

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 838**

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2018** **E 21206188 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2024** **EP 3967301**

54 Título: **Tratamiento de la irritabilidad en el trastorno del espectro autista con cannabidiol**

30 Prioridad:

28.09.2017 US 201762564834 P

20.02.2018 US 201862632532 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
18.12.2024

73 Titular/es:

HARMONY BIOSCIENCES MANAGEMENT, INC.
(100.0%)

80 W. Lancaster Avenue, Suite 300
Devon, PA 19333, US

72 Inventor/es:

BONN-MILLER, MARCEL;
TICH, NANCY;
GUTTERMAN, DONNA;
MESSENHEIMER, JOHN y
SEBREE, TERRI

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 2 992 838 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de la irritabilidad en el trastorno del espectro autista con cannabidiol

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de y la prioridad a la solicitud provisional estadounidense n.º 62/564.834 presentada el 28 de septiembre de 2017 y la solicitud provisional estadounidense n.º 62/632.532 presentada el 20 de febrero de 2018.

10

Campo de la tecnología

La presente divulgación se refiere al cannabidiol para su uso en un método de tratamiento de la irritabilidad en el trastorno del espectro autista (TEA) en un sujeto mediante la administración por vía transdérmica de una cantidad eficaz de cannabidiol (CBD) al sujeto.

15

Antecedentes

Los cannabinoides son una clase de compuestos químicos que se encuentran en el cáñamo. Los dos cannabinoides principales contenidos en *Cannabis* son el cannabidiol, o CBD, y el Δ^9 -tetrahidrocannabinol, o THC. El CBD carece de los efectos psicoactivos del THC. Los estudios han demostrado que el CBD puede usarse para tratar trastornos tales como la epilepsia, la artritis y el cáncer.

20

El FXS es la discapacidad intelectual hereditaria más común en los hombres y una causa significativa de discapacidad intelectual en las mujeres. Está provocado por una mutación en el gen del retraso mental del cromosoma X frágil 1 (FMR1) situado en el cromosoma X, y provoca una desregulación del sistema endocannabinoide que incluye reducciones de los cannabinoides endógenos (2-AG y anandamida [AEA]). El trastorno afecta negativamente a la función sináptica, la plasticidad y las conexiones neuronales, y da como resultado un espectro de discapacidades intelectuales, ansiedad social y problemas de memoria. En los EE.UU. hay aproximadamente 71.000 pacientes que padecen FXS.

25

30

“Los problemas conductuales son a menudo la preocupación más significativa informada por los padres, y los altos niveles de estrés y depresión y los bajos niveles de calidad de vida de los padres están habitualmente asociados con elevados problemas conductuales en los niños.” Wheeler A, Raspa M, Bann C, Bishop E, Hassl D, Sacco H, Bailey DB. 2014. Anxiety attention problems, hyperactivity, and the Aberrant Behavior Checklist in fragile X syndrome. *Am J Med Genet*, parte A 164A:141-155, 141. “Como resultado, la reducción de los problemas conductuales es un objetivo principal de los ensayos clínicos en curso que someten a prueba la eficacia de los nuevos medicamentos para el FXS.” Wheeler en las páginas 141-142.

35

La escala de ansiedad, depresión y estado de ánimo (ADAMS) es un instrumento que usan los profesionales clínicos, médicos e investigadores para evaluar el nivel de ansiedad, depresión y estado de ánimo en pacientes con discapacidad intelectual, incluyendo FXS. La escala ADAMS consiste en preguntas agrupadas en cinco subescalas, que incluyen (i) ansiedad general, (ii) evitación social, (iii) comportamiento compulsivo, (iv) comportamiento maniaco/hiperactivo y (v) estado de ánimo deprimido. Cada pregunta es respondida por un médico/profesional clínico en una escala de cuatro puntos que oscila desde 0 (“ningún problema”) hasta 3 (“problema grave”). Además de las puntuaciones de las subescalas, la escala ADAMS arroja una puntuación total.

40

45

La lista de comprobación de comportamientos aberrantes (ABC) original se “diseñó para evaluar problemas conductuales de los adultos en entornos institucionales”. Wheeler en la página 142. Desde entonces, la ABC original se ha adaptado para abordar a los pacientes que no están institucionalizados, y específicamente para abordar el FXS. Id. La escala de la lista de comprobación de comportamientos aberrantes específica para FXS (ABC-FXS) la usan los profesionales clínicos, médicos e investigadores para acceder a determinados comportamientos en pacientes con FXS. La escala de ABC-FXS tiene seis subescalas, que incluyen (i) irritabilidad, (ii) hiperactividad, (iii) falta de respuesta social/letargo, (iv) evitación social, (v) estereotipia y (vi) habla inapropiada. Al igual que ADAMS, la escala de ABC-FXS es una escala de tipo Likert de cuatro puntos que oscila desde 0 (ningún problema) hasta 3 (problema grave).

