



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) BR 112020009508-7 A2**



**(22) Data do Depósito: 15/11/2018**

**(43) Data da Publicação Nacional: 13/10/2020**

**(54) Título:** CANABIDIOL PARA USO NO TRATAMENTO DE CONVULSÕES ASSOCIADAS À SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT, E, MÉTODO PARA TRATAR CONVULSÕES ASSOCIADAS À SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT.

**(51) Int. Cl.:** A61K 45/06; A61K 31/352; A61P 25/08.

**(30) Prioridade Unionista:** 15/11/2017 GB 1718862.4.

**(71) Depositante(es):** GW RESEARCH LIMITED.

**(72) Inventor(es):** GEOFFREY GUY; VOLKER KNAPPERTZ.

**(86) Pedido PCT:** PCT GB2018053315 de 15/11/2018

**(87) Publicação PCT:** WO 2019/097238 de 23/05/2019

**(85) Data da Fase Nacional:** 13/05/2020

**(57) Resumo:** A presente invenção se refere ao uso de canabidiol (CBD) no tratamento de pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) que são considerados falhas de tratamento em suas medicações existentes. Em particular o uso de CBD foi encontrado para prover uma redução estatisticamente significativa em ambas convulsões de queda e frequência total de convulsão em pacientes que tentaram e falharam com fármacos antiepilépticos (AEDs) ou naqueles que estavam atualmente tomando AEDs mas tiveram convulsões não controladas. Preferivelmente, os AEDs que mostraram falhas de tratamento são um ou mais de rufinamida, lamotrigina, topiramato e/ou felbamato. Preferivelmente, o CBD usado está na forma de um extrato altamente purificado de cannabis de modo que o CBD esteja presente em mais do que 98% do extrato total (p/p) e os outros componentes do extrato são distinguidos. Em particular, o canabinoide tetra-hidrocanabinol (THC) foi substancialmente removido, a um nível de não mais que 0,15% (p/p) e o análogo propila de CBD, canabidivarina (CBDV) está presente em quantidades de até 1%. Alternativamente, o CBD pode ser um CBD produzido sinteticamente.

# CANABIDIOL PARA USO NO TRATAMENTO DE CONVULSÕES ASSOCIADAS À SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT, E, MÉTODO PARA TRATAR CONVULSÕES ASSOCIADAS À SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT

## CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se refere ao uso de canabidiol (CBD) no tratamento de pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) que apresentaram falhas de tratamento em suas medicações existentes. Em particular o uso de CBD foi verificado para prover uma redução estatisticamente significativa tanto nas convulsões com queda quanto na frequência total de convulsão em pacientes que experimentaram e falharam com fármacos antiepilépticos (AEDs) ou aqueles que estavam atualmente tomando AEDs mas tiveram convulsões não controladas.

[002] Preferivelmente, os AEDs que mostraram falhas de tratamento são um ou mais de rufinamida, lamotrigina, topiramato e/ou felbamato.

[003] Preferivelmente, o CBD usado está na forma de um extrato altamente purificado de cannabis de modo que o CBD esteja presente em mais que 98% do extrato total (p/p) e os outros componentes do extrato sejam distinguidos. Em particular, o canabinoide tetra-hidrocanabinol (THC) foi substancialmente removido, a um nível de não mais que 0,15% (p/p) e o análogo propila de CBD, canabidivarina (CBDV), está presente em quantidades de até 1%. Alternativamente, o CBD pode ser um CBD produzido sinteticamente.

## FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[004] A epilepsia ocorre em aproximadamente 1% da população mundial, (Thurman *et al.*, 2011) da qual 70% são capazes de controlar adequadamente seus sintomas com os fármacos antiepilépticos (AEDs) existentes disponíveis. No entanto, 30% desse grupo de pacientes, (Eadie *et al.*, 2012), são incapazes de obter liberdade de convulsão dos AED que estão

disponíveis e, como tal, são denominados como que sofrem de “epilepsia resistente ao tratamento” (TRE) ou intratável.

