

EVIDENCIA CIENTIFICA PARA EL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FITOTERAPÉUTICOS A BASE DE CANNABIS MEDICINAL

Resumen de las principales evidencias disponibles

Es ampliamente aceptado que existe evidencia de alta calidad que demuestra suficientemente los beneficios de derivados del cannabis para el tratamiento de importantes problemas de salud (1-2). Estas evidencias han sido publicadas en revistas científicas porque los estudios cumplen con altos estándares metodológicos que acreditan el rigor de la investigación, de los resultados obtenidos y también han sido aceptadas por agencias regulatorias para soportar el trámite de registros sanitarios. En este documento se presentan las evidencias más representativas a nivel de revisiones sistemáticas, meta-análisis y estudios clínicos (14 estudios científicos en total) que demuestran el beneficio de extractos de cannabis para el tratamiento de la epilepsia refractaria y otros síndromes epilépticos que pueden ser utilizadas como fuente de evidencia secundaria para soportar el registro de productos fitoterapéuticos a base de cannabis fabricados por la industria colombiana con los mismos activos y con iguales o muy semejantes especificaciones.

Estos estudios sugieren que los extractos de la planta con contenidos específicos de cannabidiol (CBD), proporcionan una alternativa terapéutica promisorio para el tratamiento de trastornos convulsivos toda vez que se ha demostrado que pueden contribuir a la reducción en el número y frecuencia de las convulsiones, estos beneficios se han descrito ampliamente con el propósito de clarificar el papel real de los cannabinoides para la epilepsia resistente al tratamiento (3-4). Así mismo, es importante considerar que los efectos de estos productos dependen fundamentalmente de la pureza, preparación y concentración del CBD y otros cannabinoides que conforman el extracto (5).

A continuación, se presentan las generalidades y síntesis de los estudios clínicos en las categorías de productos farmacéuticos a partir de CBD aislado y productos farmacéuticos a partir de extractos diluidos de cannabis conocidos como fitoterapéuticos o fitomedicamentos.

1. Productos farmacéuticos a partir de CBD aislado.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la FDA han aprobado el registro de productos farmacéuticos fabricados a base de CBD aislado. Estas preparaciones farmacéuticas han demostrado resultados positivos en estudios clínicos fase 3 para el tratamiento de trastornos convulsivos de difícil manejo como síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut (6-7)

Hasta la fecha, se cuenta con revisiones sistemáticas y metaanálisis que dan soporte a la efectividad de este tipo de productos en pacientes en edad infantil y juvenil para el tratamiento de epilepsia severa, resistente al tratamiento. Como resultado de estas intervenciones con CBD administrado por vía oral se ha observado reducción significativa en cuanto al número y frecuencia de las convulsiones (8).

Un caso concreto es el estudio prospectivo publicado en el año 2018 por Szaflarski y colaboradores, en el que participaron más de 600 pacientes en tratamiento de epilepsia refractaria con dosis diaria de CBD entre 25-50 mg/kg, en un tiempo de 12 semanas se observó reducción en el número de convulsiones en un 51% y la frecuencia disminuyó en un 48% (9).

Síntesis de estudios clínicos de productos a partir de CBD aislado:

Otro de los estudios clínicos más representativos en los que se demuestra la efectividad del tratamiento con cannabidiol fue realizado en el año 2016 por Devinsky y colaboradores, con un número de 214 pacientes en el rango de edad de 1-30 años, quienes se encontraban en tratamiento continuo con fármacos antiepilépticos. Los pacientes recibieron una dosis máxima entre 25-50 mg/kg/d de CBD y como resultado se observó disminución en la frecuencia de las convulsiones durante 12 semanas de tratamiento (10).

En el año 2017 Devinsky, el mismo autor principal del estudio anteriormente mencionado reportó los resultados de un estudio doble ciego controlado con placebo, en el que

participaron 120 niños y adultos jóvenes con síndrome de Dravet, quienes fueron asignados aleatoriamente para recibir una dosis de 20 mg/kg/d de CBD, en adición a su tratamiento antiepiléptico estándar (3 fármacos en promedio). Los autores reportaron la disminución en la frecuencia promedio de los eventos convulsivos de 12.4 a 5.9 por mes, en comparación con la disminución de 14.9 a 14.1 presentada en el grupo placebo. De esta manera, se demuestra la efectividad del tratamiento con CBD al considerar que en el grupo placebo todos los pacientes presentaron convulsiones (11).

