

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 947**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/05** (2006.01)

**A61K 31/352** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 25/08** (2006.01)

**A61K 36/185** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2018** **PCT/GB2018/053315**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2019** **WO19097238**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2018** **E 18808075 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2024** **EP 3710058**

54 Título: **Uso de cannabidiol además de lamotrigina para el tratamiento de las convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut**

30 Prioridad:

**15.11.2017 GB 201718862**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.12.2024**

73 Titular/es:

**JAZZ PHARMACEUTICALS RESEARCH UK  
LIMITED (100.0%)  
Building 730 Kent Science Park  
Sittingbourne Kent ME9 8AG, GB**

72 Inventor/es:

**GUY, GEOFFREY y  
KNAPPERTZ, VOLKER**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 991 947 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

Uso de cannabidiol además de lamotrigina para el tratamiento de las convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al cannabidiol (CBD) para su uso en el tratamiento de convulsiones de caída asociadas con el SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT (LGS) en pacientes que se consideran fracasos del tratamiento con lamotrigina; en donde el CBD está en forma de un extracto altamente purificado de cannabis que comprende al menos 98 % (p/p) de CBD o está presente como un compuesto sintético.

10 En particular, se encontró que el uso de CBD proporcionaba una reducción estadísticamente significativa tanto en las convulsiones de caída como en la frecuencia total de convulsiones en pacientes que habían probado la lamotrigina y no habían tenido éxito o en aquellos que estaban tomando lamotrigina actualmente pero tenían convulsiones no controladas.

Los AED que han demostrado ser un fracaso terapéutico son la lamotrigina.

15 Preferiblemente, el CBD utilizado está en forma de un extracto de cannabis altamente purificado, de modo que el CBD está presente en más del 98 % del extracto total (p/p) y los demás componentes del extracto están caracterizados. En particular, se ha eliminado sustancialmente el cannabinoide tetrahidrocannabinol (THC), a un nivel de no más del 0.15 % (p/p) y el análogo propílico del CBD, cannabidivarina, (CBDV) está presente en cantidades de hasta el 1 %. Alternativamente, el CBD puede ser un CBD producido sintéticamente.

Antecedentes de la invención

20 La epilepsia se presenta en aproximadamente el 1 % de la población mundial (Thurman et al., 2011) de los cuales el 70 % pueden controlar adecuadamente sus síntomas con los fármacos antiepilépticos (AED) existentes disponibles. Sin embargo, el 30 % de este grupo de pacientes (Eadie et al., 2012), no pueden liberarse de las convulsiones del AED que está disponibles y, por lo tanto, se les considera como personas que padecen epilepsia intratable o "epilepsia resistente al tratamiento" (TRE).

25 La epilepsia intratable o resistente al tratamiento fue definida en 2009 por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) como "el fracaso de ensayos adecuados de dos esquemas de AED tolerados y elegidos y utilizados apropiadamente (ya sea como monoterapias o en combinación) para lograr una ausencia sostenida de convulsiones" (Kwan et al., 2009).

30 Las personas que desarrollan epilepsia durante los primeros años de vida suelen ser difíciles de tratar y, por lo tanto, a menudo se las denomina resistentes al tratamiento. Los niños que sufren convulsiones frecuentes durante la infancia a menudo quedan con daños neurológicos que pueden causar retrasos cognitivos, conductuales y motores.

35 La epilepsia infantil es un trastorno neurológico relativamente común en niños y adultos jóvenes con una prevalencia de aproximadamente 700 por 100.000. Esto supone el doble del número de adultos epilépticos por población.

Cuando un niño o un adulto joven presenta una convulsión, normalmente se realizan investigaciones para investigar la causa. La epilepsia infantil puede ser causada por muchos síndromes y mutaciones genéticas diferentes y, por lo tanto, el diagnóstico en estos niños puede llevar algún tiempo.

40 El síntoma principal de la epilepsia son las convulsiones repetidas. Para determinar el tipo de epilepsia o síndrome epiléptico que padece un paciente, se realiza una investigación sobre el tipo de convulsiones que experimenta el paciente. Se realizan observaciones clínicas y pruebas de electroencefalografía (EEG) y se clasifican los tipos de convulsiones de acuerdo con la clasificación ILAE que se describe a continuación.

45 La clasificación internacional de tipos de convulsiones propuesta por la ILAE fue adoptada en 1981 y la ILAE publicó una propuesta revisada en 2010 que aún no ha reemplazado a la clasificación de 1981. La propuesta de 2010 para una terminología revisada incluye los cambios propuestos para reemplazar la terminología de parcial por focal. Además, el término "convulsión parcial simple" ha sido reemplazado por el término "convulsión focal en la que la conciencia/capacidad de respuesta no está alterada" y el término "convulsión parcial compleja" ha sido reemplazado por el término "convulsión focal en la que la conciencia/capacidad de respuesta está alterada".

50 Las convulsiones generalizadas, en las que la convulsión surge dentro de redes distribuidas bilateralmente y las compromete rápidamente, se pueden dividir en seis subtipos: Convulsiones tónico-clónicas (gran mal); convulsiones de ausencia (petit mal); convulsiones clónicas; convulsiones tónicas; convulsiones atónicas y convulsiones mioclónicas.