[005] A epilepsia resistente ao tratamento ou intratável foi definida em 2009 pela Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) como “*falha de ensaios adequados de dois esquemas de AED tolerados e apropriadamente escolhidos e usados (seja como monoterapias ou em combinação) para alcançar a liberdade de convulsão contínua*” (Kwan *et al.*, 2009).

[006] Indivíduos que desenvolvem epilepsia durante o primeiros anos de vida são frequentemente difíceis de tratar e, como tal, são frequentemente denominados resistentes ao tratamento. As crianças que sofrem convulsões frequentes na infância frequentemente sofrem danos neurológicos que podem causar atrasos cognitivos, comportamentais e motores.

[007] A epilepsia infantil é um distúrbio neurológico relativamente comum em crianças e adultos jovens com uma prevalência de aproximadamente 700 por 100.000. Isso é o dobro do número de adultos epiléticos por população.

[008] Quando uma criança ou adulto jovem apresenta uma convulsão, investigações são normalmente são a fim de investigar a causa. A epilepsia infantil pode ser causada por várias diferentes síndromes e mutações genéticas e, como tal, o diagnóstico dessas crianças pode levar algum tempo.

[009] O principal sintoma de epilepsia são convulsões repetidas. A fim de determinar o tipo de epilepsia ou a síndrome epilética da qual um paciente está sofrendo, é realizada uma investigação sobre o tipo de convulsões que o paciente está enfrentando. Observações clínicas e teste de eletroencefalografia (EEG) são conduzidos e o(s) tipo(s) de convulsão(ões) são classificadas de acordo com a classificação ILAE descrita abaixo.

[0010] A classificação internacional de tipos convulsão propostos pela ILAE foi adotada em 1981 e uma proposta revisada foi publicada pela ILAE

em 2010 e ainda não substituiu a classificação de 1981. A proposta de 2010 para terminologia revisada inclui as alterações propostas para substituir a terminologia de parcial por focal. Além disso, o termo “convulsão parcial simples” foi substituído pelo termo “convulsão focal em que a conscientização/receptividade não é prejudicada” e o termo “convulsão parcial complexa” foi substituído pelo termo “convulsão focal em que a conscientização/consciência é prejudicada”.

[0011] Convulsões generalizadas, onde a convulsão surge dentro e envolve rapidamente redes distribuídas bilateralmente, podem ser divididas em seis subtipos: Convulsões Tônico-Clônicas (grande mal); Crises de Ausência (pequeno mal); Convulsões Clônicas; Convulsões Tônicas; Convulsões Atônicas e Convulsões Mioclônicas.

[0012] Convulsões focais (parciais) onde a convulsão se origina em redes limitadas a apenas um hemisfério, também são divididas em subcategorias. Aqui, a convulsão é distinguida de acordo com uma ou mais características da convulsão, incluindo aura, motora, autonômica e conscientização/receptividade. Onde uma convulsão começa como uma convulsão localizada e rapidamente evolui para ser distribuída em redes bilaterais, essa convulsão é conhecida como um crise convulsiva Bilateral, que é a terminologia proposta para substituir Crises Generalizadas Secundárias (convulsões generalizadas que evoluíram a partir de convulsões focais e não permanecem mais localizadas).

[0013] As síndromes epiléticas frequentemente se apresentam com muitos tipos diferentes de convulsão e a identificação dos tipos de convulsão que um paciente está sofrendo é importante como muitos dos AEDs padrão têm como objetivo tratar ou são eficazes apenas contra um determinado tipo/sub-tipo de convulsão.

[0014] Uma dessas síndromes de epilepsia infantil é a síndrome de Lennox-Gastaut (LGS). A LGS é uma forma grave de epilepsia, onde as

convulsões geralmente começam antes dos 4 anos de idade. Os tipos de convulsões, que variam entre pacientes, incluem tônica (enrijecimento do corpo, desvio para cima dos olhos, dilatação das pupilas e padrões respiratórios alterados), atônica (breve perda de tônus e consciência muscular, causando quedas abruptas), ausência atípica (olhar fixo), e mioclônica (movimentos bruscos dos músculos). Pode haver períodos de convulsões frequentes misturados com períodos breves, relativamente livres de convulsões.

