

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-189/V1/24102020

Informe de Posicionamiento Terapéutico de fenfluramina (Fintepla®) para el tratamiento de las crisis convulsivas asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut

Fecha de publicación: 24 de octubre de 2023

Introducción

El Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) es una enfermedad minoritaria considerada una de las formas más graves de encefalopatía epiléptica de inicio en la infancia con un pobre pronóstico y comorbilidades asociadas. Esta encefalopatía se caracteriza principalmente por presentar una alta frecuencia de crisis epilépticas de múltiples tipos, resistencia al tratamiento (fármacos antiepilépticos [FAE]), retraso cognitivo y un trazado electroencefalográfico característico ¹.

El SLG aparece por primera vez en la infancia (entre los 3 y 5 años) y puede llegar a la edad adulta. En lo que respecta a la etiología, el SLG no se ha asociado a una causa única; en un 60% de los casos se ha relacionado con una condición neurológica preexistente, como malformaciones del desarrollo cortical, tumores, síndromes neurocutáneos, encefalopatías hipóxico-isquémicas, meningitis o traumatismos craneales y, ocasionalmente, con alteraciones genéticas ^{2,3}.

No existen datos precisos sobre la epidemiología del SLG en España. La prevalencia del SLG en Europa y Norteamérica oscila entre 10 - 50 casos por cada 100.000 habitantes, lo que se traduce en una prevalencia entre el 1 y el 10% de las epilepsias infantiles y entre el 1 y el 2% del total de pacientes con epilepsia. La incidencia global anual es de 1 por cada 100.000 nacimientos y se presenta con mayor proporción en varones ^{4,5}.

En los pacientes con SLG existe retraso cognitivo significativo que se hace evidente a partir del segundo año en adelante, así como trastornos neuropsicológicos tales como déficit de atención, trastorno de hiperactividad y comportamiento agresivo. Las alteraciones neuropsicológicas afectan a la mayoría de los pacientes en los primeros 5 años después del inicio de la primera crisis y al menos en el 50% de los casos es considerado grave; conllevando con frecuencia dependencia en la edad adulta ⁶.

Las crisis más características en el SLG son las crisis tónicas axiales, sobre todo durante el sueño, las crisis atónicas o drop attacks, con caídas repentinas de la cabeza, el tronco o todo el cuerpo, y las ausencias atípicas, que pueden evolucionar a un estado de ausencia. Pueden también presentar crisis mioclónicas, generalizadas tónico-clónicas, focales o espasmos. Presenta un patrón electroencefalográfico interictal típico, con descargas de punta-onda lenta generalizadas. Las crisis pueden desembocar en convulsiones prolongadas y dar lugar a estado epiléptico (EE).

La tasa de mortalidad para el SLG es del 3-7%⁵, Las causas de muerte más comunes son la muerte súbita inesperada en la epilepsia (SUDEP) y el EE con ahogamiento y muerte accidental después de las crisis⁷.

El objetivo clínico es reducir la frecuencia e intensidad de las crisis, pero actualmente no existe un tratamiento eficaz disponible. La complejidad clínica debido a los múltiples tipos de crisis epilépticas, así como la resistencia a FAEs que presenta el SLG hace necesaria la polimedicación, pero incluso esta estrategia no es a menudo efectiva. Si bien algunos FAEs son efectivos para cierto tipo de crisis, pueden a su vez empeorar otras o incluso pueden llegar a provocar el EE⁴ con lo cual el tratamiento a largo plazo suele ser complejo.

Entre los FAEs usados en el tratamiento del SLG, se incluyen felbamato, valproato, lamotrigina, rufinamida, clobazam, clonazepam, levetiracetam, topiramato y zonisamida, aunque sólo lamotrigina, rufinamida, valproato, topiramato, felbamato y cannabidiol están autorizados específicamente para esta enfermedad.

Entre los tratamientos no farmacológicos se emplean la terapia con inmunoglobulinas, la dieta cetogénica o la estimulación del nervio vago (ENV) como medida paliativa⁸.

A pesar de los tratamientos existentes, la mayoría de los pacientes son farmacoresistentes, por lo que se hace necesario disponer de nuevos fármacos con mecanismos de acción alternativos para el control de la sintomatología de esta enfermedad.

En la tabla 1 del anexo se muestran las características diferenciales de fenfluramina comparada con cannabidiol, opción terapéutica en pacientes farmacoresistentes, indicado como tratamiento complementario de crisis asociadas con el SLG o el síndrome de Dravet (SD) en combinación con clobazam, para pacientes a partir de los dos años de edad.

Fenfluramina (Fintepla®)⁹

Fenfluramina hidrocloreto está indicado para el tratamiento de las crisis convulsivas asociadas al síndrome de Dravet y al síndrome de Lennox-Gastaut, como tratamiento

complementario a otros FAE para pacientes de 2 años de edad o mayores. Fue designado medicamento huérfano para el SLG el febrero de 2017 ¹⁰.

Se presenta como solución oral (2,2 mg/ml). Puede tomarse con o sin alimentos. Es compatible con la mayoría de las sondas de administración gástrica y nasogástrica de alimentación enteral. También es compatible con una dieta cetogénica.

La dosis inicial recomendada es de 0,1 mg/kg administrada dos veces al día, que puede aumentarse semanalmente según sea necesario y tolerado, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 0,35 mg/kg dos veces al día (0,7 mg/kg/día). La dosis máxima recomendada es 26 mg/día (13 mg dos veces al día, es decir, 6,0 ml dos veces al día).

Las dosis de fenfluramina están expresadas como hidrocloreuro de fenfluramina, las dosis de 0,2 y 0,8 mg/kg/día son equivalentes a 0,173 y 0,7 mg/kg/día, respectivamente, de base libre de fenfluramina.

Farmacología ⁹

Fenfluramina es un agente de liberación de serotonina y, por tanto, estimula múltiples subtipos de receptores 5-HT mediante la liberación de serotonina. Podría reducir las crisis epilépticas actuando como un agonista específico de los receptores de serotonina en el cerebro, incluyendo los receptores 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, y también por actuar en el receptor sigma-1. Se desconoce el modo preciso de acción de fenfluramina en el SLG.

Eficacia ^{11, 12, 13}

La eficacia y seguridad de fenfluramina en el tratamiento de las crisis convulsivas asociadas al SLG se evaluó en el ensayo clínico ZX008-1601 (1601). Es un estudio de fase III, multicéntrico que consta de dos partes:

- Parte 1: multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo. El objetivo principal fue evaluar la eficacia de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina en comparación con placebo como tratamiento complementario para el tratamiento de crisis con caída no controladas en niños y adultos con SLG.
- Parte 2: estudio de extensión abierto (OLE) cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad a largo plazo de fenfluramina en niños y adultos con SLG.