- Las convulsiones focales (parciales), en las que el origen de la convulsión se limita a un solo hemisferio, también se dividen en subcategorías. Aquí la convulsión se caracteriza de acuerdo con una o más características de la convulsión, incluyendo el aura, el motor, el sistema autónomo y la conciencia/capacidad de respuesta. Cuando una convulsión comienza como una convulsión localizada y evoluciona rápidamente para distribuirse dentro de redes bilaterales, esta convulsión se conoce como una convulsión convulsiva bilateral, que es la terminología propuesta para reemplazar las convulsiones generalizadas secundarias (convulsiones generalizadas que han evolucionado a partir de convulsiones focales y ya no permanecen localizadas).
- Los síndromes epilépticos a menudo se presentan con muchos tipos diferentes de convulsiones y es importante identificar los tipos de convulsiones que sufre un paciente, ya que muchos de los AED estándar están destinados a tratar o solo son efectivos contra un tipo / subtipo de convulsión determinado.
- Uno de estos síndromes de epilepsia infantil es el SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT (LGS). LGS es una forma grave de epilepsia, en la que las convulsiones suelen comenzar antes de los 4 años. Los tipos de convulsiones, que varían entre los pacientes, incluyen las tónicas (rigidez del cuerpo, desviación de los ojos hacia arriba, dilatación de las pupilas y patrones respiratorios alterados), las atónicas (breve pérdida del tono muscular y de la conciencia, que causa caídas abruptas), las de ausencia atípica (ausencias) y las mioclónicas (sacudidas musculares repentinas). Puede haber períodos de convulsiones frecuentes combinados con períodos breves y relativamente libres de convulsiones.
- Las convulsiones en el síndrome de LGS a menudo se describen como “convulsiones de caída”. Estas convulsiones de caída se definen como un ataque o crisis (atónico, tónico o tónico-clónico) que afecta todo el cuerpo, el tronco o la cabeza y que provocó o podría haber provocado una caída, una lesión, un desplome en una silla o un golpe de la cabeza del paciente contra una superficie.
- La mayoría de los pacientes con LGS experimentan algún grado de deterioro del funcionamiento intelectual o del procesamiento de la información, junto con retrasos en el desarrollo y alteraciones del comportamiento.
- El LGS puede ser causado por malformaciones cerebrales, asfixia perinatal, traumatismo craneoencefálico grave, infección del sistema nervioso central y enfermedades degenerativas o metabólicas hereditarias. En el 30-35 % de los casos no se puede encontrar ninguna causa.
- El tratamiento de primera línea para las convulsiones de caída, incluido el tratamiento de las convulsiones de caída en pacientes con LGS, generalmente comprende un AED de amplio espectro, como valproato de sodio, a menudo en combinación con rufinamida o lamotrigina. Otros AED que pueden considerarse incluyen felbamato, clobazam y topiramato.
- Los AED tales como carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina o vigabatrina están contraindicados en las convulsiones de caída.

Los AED comunes definidos por sus mecanismos de acción se describen en las siguientes tablas:

Tabla 1. Ejemplos de AED de espectro estrecho

AED de espectro estrecho	Mecanismo	Indicación
Fenitoína	Canales de sodio	Parcial complejo Tónico-clónico
Fenobarbital	GABA/Canales de Calcio	Convulsiones parciales Tónico-clónico
Carbamazepina	Canales de sodio	Convulsiones parciales Tónico-clónico Convulsiones mixtas
Oxcarbazepina	Canales de sodio	Convulsiones parciales Tónico-clónico Convulsiones mixtas
Gabapentina	Canales de calcio	Convulsiones parciales

		Convulsiones mixtas
Pregabalina	Canales de calcio	Terapia complementaria para convulsiones parciales con o sin generalización secundaria
Lacosamida	Canales de sodio	Terapia complementaria para las convulsiones parciales
Vigabatrina	GABA	Convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias Convulsiones parciales Espasmos infantiles debidos al síndrome de West

Tabla 2. Ejemplos de AED de amplio espectro

AED de amplio espectro	Mecanismo	Indicación
Ácido valproico	GABA/Canales de Sodio	Tratamiento de primera línea para convulsiones tónico-clónicas, Convulsiones de ausencia y convulsiones mioclónicas Tratamiento de segunda línea para convulsiones parciales y espasmos infantiles Uso intravenoso en el estado epiléptico
Lamotrigina	Canales de sodio	Convulsiones parciales Tónico-clónico Convulsiones asociadas con Síndrome de Lennox-Gastaut
Etosuximida	Canales de calcio	Convulsiones de ausencia
Topiramato	GABA/Canales de Sodio	Convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut
Zonisamida	GABA/Canales de Calcio/Sodio	Terapia complementaria en adultos con convulsiones de inicio parcial Espasmo infantil Convulsión mixta Síndrome de Lennox-Gastaut Mioclónica Convulsión tónico-clónica generalizada
Levetiracetam	Canales de calcio	Convulsiones parciales Terapia complementaria para convulsiones parciales, mioclónicas y tónico-clónicas
Clonazepam	GABA	Ausencias típicas y atípicas Mioclónica infantil Convulsiones mioclónicas Convulsiones acinéticas
Rufinamida	Canales de sodio	Tratamiento complementario de las convulsiones parciales asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut

Tabla 3. Ejemplos de AED utilizados específicamente en la epilepsia infantil

AED	Mecanismo	Indicación
Clobazam	GABA	Terapia complementaria en convulsiones parciales complejas Estado epiléptico Mioclónica Mioclónica ausente Parcial simple Parcial complejo Convulsiones de ausencia Síndrome de Lennox-Gastaut
Estiripentol	GABA	Epilepsia mioclónica grave en la infancia (síndrome de Dravet)

La presente invención describe datos sorprendentes de dos estudios controlados con placebo del CBD como tratamiento para las convulsiones asociadas con LGS. El CBD se utilizó como tratamiento complementario en pacientes definidos como resistentes al tratamiento. Los pacientes habían probado previamente y dejado de usar (sin éxito) una mediana de 6 AED, y se mantenían con una mediana de 3 AED.