[0015] As convulsões em LGS são frequentemente descritas como “convulsões com queda”. Essas convulsões com queda são definidas como um ataque ou período (atônico, tônico ou tônico-clônica) envolvendo o corpo inteiro, tronco ou cabeça que leva ou poderia ter levado a uma queda, lesão, queda em uma cadeira ou batida na cabeça do paciente em uma superfície.

[0016] A maioria dos pacientes com LGS experimenta algum grau de funcionamento intelectual ou processamento de informações prejudicado, além de atrasos no desenvolvimento e distúrbios comportamentais.

[0017] A LGS pode ser causada por malformações cerebrais, asfixia perinatal, grave lesão na cabeça, infecção do sistema nervoso central e condições degenerativas ou metabólicas herdadas. Em 30-35% dos casos, nenhuma causa pode ser verificada.

[0018] O tratamento de primeira linha para convulsões com queda, incluindo o tratamento de convulsões com queda em pacientes com LGS, geralmente compreende um AED de espectro amplo, como valprato de sódio frequentemente em combinação com rufinamida ou lamotrigina. Outros AEDs que podem ser considerados incluem felbamato, clobazam e topiramato.

[0019] Os AEDs como carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, pregabalina, tiagabina e vigabatrina são contraindicados em convulsões com queda.

[0020] Os AEDs comuns definidos por seus mecanismos de ação são descritos nas seguintes tabelas:

Tabela 1. Exemplos de AEDs de espectro restrito

AED de espectro restrito	Mecanismo	Indicação
Fenitoína	Canal de sódio	Parcial complexa Tônico-clônica
Fenobarbital	GABA/Canal de cálcio	Convulsões parciais Tônico-clônica
Carbamazepina	Canal de sódio	Convulsões parciais Tônico-clônica Convulsões mistas
Oxcarbazepina	Canal de sódio	Convulsões parciais Tônico-clônica Convulsões mistas
Gabapentina	Canal de cálcio	Convulsões parciais Convulsões mistas
Pregabalina	Canal de cálcio	Terapia adjunta para convulsões parciais com ou sem generalização secundária
Lacosamida	Canal de sódio	Terapia adjunta para convulsões parciais
Vigabatrina	GABA	Convulsões tônico-clônicas secundariamente generalizadas Convulsões parciais Espasmos infantis devido à síndrome de West

Tabela 2. Exemplos de AEDs de espectro amplo

AED de espectro amplo	Mecanismo	Indicação
Ácido valproico	GABA/Canal de sódio	Tratamento de primeira linha para convulsões tônico-clônicas, convulsões de ausência e convulsões mioclônicas Tratamento de segunda linha para convulsões parciais e espasmos infantis. Uso intravenoso no status epilepticus
Lamotrigina	Canal de sódio	Convulsões parciais Tônico-clônica Convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut
Etossuximida	Canal de cálcio	Ausência de convulsões
Topiramato	GABA/Canal de sódio	Convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut

Zonisamida	GABA/Cálcio /Canal de sódio	Terapia adjuntiva em adultos com convulsões de início parcial Espasmo infantil Convulsão mista Síndrome de Lennox-Gastaut Mioclônica Convulsão tônico-clônica generalizada
Levetiracetam	Canal de cálcio	Convulsões parciais Terapia adjuntiva para convulsões parciais, mioclônicas e tônico-clônicas
Clonazepam	GABA	Ausências típicas e atípicas Mioclônica infantil Convulsões mioclônicas Convulsões acinéticas
Rufinamida	Canal de sódio	Tratamento adjuntivo de convulsões parciais associadas à síndrome de Lennox-Gastaut

Tabela 3. Exemplos de AEDs usados especificamente na epilepsia infantil

AED	Mecanismo	Indicação
Clobazam	GABA	Terapia adjuntiva em convulsões complexas parciais Status epilepticus Mioclônica Ausência mioclônica Parcial simples Parcial complexa Ausência de convulsões Síndrome de Lennox-Gastaut
Estiripentol	GABA	Epilepsia mioclônica grave na infância (síndrome de Dravet)

[0021] A presente invenção descreve dados surpreendentes de dois estudos controlados por placebo de CBD como tratamento para convulsões associadas com LGS. O CBD foi usado como tratamento complementar em pacientes que foram definidos como resistentes ao tratamento. Os pacientes que anteriormente experimentaram e pararam de usar (falharam) uma média de 6 AEDs e estavam sendo mantidos com uma média de 3 AEDs.