50

55

Khalil R.B. *et al.* (*European Child & Adolescent Psychiatry*, 2012, vol. 21, n.º 4, páginas 237-238) avanza la hipótesis de que cannabinoides tales como el CBD y el Δ^9 -THC pueden ayudar a mejorar los síntomas de TEA por sus efectos sedantes, antipsicóticos, anticonvulsivos y tranquilizantes. El estudio clínico NCT02956226 (inscripción iniciada en 2017) se refiere a la administración oral de una combinación de CBD y THC para el tratamiento de síntomas conductuales de niños con TEA.

60

Sumario

65

La presente divulgación se refiere al cannabidiol para su uso en un método de tratamiento de la irritabilidad en el

trastorno del espectro autista en un sujeto, en el que el método comprende administrar por vía transdérmica una cantidad eficaz de cannabidiol (CBD) al sujeto.

En algunas realizaciones, el CBD es (-)-CBD. La cantidad eficaz de CBD puede ser de entre aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg al día. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de CBD se inicia con aproximadamente 50 mg al día y se aumenta progresivamente hasta aproximadamente 500 mg al día. La cantidad eficaz de CBD puede iniciarse con aproximadamente 50 mg al día y aumentarse progresivamente hasta aproximadamente 250 mg al día. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de CBD se inicia con 250 mg al día. La cantidad eficaz de CBD puede iniciarse con 500 mg al día. En algunas realizaciones, la dosis de 500 mg al día se administra a pacientes que pesan más de 35 kg. El CBD puede administrarse en una única dosis diaria o en dos dosis diarias. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de CBD puede ser de 390 mg en dosis diarias divididas.

El CBD puede formularse como un gel o un aceite. En algunas realizaciones, el CBD se formula como un gel de penetración potenciada. El gel puede contener entre el 1% (p/p) de CBD y el 7,5% (p/p) de CBD. En algunas realizaciones, el gel contiene el 4,2% (p/p) de CBD. En algunas realizaciones, el gel contiene el 7,5% (p/p) de CBD.

La preparación transdérmica puede ser una crema, un bálsamo o una pomada. El CBD puede administrarse mediante un vendaje, una almohadilla o un parche.

Según aspectos que la presente invención no abarca, el alivio de uno o más síntomas conductuales del síndrome del cromosoma X frágil puede incluir una mejora en la puntuación total de una escala de ansiedad, depresión y estado de ánimo (ADAMS). En algunas realizaciones, el alivio de uno o más síntomas conductuales del FXS puede incluir una mejora en una o más subescalas de la escala ADAMS. El alivio de uno o más síntomas conductuales del síndrome del cromosoma X frágil puede incluir una mejora en una o más mediciones de una lista de comprobación de comportamientos aberrantes para el cromosoma X frágil (ABC-FXS).

Según aspectos que la invención reivindicada no abarca, el uno o más síntomas conductuales se selecciona del grupo que consiste en ansiedad general, evitación social, comportamiento compulsivo, comportamiento maniaco/hiperactivo, irritabilidad, letargo, estereotipia y habla inapropiada. El síntoma conductual que se alivia puede ser uno cualquiera de ansiedad general, evitación social, comportamiento compulsivo, comportamiento maniaco/hiperactivo, irritabilidad, letargo, estereotipia, habla inapropiada, funcionamiento emocional, salud psicosocial, comunicación escrita, socialización, juego y ocio, estrategias de afrontamiento, interiorización conductual, exteriorización conductual, rabietas/inestabilidad emocional, hiperactividad/impulsividad, calidad de vida, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, se alivia un solo síntoma. En algunas realizaciones, se alivian dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o nueve síntomas. Según la presente invención, se trata la irritabilidad en el trastorno del espectro autista en un sujeto. En una realización, el paciente tiene FXS.

El CBD puede administrarse por vía transdérmica en la parte superior del brazo y el hombro del sujeto. El CBD puede administrarse por vía transdérmica en el muslo o la espalda del sujeto.

El CBD puede ser CBD sintético. El CBD puede ser CBD purificado. El CBD puede ser de origen botánico.

La administración por vía transdérmica de una cantidad eficaz de cannabidiol (CBD) puede reducir la intensidad de al menos un acontecimiento adverso o efecto secundario en relación con la administración por vía oral de CBD. El al menos un acontecimiento adverso o efecto secundario puede ser un acontecimiento adverso gastrointestinal (GI). El al menos un acontecimiento adverso o efecto secundario puede ser función hepática. En algunas realizaciones, el al menos un acontecimiento adverso es somnolencia. En algunas realizaciones, se reducen la frecuencia y la intensidad de la somnolencia como acontecimiento adverso.