A pesar de este régimen de tratamiento intensivo, el número de la mediana de convulsiones de caída al inicio del estudio fue superior a 75 por mes en ambos estudios. Se trataba de poblaciones de pacientes con grandes necesidades médicas insatisfechas, que ya habían probado múltiples AED sin éxito. En muchos casos, los AED que se les administraban incluían aquellos aprobados para el tratamiento del LGS: rufinamida, lamotrigina o topiramato.

Los datos recopilados sobre pacientes que se consideraron fracasos del tratamiento con uno o más de los medicamentos aprobados existentes para LGS mostraron que el uso de CBD en combinación con estos medicamentos resultó en una reducción estadísticamente significativa tanto en las convulsiones de caída como en la frecuencia total de convulsiones.

En agosto de 2017, Gastón et al. describieron que cuando se administró CBD a pacientes con epilepsia en un estudio abierto, se encontró que los niveles séricos de algunos AED aumentaron en presencia de CBD. El estudio no encontró que tal aumento resultara en una reducción de las convulsiones en pacientes que habían sido considerados como fracasos del tratamiento.

El documento GB2531282A Se dirige al uso de cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia.

El documento US2017/224634 A1 Está dirigido a formulaciones de cannabinoides estables.

Devinsky et al., 1 de enero de 2015, (obtenido de la URL: [https://www.aesnet.org/meetings\\_events/annual\\_meeting\\_abstracts/view/2414222](https://www.aesnet.org/meetings_events/annual_meeting_abstracts/view/2414222)) es un resumen de reunión titulado "Efficacy and safety of Epidiolex (cannabidiol) in children and young adults with treatment-resistant epilepsy: initial data from an expanded access program".

Devinsky et al., Lancet Neurology, Lancet Publishing Group, Londres, GB, vol. 15, no. 3, 24 de diciembre de 2015, páginas 270-278, es un artículo de revista que describe el uso de cannabidiol en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento: un ensayo intervencionista abierto.

Ciccone, A., Neurology Advisor, 26 de abril de 2017, páginas 1-3, es un artículo titulado "Drop Seizure Frequency in Lennox-Gastaut Decreased with Cannabidiol".

Wirrell et al., acceso a la base de datos Embase número EMB-622416344; y Anales de neurología 20171001, John Wiley and sons Inc., vol. 82, no. Suplemento 21, 1 de octubre de 2017, páginas S279 20171004 a 20171007 Kansas City, Conferencia MO S280, es un póster titulado "Cannabidiol (CBD) significantly reduces drop and total seizure frequency in Lennox gastaut syndrome (LGS): Results of a dose ranging, multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial (GWPCARE3)".

Ostendorf et al., Neuropsychiatric disease and treatment, vol. 13, 1 de abril de 2017, páginas 1131-1140, es un artículo titulado "Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions".

Instituto Nacional de Salud y Excelencia Asistencial Nice: "Epilepsies: diagnosis and management (CG137)", 1 de febrero de 2020, páginas 1-90, son guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento de las epilepsias.

#### Breve resumen de la divulgación

5 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona cannabidiol (CBD) para su uso en el tratamiento de convulsiones de caída asociadas con el SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT (LGS), caracterizado porque se considera que el paciente con LGS es un fracaso del tratamiento con lamotrigina; en donde el CBD está en forma de un extracto altamente purificado de cannabis que comprende al menos un 98 % (p/p) de CBD o está presente como un compuesto sintético.

10 Preferiblemente, el CBD está en la forma de un extracto de cannabis altamente purificado que comprende al menos 98 % (p/p) de CBD. Alternativamente, el CBD está presente como un compuesto sintético.

Preferiblemente, el extracto comprende menos del 0.15 % de THC. Más preferiblemente, el extracto comprende además hasta un 1 % de CBDV.

15 Preferiblemente, la dosis de CBD es inferior a 50 mg/kg/día, más preferiblemente inferior a 30 mg/kg/día, más preferiblemente aún la dosis de CBD es de 20 mg/kg/día o mayor, más preferiblemente aún la dosis de CBD es de 10 mg/kg/día o mayor.

20 De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona CBD para su uso en un método para tratar las convulsiones de caída asociadas con el SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT (LGS), que comprende administrar cannabidiol (CBD) a un sujeto diagnosticado con LGS que se considera que ha fracasado en el tratamiento con lamotrigina; en donde el CBD está en forma de un extracto altamente purificado de cannabis que comprende al menos un 98 % (p/p) de CBD o está presente como un compuesto sintético.

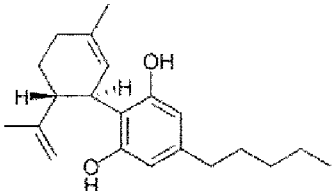
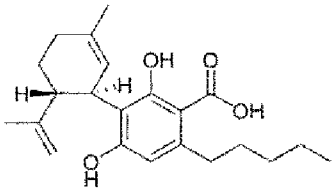
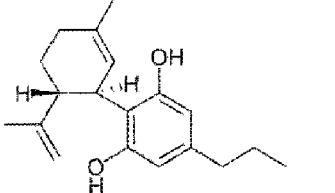
Preferiblemente el sujeto es un humano.