[0022] Apesar desse regime de tratamento intensivo, o número médio de convulsões com queda na avaliação inicial foi superior a 75 por mês em ambos os estudos. Essas eram populações de pacientes com uma alta necessidade médica não atendida, que já haviam tentado e falharam com AEDs múltiplos. Em muitos casos, os AEDs nos quais estavam sendo

mantidos incluíam aqueles aprovados para o tratamento de LGS; rufinamida, lamotrigina ou topiramato.

[0023] Os dados coletados em pacientes que apresentaram falhas de tratamento com um ou mais dos fármacos aprovados existentes para LGS mostraram que o uso de CBD em combinação com esses medicamentos resultou em uma redução estatisticamente significativa tanto nas convulsões com queda quanto na frequência total de convulsão.

[0024] Em agosto de 2017, Gaston *et al.* descreveram que quando o CBD foi administrado a pacientes com epilepsia em um estudo aberto, verificou-se que os níveis séricos de alguns AEDs aumentaram na presença de CBD. O estudo não verificou que esse aumento resultou em uma redução de convulsões em pacientes que apresentaram falhas de tratamento.

#### BREVE SUMÁRIO DA DESCRIÇÃO

[0025] De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção é provido canabidiol (CBD) para uso no tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) distinguido em que os pacientes com LGS que apresentaram uma falha de tratamento com um ou mais fármacos antiepilépticos (AEDs).

[0026] Preferivelmente, os um ou mais AEDs são retirados de rufinamida; lamotrigina; topiramato; e/ou felbamato.

[0027] Preferivelmente, o CBD está na forma de um extrato altamente purificado de cannabis que compreende pelo menos 98% (p/p) de CBD. Alternativamente, o CBD está presente como um composto sintético.

[0028] Preferivelmente, o extrato compreende menos que 0,15% de THC. Mais preferivelmente, o extrato compreende adicionalmente até 1% de CBDV.

[0029] Preferivelmente, a dose de CBD é abaixo de 50 mg/kg/dia, mais preferivelmente abaixo de 30 mg/kg/dia, mais preferivelmente ainda a dose de CBD é de 20 mg/kg/dia ou mais, mais preferivelmente ainda a dose

de CBD é de 10 mg/kg/dia ou mais.

[0030] De acordo com um segundo aspecto da presente invenção é provido um método para tratar convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) compreendendo administrar canabidiol (CBD) a um indivíduo diagnosticado com LGS que apresenta uma falha de tratamento.

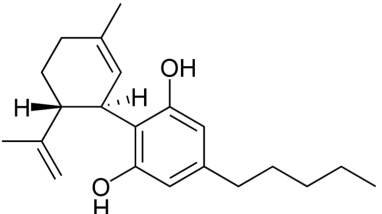
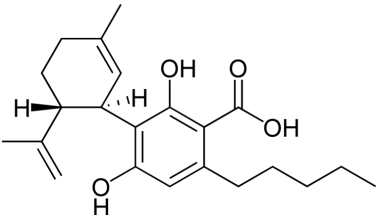
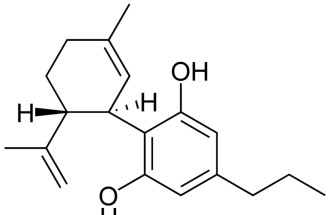
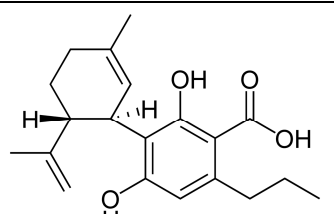
[0031] Preferivelmente, o indivíduo é um humano.