Según un aspecto que la presente invención no abarca, se proporciona un método para tratar uno o más síntomas conductuales de un trastorno del espectro autista (TEA) en un sujeto mediante la administración por vía transdérmica de una cantidad eficaz de CBD al sujeto, en el que se tratan el uno o más síntomas conductuales del TEA en el sujeto.

El TEA es un diagnóstico conductual que presenta una serie de síntomas que generalmente se caracterizan por una capacidad deteriorada para comunicarse e interactuar socialmente con otras personas.

Según un aspecto que la presente invención no abarca, el uno o más síntomas conductuales del TEA que pueden tratarse incluyen, por ejemplo, evitación social, ansiedad general, hiperactividad, estado de ánimo deprimido y comportamiento compulsivo. El alivio de uno o más síntomas conductuales del TEA puede incluir una mejora en la puntuación total de una escala de ansiedad, depresión y estado de ánimo (ADAMS). El alivio de uno o más síntomas conductuales del TEA puede incluir la mejora en una o más subescalas de la escala ADAMS.

En algunas realizaciones, el CBD es (-)-CBD. La cantidad eficaz de CBD puede ser de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg al día. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de CBD se inicia con aproximadamente 50 mg al día y se aumenta progresivamente hasta aproximadamente 500 mg al día. La cantidad

eficaz de CBD puede iniciarse con aproximadamente 50 mg al día y aumentarse progresivamente hasta aproximadamente 250 mg al día. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de CBD se inicia con 250 mg al día. La cantidad eficaz de CBD puede iniciarse con 500 mg al día. En algunas realizaciones, la dosis de 500 mg al día se administra a pacientes que pesan más de 35 kg. El CBD puede administrarse en una única dosis diaria o en dos dosis diarias. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de CBD puede ser de 390 mg en dosis diarias divididas.

El CBD puede formularse como un gel o un aceite. En algunas realizaciones, el CBD se formula como un gel de penetración potenciada. El gel puede contener entre el 1% (p/p) de CBD y el 7,5% (p/p) de CBD. En algunas realizaciones, el gel contiene el 4,2% (p/p) de CBD. En algunas realizaciones, el gel contiene el 7,5% (p/p) de CBD.

La preparación transdérmica puede ser una crema, un bálsamo o una pomada. El CBD puede administrarse mediante un vendaje, una almohadilla o un parche.

Según un aspecto que la presente invención no abarca, el alivio de uno o más síntomas conductuales del TEA puede incluir una mejora en la puntuación total de una escala de ansiedad, depresión y estado de ánimo (ADAMS). El alivio de uno o más síntomas conductuales del TEA puede incluir la mejora en una o más subescalas de la escala ADAMS.

Según un aspecto que la presente invención no abarca, el uno o más síntomas conductuales se selecciona del grupo que consiste en ansiedad general, evitación social, comportamiento compulsivo, comportamiento maniaco/hiperactivo. El síntoma conductual que se alivia puede ser uno cualquiera de ansiedad general, evitación social, comportamiento compulsivo, comportamiento maniaco/hiperactivo, o cualquier combinación de los mismos, en el que se alivia un solo síntoma, o se alivian dos, tres o cuatro síntomas conductuales.

Descripción detallada

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a mitigar, mejorar, remediar o aliviar al menos un síntoma (tal como un síntoma conductual) de un estado, una enfermedad o un trastorno en un sujeto, tal como un humano, o la mejora en una medición determinable asociada a un estado, una enfermedad o un trastorno.

Tal como se usa en el presente documento, el término "eficacia clínica" se refiere a la capacidad de producir un efecto deseado en humanos, tal como se demuestra a través de un ensayo clínico de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), o cualquier homólogo extranjero.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cannabidiol" o "CBD" se refiere a cannabidiol; a profármacos de cannabidiol; a derivados farmacéuticamente aceptables de cannabidiol, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de cannabidiol, profármacos de cannabidiol y derivados de cannabidiol. El CBD incluye 2-[3-metil-6-(1-metiletenil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-bencenodiol, así como sales, solvatos, metabolitos (por ejemplo, metabolitos cutáneos) y precursores metabólicos farmacéuticamente aceptables del mismo. La síntesis de CBD se describe, por ejemplo, en Petilka *et al.* *Helv. Chim. Acta*, 52:1102 (1969) y en Mechoulam *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 87:3273 (1965).

Tal como se usa en el presente documento, el término "administración por vía transdérmica" se refiere al contacto de CBD con la piel del paciente o sujeto en condiciones eficaces para la penetración del CBD en la piel.