La parte 1 del estudio contó con un periodo basal (PB) de 4 semanas (28 días), durante el cual los pacientes debían tener un mínimo de 8 crisis convulsivas con caída tomando un

tratamiento antiepiléptico estable. Al periodo basal le siguió la aleatorización a un periodo de ajuste/escalada de la dosis (PT) de 2 semanas y un periodo de mantenimiento (PM) posterior de 12 semanas en el que la dosis de fenfluramina permanecía estable.

Tras finalizar el tratamiento, a los pacientes se les ofreció la posibilidad de entrar en la parte 2 del estudio. Los pacientes que no se incluyeron siguieron un periodo de reducción escalonada de la dosis (10% por día) durante 10 días.

La variable principal de la eficacia de la parte 1 del estudio era el cambio porcentual respecto del periodo basal en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída por 28 días durante las 14 semanas de los periodos combinados de ajuste de la dosis y mantenimiento (es decir, el periodo de tratamiento) en el grupo de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina comparado con el grupo de placebo. Las crisis convulsivas con caída incluyeron: crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, tónico-clónicas generalizadas secundarias, tónicas, atónicas o tónico-atónicas confirmadas por el Epilepsy Study Consortium (ESC).

Las variables secundarias clave del estudio fueron: el porcentaje de cambio en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída por 28 días durante las 14 semanas combinadas de los periodos de PT+PM, en el grupo que recibió 0,2 mg/kg/día de fenfluramina en comparación con el grupo que recibió placebo; la proporción de pacientes que lograron una reducción igual o superior al 50% en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída por 28 días en los grupos que recibieron 0,7 y 0,2 mg/kg/día de fenfluramina en comparación con el grupo que recibió placebo; y la proporción de pacientes que experimentaron una mejora, medida como mejora mínima, considerable o muy grande, en la Impresión global del clínico: Mejora (CGI-I), evaluada por el investigador principal en los grupos que recibieron 0,7 y 0,2 mg/kg/día de fenfluramina en comparación con el grupo que recibió placebo.

Los principales criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Varones o mujeres de 2 a 35 años que no estén embarazadas ni en periodo de lactancia.
- Los sujetos deben tener un diagnóstico de SLG, con crisis convulsivas (incluyendo tónicas y/o atónicas) acompañadas de pérdida de tono muscular, que no estén controladas completamente con los tratamientos antiepilépticos que estén recibiendo.
- Inicio de las crisis a los 11 años de edad o antes.
- Discapacidad intelectual.
- Debe estar recibiendo al menos un FAE concomitante y hasta 4 tratamientos antiepilépticos concomitantes.

Los principales criterios de exclusión fueron los siguientes:

- La etiología de las crisis epilépticas del sujeto es una enfermedad neurológica degenerativa.
- Haber tenido crisis epilépticas hemiclónicas anteriores durante el primer año de vida.
- Padecer solo crisis epilépticas acompañadas de pérdida de tono muscular en brotes/clusters, en los que las crisis epilépticas individuales no pueden contabilizarse de forma fiable.
- Padecer hipertensión arterial pulmonar.
- Padecer antecedentes actuales o pasados de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, como valvulopatía cardíaca, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Durante 4 semanas se determinó la frecuencia basal de crisis en los participantes (periodo basal, PB). Durante este periodo, los pacientes debían haber experimentado un mínimo de ocho crisis convulsivas con caída y estar recibiendo un tratamiento antiepiléptico estable. A continuación del PB, los participantes fueron aleatorizados en un esquema 1:1:1 a recibir, fenfluramina 0,2 mg/kg/día (N = 89), 0,7 mg/kg/día (N = 87) o placebo (N=87), divididas en dos dosis diarias (BID). Durante las primeras 2 semanas (período de titulación, PT), a los pacientes del grupo de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina se les ajustó a la dosis objetivo, mientras que los pacientes de los otros 2 grupos de tratamiento comenzaron con su dosis objetivo. Los pacientes permanecieron en su dosis asignada durante 12 semanas (período de mantenimiento, PM). No se permitieron cambios en los FAE concomitantes, en la dieta cetogénica, ni la estimulación del nervio vago durante el estudio. Al final del PM, los pacientes elegibles podían continuar en el periodo 2 del estudio (OLE) o interrumpir el tratamiento.

En cuanto a los datos demográficos de la población del estudio y las características de la enfermedad, la edad media (DE) fue de 13,7 (7,59) años, y la mayoría (71,1%) de los participantes eran menores de 18 años; el 55,5% eran hombres. En el grupo que recibió fenfluramina a una dosis de 0,7 mg/kg/día, hubo un ligero aumento en el porcentaje de participantes masculinos (62%) en comparación con los grupos que recibieron 0,2 mg/kg/día y placebo (52% y 53%, respectivamente). La mayoría de los participantes eran de raza blanca (79%). En todos los grupos de tratamiento se estratificó según el peso corporal (<37,5 kg; ≥37,5 kg). La media (DE) de crisis convulsivas con caída por 28 días durante el PB fue de 164 (310), 223 (435) y 195 (308) para los grupos de placebo, 0,2 y 0,7 mg/kg/día, respectivamente, siendo las crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, tónicas y atónicas las más comunes. La

mediana (rango) de FAE previamente utilizados fue de 7 (1 a 20); los más frecuentes fueron levetiracetam (67%), valproato (57%), topiramato (57%), clobazam (47%) y rufinamida (44%). Al inicio del estudio, la mayoría de los participantes (89%) estaban recibiendo entre 2 y 4 FAE concomitantes, con una mediana (rango) de 3 (1 a 5). Los FAE concomitantes más utilizados ($\geq 25\%$ de los participantes en total) fueron valproato (56%), clobazam (45%), lamotrigina (33%) y levetiracetam (23%).

En términos generales, las características demográficas y de la enfermedad se distribuyeron de manera equilibrada entre los grupos. No obstante, se identificaron desequilibrios en cuanto a la frecuencia de crisis convulsivas con caída, cuya mediana (rango) fue de 83 [7-1803], 85 [4-2943] y 53 [2-1761] en los grupos que recibieron fenfluramina a dosis de 0,7 mg/kg/día, 0,2 mg/kg/día y placebo, respectivamente. También se observó una diferencia en cuanto al género, siendo el 62% de hombres en el grupo que recibió 0,7 mg/kg/día, y el 52% y 53% en los grupos que recibieron 0,2 mg/kg/día y placebo, respectivamente.