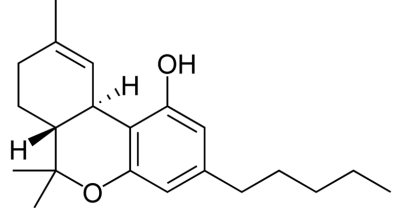
## DEFINIÇÕES

[0032] As definições de alguns dos termos usados para descrever a invenção são detalhadas abaixo:

Os canabinoides descritos no presente pedido são listados abaixo junto com suas abreviações padrão.

Tabela 4. Canabinoides e suas abreviações

CBD	Canabidiol	
CBDA	Ácido canabidiólico	
CBDV	Canabidivarina	
CBDVA	Ácido canabidivarínico	

THC	Tetra-hidrocanabinol	
-----	----------------------	--

[0033] A tabela acima não é exaustiva e meramente detalha os canabinoides que são identificados no presente pedido a título de referência. Até agora mais de 60 canabinoides diferentes foram identificados e esses canabinoides podem ser divididos em diferentes grupos da seguinte forma: Fitocanabinoides; Endocanabinoides e Canabinoides sintéticos (que podem ser canabinoides novos ou fitocanabinoides ou endocanabinoides produzidos sinteticamente).

[0034] “Fitocanabinoides” são canabinoides que se originam na natureza e podem ser encontrados na planta cannabis. Os fitocanabinoides podem ser isolados das plantas para produzir um extrato altamente purificado ou podem ser reproduzidos sinteticamente.

[0035] “Extratos de canabinoides altamente purificados” são definidos como canabinoides que foram extraídos da planta cannabis e purificados na medida em que outros canabinoides e componentes não canabinoides que são coextraídos com os canabinoides foram substancialmente removidos, de modo que o canabinoide altamente purificado seja maior do que ou igual a 98% (p/p) puro.

[0036] “Canabinoides sintéticos” são compostos que têm uma estrutura de canabinoide ou tipo canabinoide e são fabricados usando meios químicos em vez de pela planta.

[0037] Os fitocanabinoides podem ser obtidos como forma neutra (forma descarboxilada) ou de ácido carboxílico dependendo do método usado para extrair os canabinoides. Por exemplo, é conhecido que aquecer a forma de ácido carboxílico faz com que a maior parte da forma de ácido carboxílico seja descarboxilada para a forma neutra.

[0038] “Epilepsia resistente ao tratamento” (TRE) ou “epilepsia

intratável” é definida pela orientação da ILAE de 2009 como epilepsia que não é controlada adequadamente por ensaios de um ou mais AED.

[0039] “Epilepsia infantil” se refere às muitas síndromes diferentes e mutações genéticas que podem ocorrer para causar epilepsia na infância. Exemplos de alguns deles são os seguintes: Síndrome de Dravet; Epilepsia de Ausência Mioclônica; Síndrome de Lennox-Gastaut; Epilepsia Generalizada de origem desconhecida; Mutação CDKL5; Síndrome de Aicardi; complexo de esclerose tuberosa; polimicrogiria bilateral; Dup15q; SNAP25; e síndrome de epilepsia relacionada à infecção febril (FIRES); epilepsia rolândica benigna; epilepsia mioclônica juvenil; espasmo infantil (síndrome de West); e síndrome de Landau-Kleffner. A lista acima é não exaustiva, pois existem muitas epilepsias infantis diferentes.

[0040] “Convulsões com queda” são definidas como uma convulsão envolvendo o corpo inteiro, tronco ou cabeça que leva ou poderia ter levado a um queda, lesão, queda em uma cadeira ou batida na cabeça do paciente em uma superfície. Os tipos de convulsões classificadas como resultando em uma convulsão com queda são atônicas, tônicas ou convulsões tônico-clônicas.

[0041] “Falha de tratamento” é definido como pacientes que estavam atualmente tomando um AED mas continuavam tendo convulsões não controladas, ou que anteriormente tinham tomado e pararam o tratamento com um AED devido à falta de eficácia no controle de convulsões.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

#### PREPARAÇÃO DE EXTRATO DE CBD ALTAMENTE PURIFICADO

[0042] O seguinte descreve a produção do extrato de canabidiol altamente purificado (>98% p/p) que tem uma composição conhecida e constante que foi usada nos Exemplos abaixo.

