



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLÍNICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Estiripentol para el tratamiento de la
epilepsia mioclónica severa del
lactante (síndrome de Dravet)***

**Stiripentol for the treatment of severe myoclonic
epilepsy in infants (dravet's syndrome)**

Informe de Respuesta Rápida N°522

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Marzo de 2017

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra, Cecilia Mengarelli

Dr. Ariel Bardach

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Agustín Ciapponi

Dra. Analía López

Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Versiones: esta evaluación ha estado disponible por un período de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias, realizados a través del siguiente link: [clic aquí](#). Habiendo finalizado dicho periodo, la misma ha sido reemplazada por esta versión definitiva, aunque se seguirán recibiendo comentarios en forma continua a través del mismo link.

Informe de Respuesta Rápida 522

Estiripentol para el tratamiento de la epilepsia mioclónica severa del lactante (síndrome de Dravet)

Fecha de realización: Marzo de 2017

ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel. /Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Roberto Klappenbach
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Natacha Larrea
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Belén Rodriguez
Dra. Anastasia Secco
Lic. Mónica Soria
Dra. Natalie Soto
Dra. Elena Tapia López

Para Citar este informe:

Mengarelli C, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. *Estiripentol para el tratamiento de la epilepsia mioclónica severa del lactante (Síndrome de Dravet)*. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 522, Buenos Aires, Argentina. Marzo 2017. Disponible en www.iecs.org.ar.

ESTIRIPENTOL PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA MIOCLÓNICA SEVERA DEL LACTANTE (SÍNDROME DE DRAVET)

CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad proveniente de dos pequeños ensayos clínicos aleatorizados sugiere que el estiripentol podría reducir la tasa de convulsiones en la epilepsia mioclónica severa del lactante (síndrome de Dravet). No hay evidencia que demuestre mejoría en el deterioro cognitivo ni de la calidad de vida de este grupo de pacientes a largo plazo.

Es una droga catalogada como “droga huérfana”, sólo aprobada en algunos países europeos y Canadá como terapia adyuvante en combinación con clobazam y ácido valproico para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y ácido valproico.

Las guías de práctica clínica y los financiadores de salud de Europa y Canadá sugieren el agregado de estiripentol para pacientes con síndrome de Dravet en los cuales el tratamiento con ácido valproico, clobazam o topiramato no ha sido efectivo.

No se encuentra aprobado en la mayoría de los países de Latinoamérica ni Estados Unidos, en donde su uso es a través de autorizaciones especiales (uso compasivo).

STIRIPENTOL FOR THE TREATMENT OF SEVERE MYOCLONIC EPILEPSY IN INFANTS (DRAVET’S SYNDROME)

CONCLUSIONS

There is low quality evidence from two small randomized clinical trials suggesting that stiripentol might reduce the rate of seizures in severe myoclonic epilepsy in infants (Dravet’s syndrome). There is no evidence showing improvement in cognitive impairment or quality of life in this group of patients at long term.

This is a drug classified as “orphan drug”, only approved in some European countries and Canada as adjuvant therapy in combination with clobazam and valproic acid for refractory generalized tonic-clonic seizures in patients with severe myoclonic epilepsy in infants (Dravet’s syndrome) whose seizures are not adequately controlled with clobazam and valproic acid.

The clinical practice guidelines and the health sponsors from Europe and Canada suggest adding stiripentol for patients with Dravet’s syndrome whose treatment with valproic acid, clobazam or topiramate has not been successful.

It is not approved in most Latin American countries or in the United States where it can be used after obtaining special authorizations (compassionate use) only.