El síndrome del cromosoma X frágil (FXS) es un estado genético que provoca discapacidad intelectual, dificultades conductuales y de aprendizaje y diversas características físicas. El FXS afecta a 1 de cada 4.000 hombres y a 1 de cada 8.000 mujeres. Los pacientes con FXS pueden presentar una o más características del TEA.

Los datos clínicos y preclínicos respaldan el potencial de CBD para tratar la epilepsia, la artritis, el cáncer y el síndrome del cromosoma X frágil. Se han desarrollado medicamentos terapéuticos que utilizan tecnologías transdérmicas innovadoras para permitir la administración sostenida y controlada de niveles terapéuticos de CBD. La administración por vía transdérmica de cannabinoides (por ejemplo, CBD) tiene beneficios con respecto a la administración oral porque permite que el fármaco se absorba a través de la piel directamente en el torrente circulatorio. Esto evita el metabolismo hepático de primer paso, lo que potencialmente permite niveles de dosificación más bajos de principios farmacéuticos activos con una mayor biodisponibilidad y un mejor perfil de seguridad. La administración transdérmica también evita el tracto gastrointestinal, lo que disminuye la posibilidad de que se produzcan acontecimientos adversos relacionados con el GI y la posible degradación del CBD por parte del ácido gástrico para dar THC, lo que puede estar asociado con efectos psicoactivos no deseados. Además, la administración transdérmica de CBD reduce la intensidad y la frecuencia de los acontecimientos adversos relacionados con la somnolencia, que están presentes normalmente en la dosificación oral de CBD. La administración transdérmica de CBD puede evitar los acontecimientos adversos de función hepática, que están presentes normalmente en la dosificación oral de CBD. En algunas realizaciones, la administración por vía transdérmica de una cantidad eficaz de CBD reduce la intensidad de al menos un acontecimiento adverso en de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 95% en relación con la administración por vía oral de CBD.

El CBD puede estar en forma de un gel y puede producirse farmacéuticamente como un gel de penetración potenciada transparente que está diseñado para proporcionar una administración controlada del fármaco por vía transdérmica con una o dos dosis diarias. El gel de CBD puede tener entre el 1% (p/p) de CBD y el 7,5% (p/p) de CBD. El gel de CBD puede tener, por ejemplo, el 4,2% (p/p) de CBD o el 7,5% (p/p) de CBD. El paciente o el cuidador pueden aplicar el gel de CBD por vía tópica en la parte superior del brazo y el hombro, la espalda, el muslo, o en cualquier combinación de los mismos, del paciente.

El gel de CBD puede incluir diluyentes y portadores, así como otros excipientes convencionales, tales como agentes humectantes, conservantes y agentes de suspensión y dispersión.

El gel de CBD puede incluir un agente solubilizante, un potenciador de la penetración, un solubilizador, un antioxidante, un agente de carga, un agente espesante y/o un modificador del pH. La composición del gel de CBD puede ser, por ejemplo, a. cannabidiol presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20% (p/p) de la composición; b. un alcohol inferior que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono presente en una cantidad de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 95% (p/p) de la composición; c. un primer potenciador de la penetración presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 20% (p/p) de la composición; y d. agua en una cantidad suficiente para que la composición sume el 100% (p/p). Pueden encontrarse otras formulaciones del gel de CBD en la publicación internacional n.º WO 2010/127033.

Ejemplos

Ejemplo 1: diseño y datos del estudio

Un total de 20 pacientes (edad media = 10,8, DE = 4,0) se inscribieron en un estudio de 12 semanas. Dieciocho pacientes (14 hombres, 4 mujeres) con edades de 6 a 17 años (media = 11,2 DE = 3,96) con cromosoma X frágil confirmado por la documentación molecular de la mutación completa de FMR1 completaron el estudio FAB-C sin enmascaramiento hasta la semana 12. Se añadió gel de CBD a otros medicamentos que estaban administrándose. Las primeras seis semanas del estudio se diseñaron para valorar la dosis en los pacientes. La dosis se inició con 50 mg de CBD al día y podía aumentarse hasta 250 mg de CBD al día. Las semanas 7 a 12 del estudio comprendían el periodo de mantenimiento, en el que los pacientes se trataron con la dosis establecida en la sexta semana, con un máximo de 250 mg de CBD al día. Al finalizar el estudio, los pacientes podían entrar en un estudio de ampliación sin enmascaramiento de hasta 12 meses.