[0043] Em resumo a substância farmacológica usada é um extrato líquido de dióxido de carbono de alto CBD contendo quimiotipos de Cannabis sativa L. que foi adicionalmente purificado por um método de cristalização de

solvente para produzir CBD. O processo de cristalização remove especificamente outros canabinoides e componentes de plantas para produzir mais que 98% de CBD. Embora o CBD seja altamente purificado porque é produzido a partir de um planta de cannabis e não sinteticamente, existe um pequeno número de outros canabinoides que são coproduzidos e coextraídos com o CBD. Os detalhes desses canabinoides e as quantidades em que estão presentes no medicamento são os descritos na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5: Composição de extrato de CBD altamente purificado

Canabinoide	Concentração
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

> – maior que  
NMT – não mais que

#### EXEMPLO 1: EFICÁCIA DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT (LGS) EM PACIENTES QUE APRESENTAM FALHA DE TRATAMENTO COM O FÁRMACO ANTIEPILÉPTICO (AED)

[0044] Atualmente, apenas quatro produtos foram autorizados na UE para o tratamento de LGS. Esses medicamentos são rufinamida, lamotrigina, topiramato e felbamato. Detalhes destes podem ser verificados na Tabela 6 abaixo.

Tabela 6: Resumo de Opções de Tratamento Aprovadas para Síndrome de Lennox-Gastaut

Tratamento	Autorização na UE	Uso licenciado em LGS ( <a href="http://www.medicines.org.uk">www.medicines.org.uk</a> ou no website da EMA)
Rufinamida	Aprovado por meio do procedimento centralizado em 16/01/2007	Terapia adjuntiva no tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes de 4 anos de idade e mais velhos.
Lamotrigina	Primeira aprovação em agosto de 1997	Convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut.

Topiramato	Aprovado nacionalmente; Data da primeira autorização no UK: 18/07/1995	Terapia adjuntiva em crianças com 2 anos e acima, adolescentes e adultos com convulsões de início parcial com ou sem generalização secundária ou convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias e para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut.
Felbamato	Aprovado nacionalmente: Data da primeira autorização na França: 16/05/1994	Terapia adjuntiva no tratamento de convulsões parciais e generalizadas associadas à síndrome de Lennox-Gastaut em crianças. Para uso apenas nos pacientes que respondem inadequadamente a tratamentos alternativos e cuja epilepsia é tão grave que um risco substancial de anemia aplástica e/ou insuficiência hepática é considerado aceitável

[0045] O Instituto Nacional de Excelência Clínica (NICE) do Reino Unido produziu um caminho recomendado para o tratamento de LGS (NICE, 2016). O NICE sugeriu que o tratamento de primeira linha é valprato de sódio. Se isso não for eficaz ou tolerado, então lamotrigina deve ser prescrita como tratamento adjuvante. Outros AEDs que podem ser usados são rufinamida, topiramato e felbamato. Geralmente, é necessária uma combinação de mais que um AED para obter qualquer controle de convulsão.

[0046] Todos os quatro compostos autorizados na UE especificamente para o tratamento de LGS parecem atuar por meio de bloqueio de canal de sódio (ver Tabela 7). Como o CBD tem um modo de ação diferente para esses tratamentos, oferece aos prescritores e pacientes uma alternativa viável para o tratamento dessa doença, que é notoriamente indiferente aos tratamentos antiepiléticos convencionais.

Tabela 7: Modos de ação de fármacos antiepiléticos autorizados na UE especificamente para tratar Síndrome de Lennox-Gastaut

Fármaco	Modo de ação
Rufinamida	Incerto, mas pensado para modular a atividade de canais de sódio, prolongando seus estados inativos
Lamotrigina	É um bloqueador dependente de voltagem e uso de canais de sódio voltagem-dependentes. Inibe o disparo repetido e contínuo de neurônios e inibe a liberação de glutamato (o neurotransmissor que desempenha um papel fundamental na geração de convulsões epiléticas).
Topiramato	Modo de ação completo desconhecido mas pensado para contribuir para os efeitos anticonvulsivos por meio de: ação de bloqueio de canal de sódio dependente do estado potencialização da atividade de GABA
Felbamato	Um inativador do canal de sódio.