1. CONTEXTO CLÍNICO

La epilepsia mioclónica severa del lactante o síndrome de Dravet es una de las formas más graves de epilepsia en la infancia, con crisis típicamente resistentes a fármacos antiepilépticos. Es infrecuente, con una incidencia que varía de 1 por 20.000 a 1 por 40.000 niños, afectando a hombres y mujeres por igual. ¹ Abarca un espectro de mutaciones del gen de la subunidad alfa1 del canal de sodio dependiente del voltaje. Estas mutaciones pueden ser de diverso tipo, incluyendo mutaciones con sentido erróneo, mutaciones en los sitios de unión, deleciones pequeñas de inserciones y, más raramente, deleciones a gran escala.²

Las características clínicas que definen este síndrome son: inicio en el primer año de vida, con crisis generalizadas o focales que habitualmente se desencadenan por episodios febriles, resistencia precoz al tratamiento, fotosensibilidad precoz y deterioro neurológico progresivo con ataxia y piramidalismo.²

Se describen tres fases de la enfermedad:

- 1- Fase febril: se inicia alrededor de los seis meses de edad con crisis clónicas generalizadas o focales asociadas a episodios fiebres con electroencefalograma normal y falta de respuesta al tratamiento
- 2- Fase catastrófica: suele iniciarse a partir del segundo año de vida, las crisis son muy frecuentes y se asocia a deterioro cognitivo y motor.
- 3- Fase de secuelas: se inicia entre los seis a 12 años con deterioro neuropsicológico lento asociado a crisis desencadenadas por episodios febriles con retraso intelectual grave, lenguaje pobre y dificultades motoras.²

El pronóstico del síndrome de Dravet a mediano y largo plazo es catastrófico, dada la refractariedad al tratamiento y el importante deterioro neurológico y cognitivo de los pacientes.

No existe tratamiento curativo de esta enfermedad. Los fármacos antiepilépticos que se utilizan habitualmente como primer línea de tratamiento son: ácido valproico en monoterapia o asociado con metilsuccinamida, benzodiazepinas (clobazam o clonazepam), topiramato, levetiracetam y fenfluramina. Otras opciones terapéuticas adjuvantes son las dietas cetogénicas y los cannabinoides.^{2,3}

Los fármacos antiepilépticos que bloquean los canales de sodio (carbamazepinas y fenitoínas) están contraindicados dado que agravan los episodios de convulsiones y las alteraciones electroencefalográficas.³

Se postula el uso de estiripentol para el tratamiento de pacientes con síndrome de Dravet que no han respondido a las terapias habituales.

2. TECNOLOGÍA

El estiripentol previene o reduce la frecuencia o severidad de las convulsiones mediante un aumento de los niveles cerebrales del ácido gamma aminobutírico (GABA). Este efecto farmacológico se debería a la inhibición de la captación sinapto-somal del GABA y/o la inhibición de la GABA-transaminasa.⁴

El estiripentol está indicado en combinación con clobazam y ácido valproico como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y ácido valproico. La dosis recomendada es de 50 mg/kg/día.⁴

Fue aprobado en el año 2007 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, sigla del inglés *European Medicine Agency*) y en Canadá en el 2012 como droga huérfana para la indicación previamente descrita.^{4,5}

No fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA, sigla del inglés *Food and Drug Administration*) ni por por Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina.⁶

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del estiripentol para el tratamiento de la epilepsia mioclónica severa del lactante (síndrome de Dravet).

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: ("stiripentol AND ("epilepsies, myoclonic"[MeSH Terms] OR ("epilepsies"[All Fields] AND "myoclonic" OR "myoclonic epilepsies" OR ("dravet" AND "síndrome") OR "dravet syndrome").

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron una RS, dos revisiones narrativas, siete GPC, una evaluación de tecnología sanitaria y seis políticas de cobertura.