Del total de participantes aleatorizados, 242 (93,2%) completaron la primera parte del estudio. De ellos 240 ingresaron en el estudio de extensión. A 7 pacientes que interrumpieron la primera parte del estudio se les permitió ingresar en la segunda parte.

Resultados (n=263)

En la parte 1 del estudio, se observó que la mediana del cambio porcentual en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída por 28 días fue significativamente mayor en el grupo que recibió 0,7 mg/kg/día de fenfluramina que, en el grupo de placebo, con reducciones del 26,5% y 7,6%, respectivamente ($p=0,0013$). La reducción en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída se observó ya en las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento con fenfluramina y se mantuvo constante durante el periodo de tratamiento de 14 semanas. La variable principal del estudio se alcanzó, ya que los pacientes del grupo de 0,7 mg/kg/día mostraron una estimación de la mediana de la diferencia en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída de -19,9 (IC95%: -31,0 a -8,7; $p=0,0013$) puntos porcentuales desde el inicio en comparación con el grupo de placebo. Véase la tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia de las crisis convulsivas con caída: PB y PT+PM

Frecuencia de las crisis convulsivas con caída	Placebo (N=87)	Fenfluramina 0,2 mg/kg/día (N=89)	Fenfluramina 0,7 mg/kg/día (N=87)
Periodo basal (PB)			
Media (SD) por 28 días	164,37 (309,801)	223,00 (435,498)	194,99 (308,894)
Mediana	53,0	85,0	83,0
Min; Max	2,0 ; 1761,0	4,1 ; 2943,0	6,5 ; 1803,0
Periodo titulación-Periodo de Mantenimiento (PT+PM)			
Media (SD) por 28 días	145,20 (263,158)	247,30 (608,984)	162,60 (285,294)
Mediana	46,85	61,82	54,57
Min; Max	0,0 ; 1683,8	0,0 ; 5110,9	0,3 ; 1562,0
Cambio porcentual desde Periodo basal (PB)			
Media (SD) por 28 días	4,57 (85,948)	33,69 (363,836)	-21,11 (59,610)
Mediana	-7,59	-14,16	-26,49
Min; Max	-100,0 ; 557,1	-100,0 ; 3307,3	-925,2 ; 402,1
Modelo no paramétrico (ANCOVA)			
p-valor comparado con placebo	-	0,0939	0,0013
Estimación para la mediana de la diferencia comparado con el placebo			
Estimación (DE) [Hodges-Lehmann]	-	-10,50 (7,391)	- 19,88 (5,684)
IC95%	-	-24,99 ; 3,99	-31,02 ; -8,74

Respecto a las principales variables secundarias clave, se observó que el porcentaje de pacientes que experimentaron una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída desde el inicio fue del 25,3% y 10,3% para los grupos de 0,7 mg/kg/día y placebo, respectivamente, lo que representa una OR (IC95%) de 2,87 (1,23; 6,70); $p=0,0150$. En cuanto a la proporción de pacientes que presentaron una mejora mínima, considerable o muy grande en la escala de Impresión Global Clínica evaluada por el investigador (CGI-I), se observó que fue del 48,8% para el grupo que recibió 0,7 mg/kg/día y del 33,8% para el grupo que recibió placebo. La diferencia entre estos grupos no alcanzó significación estadística, con un valor de $p=0,0567$. La estimación para la mediana de la diferencia en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída entre el grupo de 0,2 mg/kg/día y placebo, que fue de -10,5 (IC95%: -24,99 a 3,99) puntos porcentuales desde el inicio, no alcanzó significación estadística. Para más detalles, se puede consultar la tabla 2 con los resultados de todas las variables secundarias clave.

Tabla 2. Resultados para las variables secundarias clave del estudio 1601

Resultados para las variables secundarias clave del estudio 1601		
Variable secundaria clave #1		
Grupos comparados	Fenfluramina 0,7 mg/kg/día (N=87)	Placebo (N=87)
Proporción de pacientes que alcanzaron una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída desde el inicio hasta el PT+PM	25,3%	10,3%
Odds Ratio (IC95%)	2,87 (1,23; 6,70)	
P-valor	0,0150 (regresión logística)	
Variable secundaria clave #2		
Grupos comparados	Fenfluramina 0,7 mg/kg/día (N=87)	Placebo (N=87)
Proporción de pacientes que lograban una mejoría en la escala de Impresión Global Clínica evaluada por el investigador (CGI-I) en la visita 12	48,8%	33,8%
P-valor	0,0567 (Cochran-Mantel-Haenszel)	
Variable secundaria clave #3		

Grupos comparados	Fenfluramina 0,2 mg/kg/día (N=89)	Placebo (N=87)
Mediana del cambio porcentual respecto del periodo basal en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída por 28 días durante las 14 semanas de los periodos combinados PT+PM	-14,16%	
Estimación del cambio porcentual desde el PB en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída por 28 días	-10,50%	
IC95%	(-24,99 ; 3,99)	
Variable secundaria clave #4		
Grupos comparados	Fenfluramina 0,2 mg/kg/día (N=89)	Placebo (N=87)
Proporción de pacientes que alcanzaron una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída desde el inicio hasta el PT+PM	28,1%	10,3%
Variable secundaria clave #5		
Grupos comparados	Fenfluramina 0,2 mg/kg/día (N=89)	Placebo (N=87)
Proporción de pacientes que lograban una mejoría en la escala de Impresión Global Clínica evaluada por el investigador (CGI-I) en la visita 12	44,7%	33,8%

Para controlar la tasa de error tipo 1 en las comparaciones entre los grupos de fenfluramina y placebo, se utilizó una estrategia de gatekeeper en serie en el análisis de eficacia. La prueba jerárquica comenzó con la comparación del grupo de fenfluramina 0,7 mg/kg/día con placebo para la variable principal y las dos primeras variables secundarias clave, en ese orden. Posteriormente, se comparó el grupo de fenfluramina 0,2 mg/kg/día con placebo para las tres variables secundarias claves restantes, en ese mismo orden. Una vez que se obtuvo un valor de $p > 0,05$ para la comparación estadística entre los grupos de tratamiento especificados para una variable de eficacia, la prueba de hipótesis formal de las variables restantes se detuvo.

En cuanto al tipo de crisis, las crisis convulsivas tónico-clónicas mostraron la mayor mediana de cambio porcentual respecto al inicio en el grupo de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina en comparación con el grupo de placebo (-45,7% con 0,7 mg/kg/día de fenfluramina [n = 38] frente a 3,7% con placebo [n = 38]).