[0047] Em dois estudos controlados por placebo de CBD como um

tratamento para convulsões associadas com LGS, canabidiol foi usado como tratamento complementar em pacientes que foram definidos como resistentes ao tratamento. Os pacientes que anteriormente experimentaram e pararam de usar uma média de 6 AEDs e estavam sendo mantidos com uma média de 3 AEDs.

[0048] O primeiro estudo foi uma comparação aleatória 1:1, duplamente cega, 14 semanas de solução oral de canabidiol (CBD-OS) versus placebo. O período de tratamento consistiu em um período de titulação de duas semanas seguido por um período de manutenção de 12 semanas. O período de tratamento foi seguido por um período de redução gradual de dose de 10 dias e um período de acompanhamento de quatro semanas. O estudo teve como objetivo determinar a eficácia, segurança e tolerabilidade de 20 mg/kg/dia de canabidiol em comparação com placebo.

[0049] O segundo estudo foi uma comparação aleatória 1:1:1, duplamente cega, 14 semanas de dois níveis de dose de canabidiol (10 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia) versus placebo. O período de tratamento consistiu em um período de titulação de duas semanas seguido por um período de manutenção de 12 semanas. O período de tratamento foi seguido por um período de redução gradual de dose de 10 dias e um período de acompanhamento de quatro semanas. O estudo teve como objetivo determinar a eficácia, segurança e tolerabilidade de dois níveis de dose de CBD-OS em comparação com placebo. Os pacientes no grupo placebo foram divididos em duas coortes equivalentes; metade recebendo volumes de dosagem de 10 mg/kg/dia e metade recebendo volumes de dosagem de 20 mg/kg/dia.

[0050] A fim de garantir que os cuidadores fossem capazes de interpretar uma convulsão corretamente, todos os cuidadores se submeteram ao treinamento pré-estudo, e suas descrições e classificações de uma convulsão foram independentemente verificadas por um comitê nomeado pelo *Epilepsy Study Consortium*.

[0051] Apesar do número de medicamentos, que os pacientes já estavam tomando, o número médio de convulsões com queda na avaliação inicial foi superior a 75 por mês em ambos os estudos. Essas eram populações de pacientes com uma alta necessidade médica não atendida, que já haviam tentado e falharam AEDs múltiplos. Em muitos casos, os AEDs nos quais estavam sendo mantidos incluíam aqueles aprovados para o tratamento de LGS; rufinamida, lamotrigina ou topiramato.

[0052] Uma análise da alteração na frequência de convulsão de CBD vs. placebo em pacientes que estavam atualmente tomando, ou que anteriormente tinham tomado e pararam, cada um de rufinamida, lamotrigina ou topiramato; felbamato foi realizada. Esses pacientes podem ser razoavelmente definidos como falhas de tratamento com AED.

#### Rufinamida

[0053] As Tabelas 8 a 10 abaixo mostram os resultados em pacientes que experimentaram e falharam com rufinamida, ou aqueles que estão atualmente tomando rufinamida mas têm convulsões não controladas. Houve uma redução significativamente maior na queda e na frequência total de convulsão e uma proporção significativamente maior de pacientes com uma redução de  $\geq 50\%$  na frequência de convulsão com queda na dose de 20 mg/kg/dia de canabidiol em comparação com placebo.

Tabela 1: Alteração de Porcentagem da Avaliação Inicial na Frequência de Convulsão com Queda em Pacientes com Falhas de Tratamento com Rufinamida

Variável	Canabidiol 20 mg/kg/dia (N=95)	Canabidiol 10 mg/kg/dia (N=47)	Placebo (N=95)
Frequência de Convulsão com Queda (por 28 Dias)			
Média do Período de Avaliação Inicial (Q1, Q3)	88,00 (35,78, 156,00)	87,61 (44,00, 224,00)	77,47 (47,31, 125,52)
Média do Período de Tratamento (Q1, Q3)	42,30 (16,57, 136,29)	56,00 (23,76, 128,57)	64,84 (34,22, 116,62)
% Média de Alteração Durante o Tratamento (Q1, Q3)	-38,78 (-68,53, 1,93)	-32,95 (-60,59, 1,42)	-17,09 (-36,22, 1,06)

Diferença de Tratamento vs. Placebo (95% CI) <sup>a</sup>	-19,34 (-30,75, -7,24)	-9,80 (-23,07, 3,05)	-
P-value <sup>b</sup>	0,0022	0,1314	-

<sup>a</sup> Diferença média estimada e 95% CI calculado usando a abordagem de Hodges–Lehmann.