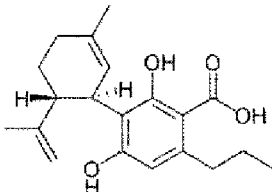
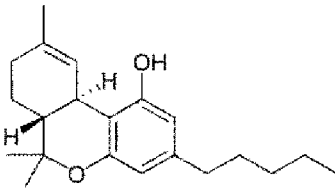
#### Definiciones

A continuación se detallan las definiciones de algunos de los términos utilizados para describir la invención:

25 Los cannabinoides descritos en la presente solicitud se enumeran a continuación junto con sus abreviaturas estándar.

Tabla 4. Cannabinoides y sus abreviaturas

CBD	Cannabidiol	
CBDA	Ácido cannabidiólico	
CBDV	Cannabidivarina	

CBDVA	Ácido cannabidivarínico	
THC	Tetrahidrocannabinol	

La tabla anterior no es exhaustiva y simplemente detalla los cannabinoides que se identifican en la presente solicitud como referencia. Hasta ahora se han identificado más de 60 cannabinoides diferentes y estos cannabinoides pueden dividirse en diferentes grupos de la siguiente manera: Fitocannabinoides; endocannabinoides y cannabinoides sintéticos (que pueden ser cannabinoides nuevos o fitocannabinoides o endocannabinoides producidos sintéticamente).

Los “fitocannabinoides” son cannabinoides que tienen su origen en la naturaleza y se pueden encontrar en la planta de cannabis. Los fitocannabinoides pueden aislarse de las plantas para producir un extracto altamente purificado o pueden reproducirse sintéticamente.

Los “extractos de cannabinoides altamente purificados” se definen como cannabinoides que se han extraído de la planta de cannabis y se han purificado hasta el punto de que se han eliminado sustancialmente otros cannabinoides y componentes no cannabinoides que se coextraen con los cannabinoides, de modo que el cannabinoide altamente purificado tiene una pureza mayor o igual al 98 % (p/p).

Los “cannabinoides sintéticos” son compuestos que tienen una estructura cannabinoide o similar a la de un cannabinoide y se fabrican mediante medios químicos en lugar de mediante la planta.

Los fitocannabinoides pueden obtenerse en forma neutra (forma descarboxilada) o en forma de ácido carboxílico dependiendo del método utilizado para extraer los cannabinoides. Por ejemplo, se sabe que calentar la forma de ácido carboxílico hará que la mayor parte de la forma de ácido carboxílico se descarboxile a la forma neutra.

La “epilepsia resistente al tratamiento” (TRE) o “epilepsia intratable” se define, de acuerdo con la guía ILAE de 2009, como la epilepsia que no se controla adecuadamente mediante ensayos de uno o más AED.

La “epilepsia infantil” se refiere a los diferentes síndromes y mutaciones genéticas que pueden ocurrir y causar epilepsia en la infancia. Algunos ejemplos de estos son los siguientes: Síndrome de Dravet; Epilepsia de ausencia mioclónica; Síndrome de Lennox-Gastaut; Epilepsia generalizada de origen desconocido; Mutación CDKL5; Síndrome de Aicardi; Complejo de esclerosis tuberosa; Polimicrogiria bilateral; Dup15q; SNAP25; y síndrome de epilepsia relacionada con infección febril (FIRES); epilepsia rolándica benigna; epilepsia mioclónica juvenil; Espasmo infantil (síndrome de West); y síndrome de Landau-Kleffner. La lista anterior no es exhaustiva, ya que existen muchas epilepsias infantiles diferentes.

Las “convulsiones de caída” se definen como una convulsión que afecta todo el cuerpo, el tronco o la cabeza y que provocó o podría haber provocado una caída, una lesión, un desplome en una silla o un golpe en la cabeza del paciente contra una superficie. Los tipos de convulsiones que se clasifican como que resultan en una convulsión de caída son convulsiones atónicas, tónicas o tónico-clónicas.

“El fracaso del tratamiento” se define como pacientes que estaban tomando un AED pero continuaron teniendo convulsiones no controladas, o habían tomado previamente e interrumpido el tratamiento con un AED debido a la falta de eficacia en el control de las convulsiones.

Descripción detallada

Preparación de extracto de CBD altamente purificado

A continuación se describe la producción del extracto de cannabidiol altamente purificado (>98 % p/p) que tiene una composición conocida y constante que se utilizó en los ejemplos siguientes.

En resumen, la sustancia farmacológica utilizada es un extracto líquido de dióxido de carbono de quimiotipos con alto contenido de CBD. Cannabis sativa L. que se había purificado aún más mediante un método de cristalización con disolvente para producir CBD. El proceso de cristalización elimina específicamente otros cannabinoides y componentes de la planta para producir más del 98 % de CBD. Aunque el CBD está altamente purificado porque se produce a partir de una planta de cannabis en lugar de hacerlo de forma sintética, hay una pequeña cantidad de otros cannabinoides que se coproducen y coextraen con el CBD. Los detalles de estos cannabinoides y las cantidades en que están presentes en el medicamento se describen en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5: Composición del extracto de CBD altamente purificado

Cannabinoide	Concentración
CBD	> 98 % p/p
CBDA	NMT 0.15 % p/p
CBDV	NMT 1.0 % p/p
$\Delta^9$ THC	NMT 0.15 % p/p
CBD-C4	NMT 0.5 % p/p
> - mayor que	
NMT - no más de	

Ejemplo 1: eficacia del cannabidiol en el tratamiento del SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT (LGS) en pacientes considerados fallos del tratamiento con fármacos antiepilépticos (AED)

Actualmente sólo se han autorizado cuatro productos en la UE para el tratamiento del LGS. Estos medicamentos son rufinamida, lamotrigina, topiramato y felbamato. Los detalles de estos se pueden encontrar en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6: Resumen de las opciones de tratamiento aprobadas para el síndrome de Lennox-Gastaut