Estudios de apoyo - parte 2 del estudio 1601

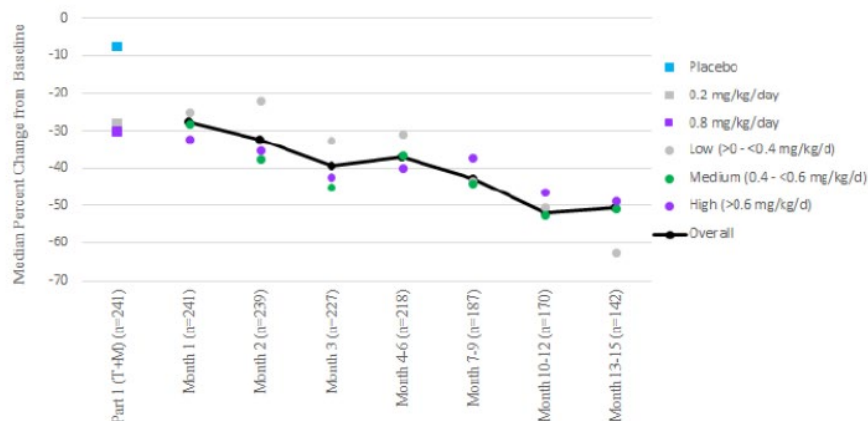
La parte 2 del estudio 1601 fue diseñado para evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo (objetivo principal) y la eficacia (objetivo secundario) de fenfluramina durante 1 año en los sujetos que completaron con éxito la parte 1 del estudio. Durante la parte 2, se utilizó un diseño de tratamiento abierto (OLE), en el que los pacientes que completaron la parte 1 y seguían siendo elegibles, recibieron inicialmente fenfluramina 0,2 mg/kg/día durante un mes para evaluar su eficacia. Posteriormente, el investigador a cargo del tratamiento ajustó la dosis de fenfluramina para cada paciente en función de su eficacia, seguridad y tolerabilidad. Las dosis administradas oscilaron entre 0,2 mg/kg/día y 0,7 mg/kg/día.

En la fecha de corte de los datos, habían completado al menos 6 meses del estudio 195 pacientes (78,9%), mientras que 150 (60,7%) habían completado al menos 1 año.

El número de pacientes que se iniciaron la parte 2 del estudio fue de 247, recibieron fenfluramina durante una mediana de 364 días (intervalo: 19 a 542 días). De ellos, 142 habían finalizado el estudio, 19 seguían participando y 85 se habían retirado. La falta de eficacia fue el motivo más frecuente de interrupción de la participación (55 [22,3%]), seguido por los EA (13 [5,3%]) y la retirada por parte del sujeto (13 [5,3%]).

Durante todo el periodo OLE, la mediana del porcentaje de reducción desde el PB en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída fue del 28,6% ($p < 0,0001$). La mediana del porcentaje de reducción desde el mes 2 hasta el fin del estudio fue del 30,5% ($p < 0,0001$). Se observaron mayores medianas de reducción con dosis medias diarias $\geq 0,6$ mg/kg/día. Ver la figura 1 para más detalles.

Figura 1. Mediana del porcentaje de reducción desde el PB en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída durante todo el periodo OLE.



Se observó que los cambios porcentuales medios en la frecuencia de las crisis fueron similares para los participantes que se asignaron aleatoriamente a los grupos de placebo, 0,2 mg/kg/día y 0,7 mg/kg/día durante el periodo 1. Estos cambios fueron de -28,0%, -25,9% y -30,0%, respectivamente.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Una limitación importante de la parte 1 del estudio 1601 es su duración relativamente corta. Sin embargo, se están llevando a cabo estudios OLE que proporcionarán información a largo plazo sobre la seguridad y eficacia del tratamiento con fenfluramina para el SLG. Además, se debe tener en cuenta que los pacientes mayores de 18 años estaban subrepresentados en el estudio (32%).

Es importante destacar que el diseño de la parte 1 del estudio 1601 está alineado con las recomendaciones de la guía de la EMA sobre investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la epilepsia ¹⁴. Aproximadamente la mitad de los participantes (46,4%) eran europeos, lo que proporciona una buena representación y una buena validez externa para la población de la UE.

En cuanto a los criterios de inclusión, todos los sujetos debían haber tenido al menos 8 crisis con caída en las 4 semanas inmediatamente anteriores a la selección (mínimo de 4 crisis en las primeras 2 semanas y 4 en las últimas 2 semanas antes de la selección). Además, debían haber tenido al menos 8 crisis de con caída durante el PB de 4 semanas (con un mínimo de 2 crisis con caída por semana). Es importante destacar que estos criterios incluyeron solo a sujetos con crisis frecuentes y regulares, y excluyeron a aquellos con crisis intermitentes

infrecuentes. Esto permitió una medición precisa de los cambios en la frecuencia de las crisis desde el inicio del estudio.

Evaluaciones por otros organismos

El G-BA de Alemania, considera los resultados disponibles como relevantes para los pacientes.

El G-BA clasifica el alcance del beneficio adicional de la fenfluramina para el tratamiento según los criterios de valoración de personas a partir de 2 años con convulsiones relacionadas con el SLG ¹⁵.

Seguridad ^{9, 11, 12, 13}

Los datos de seguridad del tratamiento con fenfluramina en pacientes con SLG provienen de los siguientes estudios:

- Parte 1 del estudio 1601 (n=263): estudio doble ciego, con 16 semanas de tratamiento, y un seguimiento adicional de hasta 24 meses para detectar posibles eventos cardíacos.
- Parte 2 del estudio 1601 (n=247): este estudio abierto se centró en evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo del tratamiento con fenfluramina en pacientes con SLG. Su duración fue de 1 año, seguido de un seguimiento adicional de hasta 24 meses para detectar posibles eventos cardíacos.
- Estudio 1900 (n=263): en este estudio abierto se evaluó la seguridad y tolerabilidad a largo plazo del tratamiento con fenfluramina en pacientes con SLG. Su duración fue de 3 años y sus participantes fueron aquellos que completaron la parte 2 del estudio 1601.

La dosis máxima de fenfluramina estudiada en pacientes con SLG es 26 mg/día, que es la misma dosis estudiada y autorizada para el tratamiento del síndrome de Dravet.

