy of Pharmacological Treatments for Dravet Syndrome: Systematic Review and Network Meta-Analysis». *Seizure - European Journal of Epilepsy* 117 (abril):90-97. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2024.02.004>.

Zuberi, Sameer M., Elaine Wirrell, Elissa Yozawitz, Jo M. Wilmshurst, Nicola Specchio, Kate Riney, Ronit Pressler, et al. 2022. «ILAE Classification and Definition of Epilepsy Syndromes with Onset in Neonates and Infants: Position Statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions». *Epilepsia* 63 (6): 1349-97. <https://doi.org/10.1111/epi.17239>.

VIII. ANEXO

ANEXO N.º 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir cannabidiol debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes pediátricos con convulsiones asociadas con el síndrome de Dravet resistente a la terapia antiepiléptica
Grupo etario	Desde los 2 años hasta los 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de síndrome de Dravet con confirmación de criterios clínicos y/o por la presencia de mutación en el gen SCN1A. - Resistencia a terapia antiepiléptica según los criterios de ILAE 2009: Fracaso al uso de dos fármacos antiepilépticos[¶], en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis (ILAE 2009). - Transaminasas (ALT y AST) no mayores al triple del límite superior normal o bilirrubina sérica no mayores al doble del límite superior normal.
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento utilizando el Anexo N.º 7	Se debe enviar un informe posterior a los 6 meses y al término de la administración adjuntando la siguiente información: <ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento de la frecuencia de crisis convulsivas basales, a los 3 meses y a los 6 meses de iniciado el tratamiento con cannabidiol. - Transaminasas y bilirrubina sérica a 3 meses de iniciado el tratamiento con cannabidiol y posterior seguimiento cada 6 meses. Los profesionales que brindan servicios de salud al paciente deben identificar, notificar y registrar en la historia clínica todas las sospechas de reacciones adversas al medicamento, de presentarse, a fin de que el Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la IPRESS pueda realizar la evaluación de causalidad correspondiente [†] , en concordancia con lo establecido en el apartado "Seguridad del producto farmacéutico" del Anexo N.º 7.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Reacciones de hipersensibilidad. - Transaminasas superiores al triple del límite superior normal. - Bilirrubina sérica superior al doble del límite superior normal. - Reacciones adversas serias. - Falta de respuesta al tratamiento a los 6 meses de iniciado el tratamiento con cannabidiol.

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de neurología o neurología pediátrica.

¶ Los fármacos antiepilépticos disponibles en EsSalud son: clobazam, levetiracetam, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital y/o topiramato.

† Según lo establecido en la Directiva N.º 006-GG-ESSALUD-2026 "Disposiciones para regular el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia en el Seguro Social de Salud - ESSALUD" aprobada por Resolución de Gerencia General N.º 556-GG-ESSALUD-2026.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Fecha de búsqueda: 31 de marzo de 2026		Resultado
#1	(Epilepsy[Mesh] OR Epileps*[tiab] OR Seizure*[tiab] OR Aura*[tiab] OR Dravet[tiab] OR Convulsion*[tiab] OR Nodding[tiab] OR Landau-Kleffner[tiab] OR Lennox-Gastaut[tiab]) AND (Cannabidiol[Mesh] OR Cannabi*[tiab] OR CBD[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Control* Trial*[tiab] OR "Randomized Trial"[tiab:-3] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	316

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 31 de marzo de 2026		Resultado
#1	MH Epilepsy	280
#2	Epileps*:ti,ab,kw	9642
#3	Seizure*:ti,ab,kw	11322
#4	Aura*:ti,ab,kw	3254
#5	Dravet:ti,ab,kw	205
#6	Convulsion*:ti,ab,kw	1594
#7	Nodding:ti,ab,kw	76
#8	Landau-Kleffner:ti,ab,kw	10
#9	Lennox-Gastaut:ti,ab,kw	350
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	20180
#11	MH Cannabidiol	27
#12	Cannabi*:ti,ab,kw	5585
#13	CBD:ti,ab,kw	1956
#14	#11 OR #12 OR #13	6185
#15	#10 AND #14	310

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Fecha de búsqueda: 31 de marzo de 2026		Resultado
#1	((mh:(epilepsy) OR (epileps*) OR (seizure*) OR (convulsão) OR (aura*) OR (dravet) OR (convulsion*) OR (nodding) OR (landau-kleffner) OR (lennox-gastaut)) AND (mh:(cannabidiol) OR (cannabi*) OR (cbd))) AND ((pt:(systematic review) OR (systematic review) OR (revisión sistemática) OR (revisão sistemática) pt:(meta-analysis) OR (meta-analys*) OR (meta-analis*) OR (metaanalysis) OR (metaanális*) OR (metanalysis) OR (metanális*) OR ((medline) AND (cochrane)) OR pt:(guideline) OR pt:(practice guideline) OR ti:(guideline*) OR ti:(guia) OR ti:(guide line*) OR (consens*) OR ti:(recommendation*) OR ti:(recomendacion*) OR ti:(recomendaç*) OR pt:(clinical trial) OR ti:(random*) OR ti:(aleatori*) OR (controlled trial*) OR (ensayo controlado) OR (ensaio controlado) OR (control trial*) OR mh:(technology assessment, biomedical) OR (technology assessment) OR (evaluación de tecnología) OR (technology appraisal) OR (avaliação de tecnologia) OR (hta) OR (ets) OR (ats) OR ti:(overview))) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus"	26