Tratamiento	Autorización en la UE	Uso licenciado en LGS ( <a href="http://www.medicines.org.uk">www.medicines.org.uk</a> o sitio web de la EMA)
Rufinamida	Aprobado por procedimiento centralizado el 16/01/2007	Terapia complementaria en el tratamiento de las convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes de 4 años de edad y mayores.
Lamotrigina	Primera aprobación agosto de 1997	Convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut.
Topiramato	Aprobado a nivel nacional; Fecha de la primera autorización en el Reino Unido: 18/07/1995	Terapia complementaria en niños de 2 años o más, adolescentes y adultos con convulsiones de inicio parcial con o sin generalización secundaria o convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias y para el tratamiento de convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.
Felbamato	Aprobado a nivel nacional: Fecha de la primera autorización en Francia: 16/05/1994	Terapia complementaria en el tratamiento de las convulsiones parciales y generalizadas asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut en niños.
		Para uso exclusivo en aquellos pacientes que responden inadecuadamente a tratamientos alternativos y cuya epilepsia es tan



		grave que se considera aceptable un riesgo sustancial de anemia aplásica y/o insuficiencia hepática.
--	--	--

El Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) ha elaborado una vía recomendada para el tratamiento del LGS (NICE, 2016). NICE ha sugerido que el tratamiento de primera línea es el valproato de sodio. Si esto no es eficaz o no se tolera, se debe prescribir lamotrigina como tratamiento complementario.

5

Otros AED que pueden utilizarse son rufinamida, topiramato y felbamato. Por lo general, se necesita una combinación de más de un AED para lograr controlar las convulsiones.

Los cuatro compuestos autorizados en la UE específicamente para el tratamiento del LGS parecen todos actuar a través del bloqueo de los canales de sodio (véase la Tabla 7). Dado que el CBD tiene un modo de acción diferente al de estos tratamientos, ofrece a los prescriptores y a los pacientes una alternativa viable para el tratamiento de esta enfermedad, que notoriamente no responde a los tratamientos antiepilépticos convencionales.

10

Tabla 7: Modos de acción de los fármacos antiepilépticos autorizados en la UE específicamente para tratar el síndrome de Lennox-Gastaut Síndrome

Fármaco	Modo de acción
Rufinamida	Incierto, pero se cree que modula la actividad de los canales de sodio, prolongando su estado inactivo.
Lamotrigina	Es un bloqueador de los canales de sodio dependientes del voltaje y del uso. Inhibe la activación repetitiva sostenida de las neuronas e inhibe la liberación de glutamato (el neurotransmisor que juega un papel clave en la generación de convulsiones epilépticas).
Topiramato	Se desconoce su modo de acción completo, pero se cree que contribuye a los efectos anticonvulsivos a través de:  Acción bloqueadora del canal de sodio dependiente del estado  Potenciación de la actividad del GABA
Felbamato	Un inactivador de canales de sodio.

15

En dos estudios controlados con placebo sobre el CBD como tratamiento para las convulsiones asociadas con LGS, se utilizó cannabidiol como tratamiento complementario en pacientes definidos como resistentes al tratamiento. Los pacientes habían probado previamente y dejado de usar una mediana de 6 AED, y se mantenían con una mediana de 3 AED.

20

El primer estudio fue una comparación aleatorizada, doble ciego, 1:1, de 14 semanas de solución oral de cannabidiol (CBD-OS) versus placebo. El período de tratamiento consistió en un período de titulación de dos semanas seguido de un período de mantenimiento de 12 semanas. El período de tratamiento fue seguido por un período de reducción gradual de 10 días y un período de seguimiento de cuatro semanas. El estudio tuvo como objetivo determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de 20 mg/kg/día de cannabidiol en comparación con placebo.

25

El segundo estudio fue una comparación aleatorizada, doble ciego, 1:1:1, de 14 semanas de dos niveles de dosis de cannabidiol (10 mg/kg/día y 20 mg/kg/día) versus placebo. El período de tratamiento consistió en un período de titulación de dos semanas seguido de un período de mantenimiento de 12 semanas. El período de tratamiento fue seguido por un período de reducción gradual de 10 días y un período de seguimiento de cuatro semanas. El estudio tuvo como objetivo determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de dos niveles de dosis de CBD-OS en comparación con placebo. Los pacientes del grupo placebo se dividieron en dos cohortes equivalentes; la mitad recibió volúmenes de dosificación de 10 mg/kg/día y la otra mitad recibió volúmenes de dosificación de 20 mg/kg/día.

30

Para garantizar que los cuidadores pudieran interpretar una convulsión correctamente, todos los cuidadores recibieron capacitación previa al estudio, y su descripción y clasificación de una convulsión fue verificada de forma independiente por un comité designado por el Consorcio de Estudios de la Epilepsia.

35

A pesar de la cantidad de medicamentos que los pacientes ya estaban tomando, el número de la mediana de convulsiones de caída al inicio del estudio fue superior a 75 por mes en ambos estudios. Se trataba de poblaciones de pacientes con grandes necesidades médicas insatisfechas, que ya habían probado múltiples

AED sin éxito. En muchos casos, los fármacos antiepilépticos que se les administraban incluían aquellos aprobados para el tratamiento del LGS: rufinamida, lamotrigina o topiramato.

Se realizó un análisis del cambio en la frecuencia de las convulsiones con CBD vs placebo en pacientes que estaban tomando, o habían tomado previamente y dejado de tomar, rufinamida, lamotrigina o topiramato; felbamato. Estos pacientes pueden definirse razonablemente como fracasos del tratamiento con AED.

#### Rufinamida

Las tablas 8 a 10 a continuación muestran los resultados en pacientes que han probado la rufinamida y han fracasado, o aquellos que la están tomando actualmente pero tienen convulsiones no controladas. Se observó una reducción significativamente mayor en la frecuencia de caídas y de convulsiones totales y una proporción significativamente mayor de pacientes con una reducción  $\geq 50\%$  en la frecuencia de convulsiones de caídas con la dosis de 20 mg/kg/día de cannabidiol en comparación con placebo.