Un total de 262 pacientes han recibido al menos una dosis de fenfluramina, de los cuales 219 han sido tratados durante al menos 6 meses y 172 durante al menos un año. La exposición media de los pacientes de entre 2 y <18 años fue de 451 días, mientras que para los pacientes mayores de 18 años fue de 462 días. En la mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento con fenfluramina durante 12 meses o más, la dosis media se situó en el rango de 0,4 a <0,6 mg/kg/día.

Durante la Parte 1 del Estudio 1601, se observaron EA relacionados con el tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) en el 39,1% del grupo de placebo, el 34,8% del grupo de 0,2 mg/kg/día y el 55,2% del grupo de 0,7 mg/kg/día. En cuanto a los TEAE graves relacionados con el tratamiento, se notificaron en el 1% del grupo de placebo y en el 0% y 1% de los grupos de 0,2 y 0,7 mg/kg/día, respectivamente. No hubo interrupciones del tratamiento debido a EA en el grupo de placebo, mientras que en los grupos de 0,2 y 0,7 mg/kg/día se registraron interrupciones en el 4,5% y 5,7% de los pacientes, respectivamente. En el grupo de 0,7 mg/kg/día, se notificó una muerte (SUDEP) que no fue relacionada por el investigador con el tratamiento.

Los TEAE más frecuentes notificados en los grupos que recibieron fenfluramina fueron disminución del apetito (35,6%), fatiga (18,4%), somnolencia (17,2%), diarrea (12,6%), estreñimiento (9,2%), vómitos (8%), disminución del peso corporal (8%), infecciones del tracto respiratorio superior (6,9%) y letargo (5,7%). La disminución del apetito fue el único EA reportado con una diferencia de más del 10% en comparación con los distintos grupos: 11,5%, 20,2% y 35,6% para placebo, 0,2 y 0,7 mg/kg/día, respectivamente. Aproximadamente el 8,0% de los pacientes tratados con fenfluramina experimentaron una reducción del peso $\geq 7\%$ respecto a su peso basal, en comparación con el 2% de los pacientes que recibieron placebo. La reducción del apetito y del peso parecen estar relacionadas con la dosis. La mayoría de los pacientes volvieron a aumentar de peso con el tiempo durante el tratamiento con fenfluramina.

Teniendo en cuenta a los participantes que recibieron al menos una dosis en la parte 1 o 2 del estudio 1601 o que participaron en el estudio 1900, el 60,3% notificó al menos un TEAE, de los cuales el 5% fueron graves. Entre los TEAE más comunes notificados en $\geq 10\%$ de los sujetos en general se encontraron la disminución del apetito, somnolencia, convulsiones, nasofaringitis, pirexia, fatiga, diarrea, vómitos, infección del tracto respiratorio superior, estreñimiento y cambios en la presentación de las crisis. Hubo una muerte de un participante en la parte 2 del estudio 1601, pero el investigador no la relacionó con el tratamiento.

En cuanto a los EA de especial interés, se notificó un incremento de prolactina en el 1,1% del grupo placebo y el 3,4% del grupo 0,7 mg/kg/día durante la parte 1 del estudio 1601, aunque solo un caso fue considerado por el investigador como un EA relacionado con el tratamiento. También se notificaron cambios en la presentación de las crisis (3,8%), estado epiléptico (3,8%), neumonía (3,1%), neumonía por aspiración (3,1%), y convulsiones (1,5%).

Durante el desarrollo clínico de la fenfluramina se realizaron evaluaciones de seguridad ecocardiográficas para detectar regurgitación valvular. Ningún paciente experimentó

valvulopatía ni hipertensión arterial pulmonar en los estudios controlados con placebo, o durante los estudios OLE con una exposición de hasta 3 años.

En el estudio a doble ciego, se observó regurgitación marginal de la válvula mitral en el 14,8% de los pacientes del grupo de 0,2 mg/kg/día de fenfluramina (n = 13/89), el 17,6% del grupo de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina (n = 15/87) y el 22,1% del grupo de placebo (n = 19/87). Además, se registró regurgitación mitral leve en el 1,1 % de los pacientes del grupo de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina (n = 1/87). En cuanto a la regurgitación aórtica marginal, se observó en el 5,6% de los pacientes del grupo de 0,2 mg/kg/día de fenfluramina (n = 5/89) y el 2,3% del grupo de placebo (n = 2/87).

Se registró un caso de regurgitación leve de la válvula aórtica en un paciente de 11 años de edad del grupo de 0,2 mg/kg/día de fenfluramina, pero no se observaron anomalías de la morfología valvular y, tras una evaluación diagnóstica mediante ecocardiografía transesofágica, el hallazgo se clasificó como ausente.

Es importante señalar que la regurgitación mitral marginal y leve y la regurgitación aórtica marginal son hallazgos no patológicos según las Directrices de 2015 de ESC y ERS. Cuando se observó regurgitación mitral o aórtica marginal, los resultados fueron a menudo transitorios.

Valoración del beneficio clínico

Los resultados de la parte 1 del estudio 1601 muestran que, al final del periodo combinado PT+PM (14 semanas), la frecuencia de crisis convulsivas con caída por 28 días se redujo en un 26,5% en el grupo de 0,7 mg/kg/día de fenfluramina, un 14,2% en el grupo de 0,2 mg/kg/día de fenfluramina y un 7,6% en el grupo de placebo, en comparación con el periodo basal.

La variable principal de eficacia se cumplió en el estudio, ya que los pacientes que recibieron 0,7 mg/kg/día de fenfluramina lograron una reducción de -19,9 puntos porcentuales (IC95%: -31,0 a -8,7 puntos porcentuales; P = 0,001) en la estimación de la diferencia de la mediana en las crisis con caída desde el inicio en comparación con el placebo.

Además, un mayor número de pacientes en el grupo de 0,7 mg/kg/día lograron una respuesta $\geq 50\%$ (22 de 87 [25%]; P = 0,02) en comparación con el grupo de placebo (9 de 87 [10%]).

Discusión

El SLG es una encefalopatía epiléptica grave y farmacorresistente, el control de las crisis (su frecuencia, intensidad y duración) es uno de los objetivos fundamentales del tratamiento, aunque con los FAEs actuales no se consigue la remisión total de las crisis ^{16, 17}.

Fenfluramina ha sido autorizada para el tratamiento de las crisis epilépticas asociadas a SLG como un tratamiento complementario a otros FAE en pacientes mayores de dos años. Esta autorización se basa en la demostración de su eficacia mediante la reducción de la frecuencia de las crisis convulsivas con caída por 28 días, y se respaldó con la proporción de sujetos que alcanzaron una reducción mayor o igual al 50% en la frecuencia de las crisis convulsivas con caída ^{9,11}.