2. Productos farmacéuticos a partir de extractos diluidos de cannabis.

Existen estudios clínicos que proporcionan evidencia en cuanto a los beneficios terapéuticos de extractos diluidos de cannabis para el tratamiento de diversos trastornos convulsivos, estos resultados rigurosos desde el punto de vista científico indican que los productos farmacéuticos que contienen extractos de cannabis dominantes en CBD son efectivos y bien tolerados en el tratamiento de múltiples formas de epilepsia refractaria (12-13). Los extractos con estas características se comercializan en muchos países alrededor del mundo para el tratamiento de diversas formas de epilepsia refractaria y los hallazgos a nivel clínico permiten determinar su eficacia y seguridad tanto en niños como en adultos puesto que no hay datos que puedan indicar especificidad en los síndromes epilépticos de acuerdo con la edad (14).

En una revisión sistemática publicada en el año 2018 por Elliott y colaboradores, en la que se incluyen más de 20 estudios sobre el tratamiento de epilepsia en niños utilizando productos con extractos de cannabis, se evidencia reducción y alivio de los trastornos convulsivos en población infantil con epilepsia resistente al tratamiento (15).

Síntesis de los estudios clínicos de extractos diluidos de cannabis:

En el año 2016, en un estudio multicéntrico publicado por Tzadok y colaboradores, se describe la experiencia de tratamiento en Israel con extracto de cannabis para niños y adolescentes diagnosticados con epilepsia intratable. En este estudio de cohorte, participaron 74 pacientes en un rango de edad entre 1 - 18 años, a quienes se les suministró

extracto de cannabis CBD dominante en proporción 20:1, en un rango de dosis entre 1-20 mg/Kg/d y durante un tiempo de tratamiento de tres meses (16).

Como resultado, se reportó la reducción en la frecuencia de las convulsiones por más del 66% de los participantes, lo cual representa un marcado efecto positivo como resultado del tratamiento y adicionalmente se observó mejoría en cuanto al comportamiento, estado de alerta, lenguaje, comunicación y habilidades motoras por parte de los pacientes participantes en el estudio (16).

Una de las evidencias más representativas con relación al tratamiento con extractos diluidos de cannabis fue publicada en el año 2018, por Hausman-Kedem y colaboradores, se trata de un estudio observacional con el objetivo de evaluar la eficacia de extractos de cannabis en el tratamiento de epilepsia refractaria. En el estudio participaron 57 pacientes en un rango de edad entre 1 - 20 años, quienes estuvieron en tratamiento con extracto de cannabis en proporción CBD:THC de 20:1 durante un tiempo de 3 meses con una dosis promedio de 11.4 mg/Kg/d (17).

El 56% de los pacientes presentó una marcada disminución en la frecuencia de las convulsiones, se presentaron reacciones adversas en el 46% de los pacientes, principalmente debido a la suspensión del tratamiento. Los resultados obtenidos sugieren la efectividad de este régimen de tratamiento con extractos diluidos de cannabis en pacientes con epilepsia refractaria (17).

De acuerdo con un meta-análisis reciente, en el que se revisaron 199 artículos científicos y que fue publicado en el año 2018 por Pamplona y colaboradores, los extractos de cannabis ricos en CBD son más potentes y tienen un mejor perfil de seguridad que los productos con CBD aislado (18). Las dosis efectivas reportadas por pacientes en tratamiento con extractos de cannabis ricos en CBD fueron en promedio de 6,1 mg/kg/d, significativamente menores en comparación con las de CBD aislado, correspondientes a un promedio de 27,1 mg/kg/d, ésta marcada diferencia se explica por el efecto “entourage” de los fitocannabinoides, terpenos y demás compuestos de la planta que actúan sinérgicamente con el CBD optimizando el efecto terapéutico (18).

CONCLUSIÓN

El tratamiento con cannabinoides constituye una alternativa segura y eficaz para los pacientes con epilepsia refractaria, síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut, considerando la severidad de estas condiciones neurológicas, los riesgos y beneficios inherentes al tratamiento, y los efectos adversos que cuando ocurren en su mayoría son leves (18). De forma complementaria, existen estudios que evalúan la calidad de vida de los pacientes en tratamiento con derivados de cannabis y se ha mostrado una mejora significativa, reduciendo no únicamente las convulsiones, sino también mejorando síntomas motores y de comportamiento (16).