Tabla 8:

Cambio porcentual desde el inicio en la frecuencia de convulsiones de caída en pacientes que han fracasado con el tratamiento de rufinamida

Variable	Cannabidiol 20 mg/Kg/día (N95)	Cannabidiol 10 mg/Kg/día (N=47)	Placebo (N=95)
Frecuencia de convulsiones de caída (por 28 días)			
Mediana del período de inicio (Q1, Q3)	88.00 (35.78, 156.00)	87.61 (44.00, 224.00)	77.47 (47.31, 125.52)
Mediana del periodo de tratamiento (Q1, Q3)	42.30 (16.57, 136.29)	56.00 (23.76, 128.57)	64.84 (34.22, 116.62)
Mediana % Cambio durante el tratamiento (Q1, Q3)	-38.78 (-68.53, 1.93)	-32.95 (-60.59, 1.42)	-17.09 (-36.22, 1.06)
Diferencia de tratamiento vs. placebo (CI del 95 %) <sup>a</sup>	-19.34 (-30.75, -7.24)	-9.80 (-23.07, 3.05)	-
Valor P <sup>b</sup>	0.0022	0.1314	-

<sup>a</sup> Diferencia de mediana estimada y CI del 95 % calculados mediante el estimador de Hodges-Lehmann.

<sup>b</sup> Valor P calculado a partir de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon

Tabla 9:

Pacientes que han fracasado con el tratamiento de rufinamida que lograron al menos una reducción del 50 % en la frecuencia de convulsiones de caída desde el inicio

Variable	Cannabidiol 20 mg/Kg/día (N95)	Cannabidiol 10 mg/Kg/día (N=47)	Placebo (N=95)
$\geq 50\%$ de reducción en la frecuencia de convulsiones de caída (por 28 días) desde el inicio			
Número de intervinientes (%)	37 (38.9)	13 (27.7)	16 (16.8)
Valor P <sup>a</sup>	0.0011	0.1836	-

<sup>a</sup> Valor p calculado a partir de la prueba exacta de Fisher.

Tabla 10:

Cambio porcentual desde el inicio en la frecuencia total de convulsiones en pacientes que fracasan en el tratamiento con rufinamida

Variable	Cannabidiol 20 mg/Kg/día (N=95)	Cannabidiol 10 mg/Kg/día (N=47)	Placebo (N=95)
Frecuencia de convulsiones totales (por 28 días)			
Mediana del período de inicio (Q1, Q3)	197.87 (91.72, 408.41)	169.00 (85.00, 517.52)	139.07 (70.48, 446.19)
Mediana del periodo de tratamiento (Q1, Q3)	102.20 (39.32, 289.74)	95.51 (39.26, 223.69)	110.53 (61.14, 326.67)
Mediana % Cambio durante el tratamiento (Q1, Q3)	-34.90 (-63.93, -1.44)	-31.25 (-60.71, -10.70)	-12.74 (-37.98, 0.71)
Diferencia de tratamiento vs. placebo (CI del 95 %) <sup>a</sup>	-19.43 (-30.37, -8.55)	-17.54 (-28.27, -5.26)	-
Valor P <sup>b</sup>	0.0008	0.0062	-

5 <sup>a</sup> Diferencia de mediana estimada y CI del 95 % calculados mediante el estimador de Hodges-Lehmann.

<sup>b</sup> Valor P calculado a partir de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon

#### Lamotrigina

10 Las tablas 11 a 13 a continuación muestran los resultados en pacientes que han probado lamotrigina y han fracasado, y aquellos que la están tomando actualmente pero tienen convulsiones no controladas. Hay una reducción significativamente mayor tanto en la frecuencia de las convulsiones de caída como en la frecuencia total y una proporción significativamente mayor de pacientes con una reducción  $\geq 50$  % en la frecuencia de las convulsiones de caída en ambas dosis de cannabidiol en comparación con placebo.

Tabla 11:

15 Cambio porcentual desde el inicio en la frecuencia de convulsiones de caída en pacientes que fracasaron con el tratamiento de lamotrigina

Variable	Cannabidiol 20 mg/Kg/día (N=114)	Cannabidiol 10 mg/Kg/día (N=49)	Placebo (N=116)
Frecuencia de convulsiones de caída (por 28 días)			
Mediana del período de inicio (Q1, Q3)	79.59 (32.00, 156.80)	66.71 (31.00, 152.00)	72.84 (43.68, 128.69)

Mediana del periodo de tratamiento (Q1, Q3)	36.30 (15.43, 116.31)	40.29 (13.58, 86.80)	57.99 (33.20, 125.01)
Mediana % Cambio durante el tratamiento (Q1, Q3)	-40.74 (-69.62, 3.16)	-37.16 (-62.01, -7.14)	-18.19 (-38.87, 1.01)
Diferencia de tratamiento vs. placebo (CI del 95 %) <sup>a</sup>	-19.24 (-30.07, -7.18)	-18.79 (-30.57, -6.03)	-
Valor P <sup>b</sup>	0.0023	0.0040	-

<sup>a</sup> Diferencia de mediana estimada y CI del 95 % calculados mediante el estimador de Hodges-Lehmann.

<sup>b</sup> Valor P calculado a partir de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon

Tabla 12:

Proporción de pacientes que fracasaron con el tratamiento de lamotrigina que lograron al menos un 50% de reducción en la frecuencia de convulsiones de caída desde el inicio.

5

Variable	Cannabidiol 20 mg/Kg/día (N=114)	Cannabidiol 10 mg/Kg/día (N=49)	Placebo (N=116)
<b>≥ 50 % reducción en la frecuencia de convulsiones de caída (por 28 días) desde el inicio</b>			
Número de intervinientes (%)	47 (41.2)	17 (34.7)	19 (16.4)
Valor P <sup>a</sup>	<0.0001	0.0131	-

<sup>a</sup> Valor p calculado a partir de la prueba exacta de Fisher.