En la parte 1 del estudio 1601 de fase III, el tratamiento con fenfluramina alcanzó una reducción de -19,9 puntos porcentuales en la estimación de la diferencia de la mediana en la frecuencia de crisis con caída desde el inicio frente al placebo (IC95%: -31,0 a -8,7; P = 0,001). El porcentaje de sujetos que lograron una reducción clínicamente significativa del 50% o más en la frecuencia de convulsiones con caída durante el periodo PT+PM (es decir, tasa de respondedores del 50%) fue del 25,3% en el grupo de 0,7 mg/kg/día, en comparación con el 10,3% del grupo placebo (p = 0,0150). La Evaluación Global de Impresión - Mejoría Clínica (CGI-I) solo mostró una tendencia de apoyo. Esta reducción de las crisis convulsivas con caída se observó en las 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento con fenfluramina y el efecto se mantuvo uniforme durante el periodo de tratamiento de 14 semanas.

La diferencia entre el grupo de fenfluramina con dosis de 0,2 mg/kg/día y el grupo placebo no fue significativa (p = 0,0939). La dosis de 0,2 mg/kg/día no se considera eficaz.

Después de la transición a la parte 2 del estudio, todos los participantes pasaron de recibir una dosis diaria ciega en la parte 1 a ser tratados inicialmente con 0,2 mg/kg/día de fenfluramina durante un mes para evaluar su eficacia. Todos los análisis de eficacia utilizaron los valores del primer mes como referencia, lo que plantea problemas para evaluar el mantenimiento de la eficacia, ya que todos los pacientes comenzaron de nuevo con una dosis de 0,2 mg/kg/día. Para los pacientes que estaban en los brazos activos en la parte 1, esto podría haber resultado en un empeoramiento de las crisis o EA. La transición de la dosificación entre las partes del estudio, la alta tasa de discontinuación y la dosificación flexible permitida en esta segunda parte (la mayoría de los pacientes fueron tratados con dosis que oscilaban entre 0,4 y 0,6 mg/kg/día) podrían influir en las conclusiones que se pueden obtener de la parte 2.

El diseño del estudio pivotal y el comparador utilizado son considerados adecuados, ya que los pacientes mantuvieron un tratamiento farmacológico concomitante estándar y estable, y

la fenfluramina se utilizó como terapia añadida a éste. Sin embargo, habría sido deseable incluir un grupo de control adicional tratado con cannabidiol (un medicamento autorizado con la misma indicación que la fenfluramina), pero en ese momento no se encontraba autorizado. En general, la población incluida en el estudio se puede extrapolar a los pacientes en nuestro entorno, aunque los datos son limitados en pacientes adultos y no se dispone de datos en pacientes menores de dos años.

La variable principal del estudio 1601 se considera apropiada para evaluar la eficacia de un fármaco antiepiléptico y está en consonancia con la guía de la EMA para la investigación clínica de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la epilepsia. La reducción del 50% en la frecuencia de las crisis (criterio de respuesta del paciente) se considera un efecto clínicamente relevante.

Los análisis de sensibilidad de la variable principal proporcionaron principalmente resultados de apoyo cuando se realizaron utilizando la población por protocolo, excluyendo valores atípicos extremos y no imputando clusters de crisis, pero solo durante el período de mantenimiento.

Según la guía de Investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la epilepsia de la EMA, se recomienda utilizar el PM para el análisis de la variable principal. Los resultados de este análisis, teniendo en cuenta solo el PM, fueron similares a los obtenidos al considerar el PT+PM. En el grupo tratado con dosis de 0,7mg/kg/día, se observó una reducción del 27,2% en comparación con el grupo placebo (-7,3%) ($p = 0,0018$).

Durante el estudio, no se observaron aumentos significativos en ningún tipo individual de crisis, ni diferencias notables en nuevos tipos de crisis o en la incidencia de estado epiléptico, si bien en este último caso se ha apreciado un incremento de la frecuencia con el aumento de dosis. El tipo de crisis convulsivas que se redujo más en el estudio pivotal fueron las tónico-clónicas generalizadas, lo cual es clínicamente relevante ya que estas crisis están asociadas con un mayor riesgo de daño y son un factor de riesgo importante para la muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP) ^{11, 18, 19}.

Respecto al perfil de seguridad en pacientes con SLG, los EA más frecuentes durante el periodo doble ciego y el periodo OLE fueron los ya conocidos asociados con la fenfluramina, tales como pérdida de apetito, pérdida de peso, letargo, somnolencia y fatiga. No se han encontrado nuevas señales de seguridad.

Durante el período de doble ciego, se observó que la incidencia de EA que llevaron a la interrupción del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo que recibió la dosis más alta de fenfluramina (0,7 mg/kg/día). En este grupo, el 5,7% de los EA conllevaron la

interrupción del tratamiento. Por otro lado, durante la segunda parte del estudio, se encontró que el porcentaje de sujetos con EA que llevaron a la interrupción del tratamiento con fenfluramina fue mayor en el grupo que recibió la dosis más baja (> 0 a 0,4 mg/kg/día de dosis media diaria). Esto podría deberse a la reducción gradual y reinicio con la dosis de 0,2 mg/kg/día para todos los sujetos, incluyendo aquellos en los brazos activos, al final del periodo de doble ciego.

Es importante destacar que, dado que este medicamento va dirigido a población en edad de crecimiento, se ha de tener en mente que la disminución del apetito y la pérdida de peso pueden provocar una disminución o ralentización del crecimiento.

La enfermedad valvular cardíaca y la hipertensión arterial pulmonar son riesgos potenciales importantes asociados al uso de fenfluramina. Sin embargo, en los distintos estudios con una duración de hasta 2,5 años, no se ha observado ni notificado la aparición de enfermedad valvular cardíaca ni hipertensión arterial pulmonar. Se registraron únicamente 2 casos de regurgitación mitral/aórtica leve entre los 262 participantes incluidos en los estudios.

En general, se ha demostrado que fenfluramina reduce la frecuencia de las crisis convulsivas con caída en el SLG de manera significativa en comparación con el placebo.

Actualmente, existe una evidencia creciente sobre la eficacia de los distintos FAE que se utilizan en el tratamiento del SLG. Entre los FAE empleados para tratar las crisis de este síndrome se incluyen ácido valproico, lamotrigina, topiramato, rufinamida, zonisamida, clobazam, clonazepam, etosuximida, felbamato y cannabidiol ^{20, 21, 22, 23, 24, 25}.