Brigo y col. publicaron en el 2015 una actualización de una revisión Cochrane de 2013 sobre tratamiento con estiripentol de pacientes con síndrome de Dravet.⁷ No se identificaron estudios nuevos. La revisión original incluyó dos ECAs. El primer ECA, publicado por Chiron y cols. en el año 2000, incluyó 42 niños mayores de tres años que estuvieran recibiendo ácido valproico o clobazam.⁸ Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento adyuvante con estiripentol o placebo. En la fase cegada del estudio, nueve pacientes no presentaron episodios convulsivos y el 71% (15 de 21) de los pacientes tratados con estiripentol mostró una reducción de más del 50% en los episodios convulsivos de cualquier tipo comparado con un 5% (uno de 20) de los pacientes del grupo placebo.⁷ Hubo una pérdida de seguimiento del 20% de los pacientes que recibieron placebo. En la fase de seguimiento abierta (media 25 meses –rango de 10 días a 26 meses) 37 pacientes continuaron con el tratamiento con estirepentol. Cuando se comparó la tasa de crisis desde la aleatorización al final del seguimiento 50% de los pacientes disminuyeron el número de crisis (21 pacientes respondieron en número de crisis y duración de las mismas). El segundo ECA, del año 2002, incluyó 22 niños con diagnóstico de síndrome de Dravet que no respondieron al tratamiento con valproato o clobazam a los que se los aleatorizó a recibir valproato o clobazam + estiripentol vs valproato o clobazam + placebo. Los pacientes a los que se les agregó el tratamiento activo mostraron una reducción de tasas de convulsiones de todo tipo (estirepentol 72% vs placebo 22%, $p < 0,005$). Hubo una pérdida de seguimiento de 5 pacientes. El estudio no pudo demostrar reducción de las convulsiones clónicas generalizadas por falta de poder estadístico. El meta-análisis de estos estudios mostro una mejoría significativa en la proporción de pacientes en las que disminuyo la frecuencia de convulsiones en más del 50% cuando son tratados con estirepentol comparado con placebo (22/23 vs 2/31 RR 10,40 IC95% 2,64 a 40,87). Una proporción significativa de pacientes tratados no presento episodios convulsivos en comparación con el grupo de pacientes no tratados (12/33 vs 1/31 RR 7,93 IC95% 1,52 a 41,21)⁷.

Balestrini y col publicaron en el año 2016 una revisión de la literatura de los casos clínicos publicados sobre el tratamiento de convulsiones con estiripentol en adultos con diagnóstico de síndrome de Dravet. Incluyeron 13 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de la enfermedad durante el primer año de vida y tratados con el estiripentol más clobazam o topiramato o valproato. El tiempo medio de tratamiento fue de 42 meses (rango 3 a 139). La tasa de respuesta definida como reducción al 50% de los episodios de convulsiones tónico-clónicas generalizadas fue de 23% (3/13) a los 36 meses de tratamiento, pero no se demostró mejoría en otros tipos de crisis convulsivas.³

Aras y col. publicaron en el 2015 un estudio de reporte de casos de 274 pacientes con síndrome de Dravet de 15 países europeos. El 45% de los pacientes que presentaban más de cuatro convulsiones tónico-clónicas generalizadas fueron tratados con estirepentol como segunda línea de tratamiento.⁹

No se encontraron guías de práctica clínica estadounidenses, mexicanas, chilenas, argentinas que den recomendaciones sobre el tratamiento del síndrome de Dravet.^{5,10-12}

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) y la sociedad española de neurología en sus guías sobre el manejo de epilepsias recomiendan para el tratamiento del síndrome de Dravet como primera línea al ácido valproico o topiramato y para los pacientes que no responden, el uso de clobazam o estirepentol (segunda línea).^{13,14}

Las GCP sobre manejo de epilepsias de Colombia aclaran que el uso de estirepentol está indicado en pacientes con síndrome de Dravet, pero que no está autorizado por el ministerio de salud.¹⁵

La agencia canadiense de medicamentos y tecnologías en salud (su sigla CADTH del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) en 2015 publicó una revisión de la efectividad del estirepentol. En la evaluación de la efectividad (evaluada con los dos ECAs antes mencionados, con un tiempo de seguimiento de dos meses y que no evaluaban calidad de vida) mencionan que el uso de estirepentol asociado a valproato o clobazam podría reducir la frecuencia de convulsiones en pacientes con síndrome de Dravet,⁵

Los financiadores de salud de Brasil¹⁶, Uruguay¹⁷, México¹⁸ y Argentina¹⁹ no cubren el tratamiento con estirepentol por no estar aprobado por los ministerios de salud. Los financiadores de salud canadienses²⁰ y británicos²¹ dan cobertura al uso de estirepentol para el síndrome de Dravet en pacientes que no responden al uso de ácido valproico o clobazam.