Tabla 13:

Cambio porcentual desde el inicio en la frecuencia de convulsiones totales en pacientes que fracasaron con el tratamiento de lamotrigina

10

Variable	Cannabidiol 20 mg/Kg/día (N=114)	Cannabidiol 10 mg/Kg/día (N=49)	Placebo (N=116)
<b>Frecuencia de convulsiones totales (por 28 días)</b>			
Mediana del período de inicio (Q1, Q3)	166.13 (73.00, 404.00)	151.20 (66.71, 314.00)	142.03 (69.56, 427.60)
Mediana del periodo de tratamiento (Q1, Q3)	98.64 (30.89, 266.43)	68.41 (34.42, 179.08)	122.57 (61.89, 366.84)
Mediana %	-34.44	-32.87	-14.51

Cambio durante el tratamiento (Q1, Q3)	(-60.93, -1.44)	(-64.77, -3.30)	(-39.00, 0.70)
Diferencia de tratamiento vs. placebo (CI del 95 %) <sup>a</sup>	-17.35 (-27.82, -7.42)	-19.63 (-32.11, -6.19)	-
Valor P <sup>b</sup>	0.0008	0.0044	-

<sup>a</sup> Diferencia de mediana estimada y CI del 95 % calculados mediante el estimador de Hodges-Lehmann.

<sup>b</sup> Valor P calculado a partir de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon

#### Topiramato

- 5 Las tablas 14 a 16 a continuación muestran los resultados en pacientes que han probado y fracasado con topiramato, y aquellos que lo están tomando actualmente pero tienen convulsiones no controladas. Hay una reducción significativamente mayor tanto en la frecuencia de caídas como en la frecuencia total de convulsiones con ambas dosis de cannabidiol en comparación con placebo, y una mayor proporción de pacientes con una reducción  $\geq 50\%$  en la frecuencia de convulsiones con ambas dosis de cannabidiol en comparación con placebo (alcanzando significancia estadística para la dosis de 20 mg/kg/día pero solo significancia estadística
- 10 marginal para la dosis de 10 mg/kg/día).

Tabla 14:

Cambio porcentual desde el inicio en la frecuencia de convulsiones de caída en pacientes que fracasaron con el tratamiento de topiramato

Variable	Cannabidiol 20 mg/Kg/día (N=111)	Cannabidiol 10 mg/Kg/día (N=56)	Placebo (N=122)
Frecuencia de convulsiones de caída (por 28 días)			
Mediana del período de inicio (Q1, Q3)	88.00 (37.33, 211.75)	87.95 (42.28, 239.21)	76.87 (46.00, 142.90)
Mediana del periodo de tratamiento (Q1, Q3)	44.00 (17.21, 151.51)	57.02 (23.11, 141.85)	64.95 (33.09, 132.13)
Mediana % Cambio durante el tratamiento (Q1, Q3)	-34.13 (-67.28, 4.31)	-36.08 (-60.53, -2.35)	-16.61 (-36.61, 1.06)
Diferencia de tratamiento vs. placebo (CI del 95 %) <sup>a</sup>	-16.83 (-28.28, -4.46)	-16.92 (-28.26, -4.54)	-
Valor P <sup>b</sup>	0.0069	0.0074	-

<sup>a</sup> Diferencia de mediana estimada y CI del 95 % calculados mediante el estimador de Hodges-Lehmann.

- 15 <sup>b</sup> Valor P calculado a partir de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon

Tabla 15:

Proporción de pacientes que fracasaron con el tratamiento de topiramato que lograron al menos un 50 % de reducción en la frecuencia de convulsiones de caída desde el inicio.

Variable	Cannabidiol 20 mg/Kg/día (N=111)	Cannabidiol 10 mg/Kg/día (N=56)	Placebo (N=122)
<b>≥ 50 % de reducción en la frecuencia de convulsiones de caída (por 28 días) desde el inicio</b>			
Número de intervinientes (%)	40 (36.0)	17 (30.4)	21 (17.2)
Valor P <sup>a</sup>	0.0016	0.0517	-

<sup>a</sup> Valor p calculado a partir de la prueba exacta de Fisher.

Tabla 16:

- 5 Cambio porcentual desde el inicio en la frecuencia de convulsiones totales en pacientes que fracasaron con el tratamiento de topiramato

Variable	Cannabidiol 20 mg/Kg/día (N=111)	Cannabidiol 10 mg/Kg/día (N=56)	Placebo (N=122)
<b>Frecuencia de convulsiones totales (por 28 días)</b>			
Mediana del período de inicio (Q1, Q3)	184.41 (93.00, 470.40)	180.13 (82.65, 494.26)	161.72 (74.06, 402.00)
Mediana del periodo de tratamiento (Q1, Q3)	101.71 (37.53, 322.86)	88.31 (41.06, 206.45)	125.15 (65.05, 349.42)
Mediana % Cambio durante el tratamiento (Q1, Q3)	-33.76 (-60.93, -0.09)	-31.57 (-61.30, -6.20)	-14.70 (-39.07, 0.71)
Diferencia de tratamiento vs. placebo (CI del 95 %) <sup>a</sup>	-15.87 (-26.10, -5.32)	-17.04 (-27.40, -5.42)	-
Valor P <sup>b</sup>	0.0034	0.0047	-

<sup>a</sup> Diferencia de mediana estimada y CI del 95 % calculados mediante el estimador de Hodges-Lehmann.