En septiembre de 2019, se autorizó el uso de Cannabidiol (Epidyolex®) como tratamiento complementario para las crisis en pacientes con SLG a partir de los dos años de edad. En dos estudios pivotaes de fase III que evaluaron cannabidiol para el tratamiento del SLG, se observó una reducción significativa en las crisis de caída de aproximadamente el 37% (10 mg/kg/día) y el 44% (20 mg/kg/día) en comparación con la reducción del 17-22% del placebo. Entre el 35% y el 44% de los pacientes tratados con cannabidiol redujeron a la mitad sus crisis (desde aproximadamente 80 crisis en 4 semanas), en comparación con el 14-23% de los que recibieron placebo. Asimismo, se observó una reducción del 36-41% en las crisis totales con el tratamiento con cannabidiol frente al 14-18% con placebo. Si bien estos datos respaldan el uso de una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg/día de cannabidiol con opción de escalado a la dosis de 20 mg/kg/día, se debe tener en cuenta que la dosis de 10 mg/kg/día demostró un mejor perfil de seguridad (menor incidencia de elevaciones de transaminasas y EA en general) en comparación con la dosis de 20 mg/kg/día. Además, se debe tener en cuenta que los estudios han demostrado que el efecto beneficioso de cannabidiol en pacientes con SLG parece ser potenciado principalmente por el tratamiento concomitante con clobazam, y que la eficacia en pacientes sin clobazam fue menor o no detectable ²⁶.

En relación a la eficacia a largo plazo del cannabidiol, los pacientes que participaron en el estudio OLE mostraron una reducción en la frecuencia de las crisis comparables a las observadas en los estudios pivotaes, lo que apoyaría su eficacia a largo plazo.

En cuanto a la seguridad, las reacciones adversas más frecuentes incluyen somnolencia, disminución del apetito y peso, diarrea, fiebre, cansancio y vómitos. Se ha observado un aumento en los niveles de transaminasas y un mayor riesgo de hepatotoxicidad cuando se administra conjuntamente con ácido valproico. Por tanto, se recomienda la monitorización de los niveles de transaminasas y bilirrubina durante el tratamiento, y en caso de que se produzcan elevaciones, suspender o reducir la dosis hasta que se normalicen.

En cuanto a los datos disponibles, tanto para fenfluramina como para cannabidiol, parecen indicar que la eficacia se mantiene a largo plazo. Sin embargo, es importante señalar que no hay un grupo control disponible que permita extraer conclusiones robustas en este sentido.

Conclusión

El síndrome de Lennox-Gastaut es una forma grave de encefalopatía epiléptica caracterizada por crisis refractarias que se presentan entre los 3 y los 5 años de edad, lo que conlleva discapacidad intelectual y motora en la infancia con dependencia en la edad adulta.

Fenfluramina, ha sido autorizada para el tratamiento de las crisis epilépticas asociadas a síndrome de Lennox-Gastaut como un tratamiento complementario a otros fármacos antiepilépticos en pacientes mayores de dos años.

Fenfluramina es un fármaco anticrisis cuya eficacia ha sido demostrada frente a placebo en la reducción de la frecuencia de las crisis convulsivas con caída en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut que no se controlan adecuadamente con al menos un FAE, siendo la mediana del número de FAE utilizados de manera concomitante en la población del estudio pivotal de 3 fármacos.

El estudio pivotal demostró que el tipo de crisis convulsivas conocidas como tónico-clónicas generalizadas fueron las que más disminuyeron significativamente. Esto es importante desde el punto de vista clínico, ya que estas crisis están relacionadas con un mayor riesgo de daño y son un factor de riesgo importante para la muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP).

Desde el punto de vista de seguridad, fenfluramina se asocia con una serie de eventos adversos, que incluyen letargo, somnolencia, disminución del apetito y pérdida de peso. Por otro lado, la experiencia previa del fármaco motiva que fenfluramina esté contraindicada en pacientes con valvulopatía aórtica o mitral e hipertensión arterial pulmonar. También se

contraindica dentro de los 14 días posteriores a la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa debido a un aumento del riesgo de padecer síndrome serotoninérgico.

Actualmente, no se dispone de estudios que comparen su eficacia con otros fármacos antiepilépticos autorizados en la misma indicación, como cannabidiol, indicado como tratamiento complementario de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet en conjunto con clobazam, para pacientes desde los dos años que no han respondido al tratamiento con 3 fármacos antiepilépticos. Por lo tanto, no es posible establecer superioridad de uno frente al otro.

Por el momento, no hay evidencia para recomendar la secuenciación o la terapia concomitante entre cannabidiol y fenfluramina en este contexto clínico

Sin embargo, dada la dificultad para controlar las crisis en pacientes con esta patología, incluso tratados con uno o varios antiepilépticos, es necesario contar con nuevos fármacos que ofrezcan mecanismos de acción alternativos para controlar los síntomas de esta enfermedad minoritaria. En este contexto, fenfluramina podría ser una alternativa adicional al tratamiento complementario para pacientes mayores de 2 años con crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut que no han respondido al tratamiento con 3 fármacos antiepilépticos.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Epilepsia (SEEP), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Federación Española de Epilepsia el Foro Español de Pacientes (FEP), la Fundación Síndrome de Dravet y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares		
Nombre	Fenfluramina (Fintepla®)	Cannabidiol (Epidyolex®)
Presentación	Solución oral Cada mililitro contiene 2,2 mg de fenfluramina (como clorhidrato de fenfluramina).	Solución oral Cada ml de solución oral contiene 100 mg de cannabidiol.
Posología	Dosis inicial (primera semana): 0,1 mg/kg dos veces al día (0,2 mg/kg/día). Día 7: segunda semana: 0,2 mg/kg dos veces al día (0,4 mg/kg/día). Día 14: dosis de mantenimiento: 0,35 mg/kg dos veces al día (0,7 mg/kg/día). Dosis máxima recomendada: 26 mg (13 mg dos veces al día, es decir, 6,0 ml dos veces al día).	Dosis inicial (primera semana) 2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día). Dosis de mantenimiento 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). Incrementos semanales de 2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día) Dosis máxima recomendada 12,5 mg/kg dos veces al día (25 mg/kg/día).
Indicación aprobada en FT o no	Fintepla está indicado para el tratamiento de las crisis convulsivas asociadas al síndrome de Dravet y al síndrome de Lennox-Gastaut, como tratamiento complementario a otros medicamentos antiepilépticos para pacientes de 2 años de edad igual o mayores.	Epidyolex está indicado como tratamiento complementario de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet en combinación con clobazam, para pacientes a partir de los dos años de edad.
Eventos adversos	<i>Infecciones e infestaciones</i> Muy frecuentes: Infección vías altas Frecuentes: Bronquitis, gripe, otitis media, neumonía <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> Muy frecuentes: Disminución del apetito <i>Trastornos psiquiátricos</i> Frecuentes: Comportamiento anómalo, Irritabilidad <i>Trastornos del sistema nervioso</i> Muy frecuentes: Somnolencia,	<i>Infecciones e infestaciones</i> Frecuentes: Neumonía, infección urinaria <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i> Muy frecuentes: Disminución del apetito <i>Trastornos psiquiátricos</i> Frecuentes: Irritabilidad, agresividad <i>Trastornos del sistema nervioso</i> Muy frecuentes: Somnolencia Frecuentes: Letargo, convulsiones <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>