3. Modelo de ficha técnica para un producto fitoterapéutico derivado de cannabis para el tratamiento de epilepsia refractaria, síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut

Con base en evidencia de alta calidad y rigor metodológico disponible, se propone un modelo de ficha técnica para productos a base de cannabis de grado farmacéutico fabricados por la industria colombiana con los mismos activos y con iguales o muy semejantes especificaciones.

PRODUCTOS FITOTERAPÉUTICOS DERIVADOS DE CANNABIS: EVIDENCIA CIENTÍFICA DE SEGURIDAD Y EFICACIA	
Tipo de producto	Fitoterapéutico
Composición	Extracto de cannabis CBD dominante 20:1 (CBD:THC)
Indicación terapéutica	Epilepsia refractaria Síndrome de Dravet Síndrome de Lennox-Gastaut
Forma farmacéutica	Solución oral
Dosis	5,0 mg/Kg/d de CBD para iniciar el tratamiento, se evalúa la respuesta y tolerabilidad del paciente hasta una dosis máxima de 20 mg/Kg/d.
Efectos adversos	Frecuentes: somnolencia, disminución del apetito, diarrea, fatiga y convulsión. Otros reportados: vómito, fiebre, alteración de la función hepática.
Precauciones y advertencias	- Iniciar tratamiento gradual. - Evitar actividades que requieran ánimo vigilante. - Puede causar elevación de las transaminasas hepáticas.

ESTUDIOS CLÍNICOS DE SOPORTE

Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. **Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial.** Lancet Neurol. 2016; 15(3):270-278.

Devinsky O, Cross JH, Wright S. **Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome.** N Engl J Med. 2017; 377(7):699-700.

Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, et al. **CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience.** Seizure. 2016; 35:41-44.

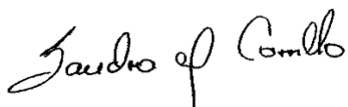
Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U. **Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents - An observational, longitudinal study.** Brain Dev. 2018; 40(7):544-551.

REFERENCIAS

1. WHO Expert Committee on Drug Dependence: **Extracts and tinctures of cannabis.** 41st Expert Committee on Drug Dependence. Geneva: World Health Organization. 2018.
2. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. **Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking.** 2018. Publications Office of the European Union, Luxembourg.
3. Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. **Cannabinoids and Epilepsy.** Neurotherapeutics. 2015; 12(4):747-68.
4. Ferreiros A, et al. **Efficacy of cannabinoids in pharmaco-resistant epilepsy: A narrative review of the literature.** Iatreia. 2020; 33 (2): 167-176.
5. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, Gil-Nagel A, Lagae L, et al. **The Cannabinoids International Experts Panel; Collaborators. Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment.** Epileptic Disord. 2020; 22(1):1-14.

6. WHO Expert Committee on Drug Dependence: **CANNABIDIOL (CBD)**. Thirty-ninth Meeting. Geneva: World Health Organization. 2017 (WHO Pre-Review Report Agenda Item 5.2).
7. Highlights of prescribing information. **Epidiolex**. Reference ID:4282447. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf.
8. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, et al. **Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis**. *Drugs*. 2018; 78(17):1791-1804.
9. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, et al. **Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results**. *Epilepsia*. 2018; 59(8):1540-1548.
10. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. **Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial**. *Lancet Neurol*. 2016; 15(3):270-278.
11. Devinsky O, Cross JH, Wright S. **Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome**. *N Engl J Med*. 2017; 377(7):699-700.
12. Gloss, D., and B. Vickrey. 2014. **Cannabinoids for epilepsy**. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3:CD009270.
13. Koppel, B. S., J. C. Brust, T. Fife, J. Bronstein, S. Youssof, G. Gronseth, and D. Gloss. **Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology**. *Neurology*. 2014; 82(17):1556–1563.
14. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, et al. **Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome**. *Epilepsy Behav*. 2015; 47:138-141.

15. Elliott J, DeJean D, Clifford T, Coyle D, Potter BK, et al. **Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review.** Epilepsia. 2019; 60(1):6-19.
16. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, et al. **CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience.** Seizure. 2016; 35:41-44.
17. Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U. **Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents - An observational, longitudinal study.** Brain Dev. 2018; 40(7):544-551.
18. Pamplona FA, da Silva LR, Coan AC. **Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis.** Front Neurol. 2018; 9: 759.



Dr. Sandra Carrillo
Presidente Asomedccam



Rodrigo Arcila Gómez
Presidente Ejecutivo Asocollcanna