El criterio de valoración primario del ensayo fue el cambio en la puntuación total de la escala de ansiedad, depresión y estado de ánimo (ADAMS) desde el nivel inicial hasta la semana 12. La escala ADAMS es una escala de 28 elementos diseñada para evaluar la ansiedad general, la evitación social, el comportamiento compulsivo, el comportamiento maníaco/hiperactivo y el estado de ánimo deprimido. Se ha validado en pacientes con FXS.

Los resultados del criterio de valoración primario se resumen en la tabla 1, que detalla los valores medios (desviación estándar) de las escalas de eficacia en el nivel inicial y en la semana 12 para la puntuación total de la escala ADAMS.

Tabla 1

	Nivel inicial (n=18)	Semana 12 (n=18)	Cambio en porcentaje con respecto al nivel inicial (%; n=18)	Valor de p*
ADAMS: puntuación total	32,1 (14,36)	18,1 (8,32)	-43,61	p<0,0001

* Se presentan los valores de p para la comparación del valor de la semana 12 con respecto al valor de nivel inicial para la puntuación total y cada subescala, entre los que completaron el estudio (n=18).

Las subescalas de la escala ADAMS se resumen en la tabla 2, que detalla los valores medios (desviación estándar) de las escalas de eficacia en el nivel inicial y en la semana 12.

Tabla 2

	Nivel inicial (n=18)	Semana 12 (n=18)	Cambio en porcentaje con respecto al nivel inicial (%; n=18)	Valor de p*
ADAMS: subescala de comportamiento	8,8 (3,99)	6,1 (3,29)	-30,68	p=0,0003

maníaco/hiperactivo				
ADAMS: subescala de estado de ánimo deprimido	2,9 (3,94)	2,0 (2,35)	-31,03	p=0,1417
ADAMS: subescala de evitación social	9,9 (5,18)	4,8 (2,07)	-51,52	p=0,0002
ADAMS: subescala de ansiedad general	9,4 (4,35)	4,6 (3,35)	-51,06	p<0,0001
ADAMS: subescala de comportamiento compulsivo	2,7 (2,40)	1,4 (1,42)	-48,15	p=0,0262

* Se presentan los valores de p para la comparación del valor de la semana 12 con respecto al valor de nivel inicial para la puntuación total y cada subescala, entre los que completaron el estudio (n=18).

En comparación con la puntuación del nivel inicial, los pacientes tratados con el gel transdérmico de CBD presentan una reducción del 44% ($p<0,0001$) en la puntuación total de la escala ADAMS. Además, los pacientes tratados con el gel transdérmico de CBD presentan una mejora estadística y clínicamente significativa en comparación con el nivel inicial en todas las subescalas de la escala ADAMS excepto en una (es decir, comportamiento maníaco/hiperactivo, evitación social, ansiedad general y comportamiento compulsivo) en la semana 12. No se observó ningún cambio significativo en la subescala de estado de ánimo deprimido de la escala ADAMS.

Múltiples criterios de valoración de eficacia secundarios, incluyendo la lista de comprobación de comportamientos aberrantes específica para FXS (ABC-FXS), la escala de valoración de ansiedad pediátrica (PARS-R), escala visual analógica (EVA) para ansiedad, hiperactividad y rabietas/inestabilidad emocional, la escala Vineland de comportamiento adaptativo (VLD) III y la escala de calidad de vida pediátrica (PedsQL™). Tanto la escala PARS-R como la Vineland las valora el profesional clínico, mientras que las otras escalas las valora el cuidador.

Los criterios de valoración primarios y secundarios se evaluaron antes y después de 12 semanas de administración del fármaco. Los resultados de los criterios de valoración secundarios refuerzan los resultados demostrados en la escala ADAMS. En consonancia con los hallazgos a partir de la escala ADAMS, los pacientes que tomaron el gel transdérmico de CBD demostraron reducciones estadística y clínicamente significativas a las 12 semanas en todas las subescalas de ABC-FXS (es decir, irritabilidad, hiperactividad, falta de respuesta social/letargo, evitación social, estereotipia y habla inapropiada) y en ambos cálculos de la puntuación total de PARS-R (es decir, de 5 y 7 elementos).

Los pacientes también mostraron una mejora significativa entre las puntuaciones de nivel inicial y las de la semana 12 en todas las escalas restantes, excepto en las subescalas de función física, funcionamiento escolar y funcionamiento social de PedsQL, así como en algunas subescalas de VLD (por ejemplo, comunicación, habilidades de la vida diaria). Tanto VLD como ADAMS están administrándose en la fase 2 de ampliación del ensayo.

Los resultados de ABC-FXS se resumen en la tabla 3, que detalla los valores medios (desviación estándar) de las escalas de eficacia en el nivel inicial y en la semana 12.