	<p>Frecuentes: Crisis convulsivas, status epilepticus, letargo, temblor</p> <p><i>Trastornos gastrointestinales</i></p> <p>Muy frecuentes: Diarrea, vómitos</p> <p>Frecuentes: Estreñimiento, hipersecreción de saliva</p> <p><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i></p> <p>Muy frecuentes: Fatiga</p> <p><i>Exploraciones complementarias</i></p> <p>Frecuentes: Elevación de la prolactina en sangre, pérdida de peso</p> <p><i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i></p> <p>Frecuentes: Caídas</p>	<p>Frecuentes: Tos</p> <p><i>Trastornos gastrointestinales</i></p> <p>Muy frecuentes: Diarrea, vómitos</p> <p>Frecuentes: Náusea</p> <p><i>Trastornos hepatobiliares</i></p> <p>Frecuentes: Aumento de AST, ALT, GGT</p> <p><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></p> <p>Frecuentes: Erupción cutánea</p> <p><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i></p> <p>Muy frecuentes: Fiebre, cansancio</p> <p><i>Exploraciones complementarias</i></p> <p>Frecuentes: Bajada de peso</p>
Utilización de recursos*		
Conveniencia**		
Otras características diferenciales		

* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs. tratamiento oral o subcutáneo, etc.

** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.

Referencias

- 1 Jahngir MU, Ahmad MQ, Jahangir M. Lennox-Gastaut Syndrome: In a Nutshell. *Cureus*. 2018;10(8):e3134. Published 2018 Aug 13.
- 2 Mastrangelo M. Lennox-Gastaut Síndrome. A state of the Art Review. *Neuropediatrics* 2017; 48:143)
- 3 Epi4K Consortium; Epilepsy Phenome/Genome Project, Allen AS, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*. 2013;501(7466):217-221)
- 4 Maldonado LB, Avellán AJM. Síndrome de Lennox-Gastaut. *Residente*. 2009; IV (2): 56-66.
- 5 Orphan drugs portal. Síndrome de Lennox Gastaut, Enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=2382 [Acceso Marzo 2023]
- 6 Castillo M, Morena J, Martínez P, Aras Portilla, LMI. (). Síndrome de Dravet. *Revista Clínica de Medicina de Familia* 2014; 7(2):134-136.
- 7 Bassin S, Smith TL, Bleck TP. Clinical review: Status epilepticus. *Crit Care* 2002; 6:137-142
- 8 Salas Puig, J. Nueva propuesta de clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE). *Revista de Neurología* 2011;52(5): 257-263.
- 9 Ficha técnica fenfluramina (Fintepla®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_es.pdf [Acceso Marzo 2023]
- 10 Designación de fenfluramina como medicamento huérfano depara el SLG. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1836-public-summary-opinion-orphan-designation-fenfluramine-hydrochloride-treatment-lennox-gastaut_en.pdf [Acceso Marzo 2023]
- 11 EPAR Fintepla®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/fintepla-h-c-3933-ii-0012-epar-assessment-report_en.pdf [Acceso Marzo 2023]
- 12 Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan JE, Nickels KC, Lagae L, et al. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2022 Jun 1;79(6):554-564.
- 13 A Two-Part Study of ZX008 in Children and Adults With Lennox-Gastaut Syndrome (LGS); Part 1: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Two Fixed Doses of ZX008 (Fenfluramine Hydrochloride) Oral Solution as Adjunctive Therapy for Seizures in Children and Adults With LGS, Followed by Part 2: An Open-label Extension to Assess Long-Term Safety of ZX008 in Children and Adults With LGS. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03355209> [Acceso Marzo 2023]
- 14 EMA - Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-2_en.pdf [Acceso Marzo 2023]
- 15 Informe del G-BA sobre fenfluramina en el Síndrome de Lennox-Gastaut. Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9697/2023-08-03_AM-RL-XII_Fenfluramin_D-910_TrG.pdf [Acceso Septiembre 2023]
- 16 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51:1069-77.
- 17 Toledo Argany M, García Peñas JJ, Soto Insuga V, Fonseca Hernández E. Tratamiento antiepiléptico crónico en la infancia y en el adulto. En: Tratamiento crónico de la epilepsia con fármacos antiepilépticos. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia (SEN 2019).

- 18 Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, Carlsson S, Tomson T. Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. *Neurology*. 2020 Jan 28;94(4):e419-e429.
- 19 Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017 Apr 25;88(17):1674-1680. doi: 10.1212/WNL.0000000000003685. Erratum in: *Neurology*. 2019 Nov 26;93(22):982. Erratum in: *Neurology*. 2020 Mar 3;94(9):414.
- 20 Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008; 49: 1230-8.
- 21 Berg AT, Rychlik K. The course of childhood-onset epilepsy over the first two decades: A prospective, longitudinal study. *Epilepsia*. 2015; 56: 40-8.
- 22 Bonnett LJ, Tudur C, Donegan S, Marson AG. Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug. *Neurology*. 2014; 83: 552-60.
- 23 Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, Pollard J, Hesdorffer D, Allen Hauser W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia*. 2011; 52: 619-26.
- 24 Choi H, Heiman GA, Munger Clary H, Etienne M, Resor SR, Hauser WA. Seizure remission in adults with long-standing intractable epilepsy: an extended follow-up. *Epilepsy Res*. 2011; 93: 115-9.
- 25 Margolis JM, Chu BC, Wang ZJ, Copher R, Cavazos JE. Investigation of effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. *JAMA Neurol*. 2014; 71: 985-93.
- 26 Informe de Posicionamiento Terapéutico de cannabidiol (Epidyolex®) en el tratamiento coadyuvante del Síndrome de Lennox-Gastaut y Síndrome de Dravet. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_43-2021-cannabidiol.pdf [Acceso Marzo 2023]