<sup>b</sup> Valor P calculado a partir de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon

#### Felbamato

- 10 Las tablas 17 a 19 a continuación muestran los resultados en pacientes que han probado el felbamato y han fracasado, y aquellos que lo están tomando actualmente pero tienen convulsiones no controladas. Hay una reducción mayor marginalmente estadísticamente significativamente en la frecuencia de convulsiones de caída y una proporción mayor estadísticamente significativamente de pacientes con una reducción ≥ 50 % en la frecuencia de convulsiones de caída con la dosis de 20 mg/kg de cannabidiol en comparación con placebo.

Tabla 17:

15

Cambio porcentual desde el inicio en la frecuencia de convulsiones totales en pacientes que fracasaron con el tratamiento de felbamato

Variable	Cannabidiol 20 mg/Kg/día (N=38)	Cannabidiol 10 mg/Kg/día (N=22)	Placebo (N=51)
Frecuencia de convulsiones de caída (por 28 días)			
Mediana del período de inicio (Q1, Q3)	81.19 (40.65, 245.00)	130.17 (66.71, 227.86)	76.28 (32.52, 140.00)
Mediana del periodo de tratamiento (Q1, Q3)	47.32 (17.21, 136.29)	68.26 (23.76, 171.39)	58.26 (32.29, 113.79)
Mediana % Cambio durante el tratamiento (Q1, Q3)	-31.62 (-74.69, 1.93)	-30.50 (-51.11, 3.03)	-13.64 (-36.06, 2.77)
Diferencia de tratamiento vs. placebo (CI del 95 %) <sup>a</sup>	-17.76 (-36.90, 2.32)	-11.57 (-31.16, 9.21)	-
Valor P <sup>b</sup>	0.0930	0.2984	-

<sup>a</sup> Diferencia de mediana estimada y CI del 95 % calculados mediante el estimador de Hodges-Lehmann.

<sup>b</sup> Valor P calculado a partir de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon

5

Tabla 18:

Proporción de pacientes que fracasaron con el tratamiento de felbamato que lograron al menos un 50 % de reducción en la frecuencia de convulsiones de caída desde el inicio

Variable	Cannabidiol 20 mg/Kg/día (N=38)	Cannabidiol 10 mg/Kg/día (N=22)	Placebo (N=51)
≥ 50 % de reducción en la frecuencia de convulsiones de caída (por 28 días) desde el inicio			
Numero de intervinientes (%)	15 (39.5)	6 (27.3)	7 (13.7)
Valor P <sup>a</sup>	0.0068	0.1921	-

<sup>a</sup> Valor p calculado a partir de la prueba exacta de Fisher.

Tabla 19:

10

Cambio porcentual desde el inicio en la frecuencia de convulsiones totales en pacientes que fracasaron con el tratamiento de felbamato

Variable	Cannabidiol 20 mg/Kg/día (N=38)	Cannabidiol 10 mg/Kg/día (N=22)	Placebo (N=51)
----------	---------------------------------------	---------------------------------------	-------------------

Frecuencia de convulsiones totales (por 28 días)			
Mediana del período de inicio (Q1, Q3)	135.07 (63.47, 452.00)	156.89 (89.79, 520.41)	135.00 (68.00, 279.03)
Mediana del periodo de tratamiento (Q1, Q3)	102.20 (31.11, 394.83)	103.09 (38.50, 188.36)	99.14 (60.38, 319.38)
Mediana % Cambio durante el tratamiento (Q1, Q3)	-27.56 (-64.07, 7.27)	-34.36 (-64.46, -1.39)	-12.53 (-29.89, -1.61)
Diferencia de tratamiento vs. placebo (CI del 95 %) <sup>a</sup>	-14.58 (-32.78, 4.06)	-21.77 (-40.77, -1.96)	-
Valor P <sup>b</sup>	0.1179	0.0282	-

<sup>a</sup> Diferencia de mediana estimada y CI del 95 % calculados mediante el estimador de Hodges-Lehmann.

<sup>b</sup> Valor P calculado a partir de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon

#### Conclusiones

5 Los datos agrupados de dos estudios aleatorizados multicéntricos, multinacionales y bien controlados muestran que los pacientes que toman sin control de las convulsiones, o que han tomado anteriormente y han dejado de tomar, los AED autorizados para su uso en LGS en la UE, obtienen un beneficio significativo del CBD. Este efecto es más significativo con la dosis diaria de 20 mg/kg/día.

10 Estos datos muestran que el tratamiento complementario con CBD puede proporcionar una ventaja clínicamente relevante superior a la obtenida con lamotrigina, rufinamida, felbamato y topiramato. Esta ventaja clínicamente relevante es consistente con el modo de acción diferente del cannabidiol al de estos AED.

Sorprendentemente, el uso combinado de CBD con uno o más de los medicamentos aprobados para tratar LGS, a saber, rufinamida, lamotrigina, topiramato o felbamato, permite una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de caídas y convulsiones totales en pacientes considerados fracasos del tratamiento con su medicación existente.



**REIVINDICACIONES**

1. Cannabidiol (CBD) para su uso en el tratamiento de las convulsiones asociadas con el SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT (LGS) caracterizado porque se considera que el paciente con LGS ha fracasado en el tratamiento con lamotrigina; en donde el CBD se encuentra en forma de un extracto de cannabis altamente purificado que comprende al menos un 98 % (p/p) de CBD o está presente como un compuesto sintético.
2. Cannabidiol (CBD) para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el extracto altamente purificado comprende menos del 0.15 % de THC.
3. Cannabidiol (CBD) para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el extracto comprende además hasta un 1 % de CBDV.
4. Cannabidiol (CBD) para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la dosis de CBD es inferior a 50 mg/kg/día.
5. Cannabidiol (CBD) para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la dosis de CBD es mayor a 20 mg/kg/día.