Tabla 3

	Nivel inicial (n=18)	Semana 12 (n=18)	Cambio en porcentaje con respecto al nivel inicial (%; n=18)	Valor de p*
ABC: irritabilidad	17,7 (12,68)	10,6 (11,03)	-40,11	p=0,0096
ABC: hiperactividad	13,7 (9,09)	9,8 (7,38)	-28,47	p=0,0237
ABC: falta de respuesta social/letargo	9,2 (6,40)	4,1 (4,09)	-55,43	p=0,0034
ABC: evitación social	5,1 (3,46)	2,3 (2,22)	-54,90	p=0,0005
ABC: estereotipia	8,1 (5,91)	3,2 (3,07)	-60,49	p=0,0006
ABC: habla inapropiada	5,9 (2,30)	3,5 (2,66)	-40,68	p=0,0018

* Se presentan los valores de p para la comparación del valor de la semana 12 con respecto al nivel inicial, entre los que completaron el estudio (n=18).

Los resultados de PARS-R se resumen en la tabla 4, que detalla los valores medios (desviación estándar) de las

escalas de eficacia en el nivel inicial y en la semana 12.

Tabla 4

	Nivel inicial (n=18)	Semana 12 (n=18)	Cambio en porcentaje con respecto al nivel inicial (%; n=18)	Valor de p*
PARS-R - 5 elementos	15,7 (3,88)	10,6 (3,43)	-32,48	p=0,0006
PARS-R - 7 elementos	21,3 (5,55)	14,4 (4,54)	-32,39	p=0,0004

* Se presentan los valores de p para la comparación del valor de la semana 12 con el valor de nivel inicial, entre los que completaron el estudio (n=18).

Los resultados de EVA para ansiedad, hiperactividad y rabietas/inestabilidad emocional se resumen en la tabla 5.

Tabla 5

	Nivel inicial (n=18)	Semana 12 (n=18)	Cambio en porcentaje con respecto al nivel inicial (%; n=18)	Valor de p*
EVA - hiperactividad/impulsividad	5,9 (2,43)	3,6 (2,49)	-38,98	p=0,0002
EVA - rabietas/inestabilidad emocional	4,7 (2,09)	3,2 (2,18)	-31,91	p=0,0023
EVA - ansiedad	6,0 (2,05)	3,8 (1,93)	-36,67	p=0,0005

* Se presentan los valores de p para la comparación del valor de la semana 12 con el valor de nivel inicial, entre los que completaron el estudio (n=18).

Los resultados de PedsQL se resumen en la tabla 6, que detalla los valores medios (desviación estándar) de las escalas de eficacia en el nivel inicial y en la semana 12.

Tabla 6

	Nivel inicial (n=18)	Semana 12 (n=18)	Cambio en porcentaje con respecto al nivel inicial (%; n=18)	Valor de p*
PedsQL: puntuación total	57,8 (18,78)	67,7 (18,27)	17,13	p=0,0100
PedsQL: funcionamiento físico	67,9 (27,36)	78,0 (22,39)	14,87	p=0,0606
PedsQL: funcionamiento emocional	64,0 (20,72)	78,3 (16,63)	22,34	p=0,0394
PedsQL: funcionamiento social	37,3 (24,70)	49,0 (24,35)	31,37	p=0,0717
PedsQL: funcionamiento escolar	55,7 (19,17)	59,1 (22,47)	6,10	p=0,3580
PedsQL: salud psicosocial	52,4 (17,22)	62,2 (18,91)	18,70	p=0,0408

* Se presentan los valores de p para la comparación del valor de la semana 12 con el valor de nivel inicial, entre los que completaron el estudio (n=18).

Los resultados de VLD III se resumen en la tabla 7, que detalla los valores medios (desviación estándar) de las escalas de eficacia en el nivel inicial y en la semana 12.

Tabla 7

	Nivel	Semana 12	Cambio en porcentaje con	Valor de
--	-------	-----------	--------------------------	----------