Algunos financiadores estadounidenses (Medicare) contemplan su uso a través de autorizaciones especiales de la FDA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bauzano Poley E Rodríguez Vives María. Epilepsias y síndromes epilépticos del lactante. 2008. www.aeped.es/protocolos/. Accessed 18 febrero 2017.
2. Gayoso Oyarzo C. Revisión en Síndrome de Dravet: Breve resumen. *Revista Chilena de Epilepsia*. 2010; 10(1).
3. Balestrini S Sisodiya M Audit of use of stiripentol in adults with Dravet syndrome. *Acta Neurol Scand* 2017; 135: 73-79.
4. European Union agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: stiripentol. 2001. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000664/WC500036518.pdf. Accessed 18 febrero 2017.
5. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Clinical Review report stiripentol (Diacomit). 2015 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0360_diacomit_cl_report.pdf. Accessed 18 febrero 2017
6. Food and Drug Administration (FDA). Search Orphan Drug Designations and Approvals: stiripentol 2016. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oodp/detailedIndex.cfm?cfgridkey=266108>. Accessed 18 febrero 2017.
7. Brigo F Igwe SC. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 10.
8. Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet*. Nov 11 2000; 356(9242): 1638-1642.
9. Aras LM, Isla J. The European patient with Dravet syndrome: Results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. *Epilepsy & Behavior* 2015; 44: 104-109.
10. Ministerio de Salud Mexico (CENETEC). Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en el adulto en el primer y segundo nivel de atención. 2015. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/210_SSA_09_Epilepsia/GR_R_SSA_210_09.pdf. Accessed 18 febrero 2017.
11. Grupo de trabajo de epilepsia de la sociedad neurológica Argentina. Estatus epiléptico: consideraciones clínicas y guías terapéuticas. [http://www.sna.org.ar/web/admin/art_doc/153/Status_Epilptico_Clnica_y_Guia_de_tratamiento_1_\(1\).pdf](http://www.sna.org.ar/web/admin/art_doc/153/Status_Epilptico_Clnica_y_Guia_de_tratamiento_1_(1).pdf). Accessed 18 febrero 2017.
12. Ministerio de Salud. Santiago (MINSAL). Epilepsia en Niños. 2014 <http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC%20Epilepsia%20Ni%C3%B1os.pdf>. Accessed 18 febrero 2017.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Epilepsies: diagnosis and management. 2012. nice.org.uk/guidance/cg137. Accessed 18 febrero 2017.
14. Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. 2012. <http://www.epilepsiasen.net/wp-content/uploads/GUIA%20OFICIAL%20SEN%20EPILEPSIA.pdf>. Accessed 18 febrero 2017.
15. Ministerio de Salud y Protección Social y la Organización Panamericana de la Salud Colombia. Guía de práctica clínica sobre manejo y tratamiento de epilepsia. 2014 https://www.medicosgeneralescolombianos.com/images/Guias_2014/GPC_46_diagnostico_tratamiento_epilepsia.pdf. Accessed 18 febrero del 2017.
16. (CONITEC) Cndidt. 2017. <http://conitec.gov.br/busca?searchword=stirepentol&ordering=newest&searchphrase=all>. Accessed 18 febrero 2017
17. Fondo Nacional de recursos Uruguay. 2017. <http://www.fnr.gub.uy>. Accessed 18 febrero 2017.
18. Consejo de salubridad general Mexico. Cuadro Básico de Medicamentos 2015. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2015_MEDICAMENTOS.pdf. Accessed 18 febrero 2017.
19. Superintendencia de Servicios de Salud Programa Médico Obligatorio. Res 201/2002 Buenos Aires. 2002. <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=pmo&opc=pmoprincipal>. Accessed 18 febrero 2017.
20. The Newfoundland and Labrador Prescription Drug Program Canada. Criteria for the coverage of special authorization drugs 2015. http://www.health.gov.nl.ca/health/prescription/standard_specauth_form.pdf. Accessed 18 febrero 2017.

21. Scottish Medicines Consortium. stiripentol, 250mg hard capsules and 250mg powder for oral suspension in sachet and 500mg hard capsules and 500mg powder for oral suspension in sachet (Diacomit®). 2008.
https://www.scottishmedicines.org.uk/files/stiripentol_DIACOMIT_FINAL_DEC_08_for_website.pdf. Accessed 18 febrero 2017.