	inicial (n=18)	(n=18)	respecto al nivel inicial (%; n=18)	p*
VLD III: propuesta de comportamiento adaptativo global	46,1 (16,29)	48,9 (16,49)	6,07	p=0,0472
VLD III: comunicación	36,7 (18,52)	39,2 (20,34)	6,81	p=0,2968
VLD III: comunicación receptiva	3,9 (3,43)	5,3 (4,34)	35,90	p=0,0752
VLD III: comunicación expresiva	3,3 (3,63)	3,7 (4,07)	12,12	p=0,5070
VLD III: comunicación escrita	4,4 (3,81)	3,8 (3,64)	-13,64	p=0,0293
VLD III: habilidades de la vida diaria	52,7 (21,19)	54,6 (18,46)	3,61	p=0,3911
VLD III: habilidades de la vida diaria - personales	5,7 (4,26)	6,2 (4,33)	8,77	p=0,3374
VLD III: habilidades de la vida diaria - domésticas	9,6 (3,42)	9,5 (3,09)	-1,04	p=0,9395
VLD III: habilidades de la vida diaria - comunitarias	4,6 (3,09)	4,7 (2,93)	2,17	p=0,5636
VLD III: socialización	45,9 (16,22)	50,9 (17,83)	10,89	p=0,0344
VLD III: socialización relaciones interpersonales	5,3 (3,51)	5,9 (3,64)	11,32	p=0,2937
VLD III: socialización - juego y ocio	3,4 (2,91)	4,5 (3,93)	32,35	p=0,0350
VLD III: socialización - estrategias de afrontamiento	6,6 (2,93)	7,8 (2,84)	18,18	p=0,0246
VLD III: comportamiento inadecuado - internalización	19,9 (1,71)	18,7 (1,79)	-6,03	p=0,0486
VLD III: comportamiento inadecuado - externalización	18,7 (2,42)	17,2 (2,66)	-8,02	p=0,0090

* Se presentan los valores de p para la comparación del valor de la semana 12 con el valor de nivel inicial, entre los que completaron el estudio (n=18).

- 5 Entre los 18 pacientes que completaron 12 semanas de tratamiento, la mejora promedio en la ansiedad y la depresión globales (puntuación total de ADAMS) alcanzó el 44% ($p<0,01$), con un beneficio particular observado en las subescalas de ansiedad general (51%; $p<0,01$) y comportamiento compulsivo (48%; $p<0,05$). Además, se observaron mejoras, tal como se mide mediante ABC_{FXS}, que oscilaron desde el 28% (subescala de hiperactividad; $p<0,05$) hasta el 60% (subescala de estereotipia; $p<0,01$) en el comportamiento aberrante, mejorando las subescalas de evitación social ($p<0,01$) y falta de respuesta social/letargo ($p<0,01$), cada una, en un 55% durante el periodo de tratamiento. Más allá de los síntomas individuales, la calidad de vida mejoró en un 17% ($p=0,01$).

15 El ensayo cumplió con éxito su criterio de valoración primario, logrando una mejora del 44% ($P<0,0001$) en la puntuación total de ADAMS en la semana doce en comparación con el nivel inicial. El ensayo también logró mejoras clínicamente significativas en todas las mediciones de ABC-FXS, que abordan los síntomas clave del FXS, incluyendo irritabilidad, hiperactividad, falta de respuesta social, evitación social, estereotipia y habla inapropiada.

20 Tras el estudio sin enmascaramiento de 12 semanas, se permitió a los pacientes que se inscribieran en un estudio de ampliación sin enmascaramiento de 1 año. El 72% (n=13) de los 18 pacientes que completaron el estudio de 12 semanas inicial se inscribieron en la ampliación. Aunque la ampliación sin enmascaramiento está en curso, se han recogido algunos datos hasta la semana 38 (12 semanas en el estudio inicial y hasta 6 meses en el estudio de ampliación). Los resultados del estudio de ampliación demuestran ganancias continuas en las dos mediciones recogidas (ADAMS y ABC_{FXS}). De hecho, los que han completado una visita en la semana 38 (n=4) mostraron ganancias significativas desde el cribado en la ansiedad general y la depresión, experimentando los participantes

una mejora promedio en la puntuación total de ADAMS del 74%. Se observó una mejora similar en el comportamiento aberrante, que osciló desde el 75% (subescala de irritabilidad) hasta el 96% (subescala de evitación social) y el 97% (subescala de falta de respuesta social/letargo) en la semana 38.

- 5 La ampliación sin enmascaramiento sigue en curso y se han recogido datos hasta la semana 51. Los resultados se resumen en la tabla 8 (ABC_{FXS}) y la tabla (ADAMS).

Tabla 8 (ABC_{FXS})

	Cribado (puntuación de nivel inicial) N=12	Cambio medio en la semana 12 (%) N=12	Cambio medio en la semana 38 (%) N=9	Cambio medio en la semana 51 (%) N=9	Valores de p en la semana 51
Irritabilidad	22,3	51,1	63,7	59,2	0,0007
Hiperactividad	16,6	36,7	48,2	40,4	0,0037
Falta de respuesta social/letargo	10,8	65,7	83,3	72,2	0,0035
Evitación social	5,7	57,9	75,4	77,2	0,0013
Estereotipia	9,7	60,8	73,2	64,9	0,0012
Habla inapropiada	6,2	56,5	66,1	56,5	<0,0001

10 Tabla 9 (ADAMS)

	Cribado (puntuación de nivel inicial) N=12	Cambio medio en la semana 12 (%) N=12	Cambio medio en la semana 38 (%) N=12	Cambio medio en la semana 51 (%) N=12	Valores de p en la semana 51
Manía/hiperactividad	8,8	34,1	53,4	45,5	0,0014
Estado de ánimo deprimido	3,2	43,8	62,5	59,4	0,0032
Evitación social	9,9	52,5	61,6	55,6	0,0004
Ansiedad general	9,8	55,1	58,2	58,2	<0,0001
Comportamiento compulsivo	3,2	50,0	59,4	59,4	0,0213
Puntuación total	33,3	48,6	59,2	54,4	<0,0001

15 El gel de CBD se toleró bien, con una excelente tolerabilidad cutánea. Un paciente interrumpió el tratamiento debido al empeoramiento de un eccema preexistente. Ningún otro acontecimiento adverso condujo a la interrupción y ningún acontecimiento adverso se consideró grave. Los acontecimientos adversos más comunes fueron gastroenteritis leve-moderada (n=6) e infección de las vías respiratorias altas (n=5). Sin embargo, ningún paciente experimentó acontecimientos GI relacionados con el fármaco durante el periodo de tratamiento de 12 semanas y no se detectó THC en el plasma.

20 Los resultados clínicos del ensayo son significativos para muchos de los pacientes de todo el mundo con FXS que actualmente no tienen opciones terapéuticas aprobadas para tratar sus síntomas. Los datos, en particular las mejoras en la ansiedad, la evitación social y la irritabilidad, tal como se mide mediante ADAMS, ABC-FXS y PARS-R, son significativos. El gel de CBD se toleró muy bien en niños y adolescentes con FXS.

25 Ejemplo 2: monografía del paciente tal como informan los padres

30 Este es el informe relativo a un niño con una edad de 7 años que participó en el estudio anterior y que continúa en un estudio de ampliación, según informó el cuidador. El hijo del cuidador tiene una mutación completa del síndrome del cromosoma X frágil. Antes del ensayo, se informó de que no hablaba, tenía una discapacidad intelectual grave, una discapacidad visual, todavía necesitaba pañales y tenía problemas GI muy graves que requerían una sonda de alimentación cada dos horas. Antes de comenzar el ensayo, el niño nunca establecía contacto visual, rara vez podía salir de su casa sin sufrir graves trastornos emocionales, no iniciaba ninguna forma de comunicación, le disgustaba

intensamente que le tocaran, incluyendo sus padres, no permitía que ni siquiera su familia se sentara a su lado y abandonaba la habitación si alguien entraba en ella.

5 En las dos primeras semanas del ensayo, el paciente comenzó a establecer más contacto visual, inició contacto físico con su familia, por ejemplo, agarrando la mano de su madre, inició contacto emocional con su familia, incluyendo la búsqueda de estar en la misma habitación con su familia, y presentó una mejora en la capacidad de salir de casa, incluso hasta el punto de que toda la familia pudo irse de vacaciones por primera vez.

10 Después del final del ensayo inicial y unas semanas después del ensayo ampliado, el cuidador registró otro gran cambio en el paciente. Empezó a saludar a su familia, inició y participó en juegos más complejos, mostró/compartió preferencias por las cosas en lugar de sólo rechazar todas las opciones y empezó a reconocer a las mascotas de la familia. También permitió que su médico le tocara y le sostuviera sin angustiarse. El paciente comenzó a usar signos corporales (lenguaje de signos) por primera vez. El paciente comunicó muy claramente que echaba de menos a su madre por primera vez y que estaba ansioso porque su madre le abrazara y sostuviera.

15 Se informa de que el paciente es más feliz, está más relajado, es capaz de relacionarse con el mundo de formas que antes no podía y es capaz de aprender nuevas habilidades que antes no podía. Sus profesores, terapeutas y ayudantes también han observado los cambios en el paciente.

20

REIVINDICACIONES

1. Cannabidiol para su uso en un método de tratamiento de la irritabilidad en el trastorno del espectro autista en un sujeto, en el que el método comprende administrar por vía transdérmica una cantidad eficaz de cannabidiol (CBD) al sujeto.
5
2. Cannabidiol para su uso según la reivindicación 1, en el que el paciente tiene FXS.
3. Cannabidiol para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el cannabidiol está formulado como un gel, o como un gel de penetración potenciada.
10
4. Cannabidiol para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el cannabidiol se administra en una única dosis diaria, o en dos dosis diarias.
5. Cannabidiol para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la cantidad eficaz de cannabidiol es de entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg al día en total o se inicia con 50 mg al día y se aumenta progresivamente hasta 250 mg al día.
15
6. Cannabidiol para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el cannabidiol es cannabidiol sintético o cannabidiol purificado.
20