<sup>b</sup> p-value calculado a partir de um teste de Wilcoxon rank–sum.

**Tabela 2: Pacientes com Falhas de Tratamento com Rufinamida que Obtiveram Pelo Menos uma Redução de 50% na Frequência de Convulsão com Queda da Avaliação Inicial**

Variável	Canabidiol 20 mg/kg/dia (N=95)	Canabidiol 10 mg/kg/dia (N=47)	Placebo (N=95)
Redução de $\geq 50\%$ na Frequência de Convulsão com Queda (por 28 Dias) da Avaliação Inicial			
Número de Respondentes (%)	37 (38,9)	13 (27,7)	16 (16,8)
P-value <sup>a</sup>	0,0011	0,1836	-

<sup>a</sup> p-value calculado a partir de um teste exato de Fisher.

**Tabela 3: Alteração de Porcentagem da Avaliação Inicial na Frequência Total de Convulsão em Pacientes com Falhas de Tratamento com Rufinamida**

Variáveis	Canabidiol 20 mg/kg/dia (N=95)	Canabidiol 10 mg/kg/dia (N=47)	Placebo (N=95)
Frequência Total de Convulsão (por 28 Dias)			
Média do Período de Avaliação Inicial (Q1, Q3)	197,87 (91,72, 408,41)	169,00 (85,00, 517,52)	139,07 (70,48, 446,19)
Média do Período de Tratamento (Q1, Q3)	102,20 (39,32, 289,74)	95,51 (39,26, 223,69)	110,53 (61,14, 326,67)
% Média de Alteração Durante o Tratamento (Q1, Q3)	-34,90 (-63,93, -1,44)	-31,25 (-60,71, -10,70)	-12,74 (-37,98, 0,71)
Diferença de Tratamento vs. Placebo (95% CI) <sup>a</sup>	-19,43 (-30,37, -8,55)	-17,54 (-28,27, - 5,26)	-
P-value <sup>b</sup>	0,0008	0,0062	-

<sup>a</sup> Diferença média estimada e 95% CI calculado usando a abordagem de Hodges–Lehmann.

<sup>b</sup> p-value calculado a partir de um teste de Wilcoxon rank–sum.

## Lamotrigina

[0054] As Tabelas 11 a 13 abaixo mostram os resultados em pacientes que experimentaram e falharam com lamotrigina, e aqueles que estão atualmente tomando lamotrigina mas tiveram convulsões não controladas. Há uma redução significativamente maior tanto na frequência total de convulsão e queda quanto em uma proporção significativamente maior de pacientes com uma redução de  $\geq 50\%$  na frequência de convulsão com queda em ambas as doses de canabidiol em comparação com placebo.

**Tabela 4: Alteração de Porcentagem da Avaliação Inicial na Frequência de Convulsão com Queda em Pacientes com Falhas de Tratamento com**

## Lamotrigina

Variáveis	Canabidiol 20 mg/kg/dia (N=114)	Canabidiol 10 mg/kg/dia (N=49)	Placebo (N=116)
<b>Frequência de Convulsão com Queda (por 28 Dias)</b>			
Média do Período de Avaliação Inicial (Q1, Q3)	79,59 (32,00, 156,80)	66,71 (31,00, 152,00)	72,84 (43,68, 128,69)
Média do Período de Tratamento (Q1, Q3)	36,30 (15,43, 116,31)	40,29 (13,58, 86,80)	57,99 (33,20, 125,01)
% Média de Alteração Durante o Tratamento (Q1, Q3)	-40,74 (-69,62, 3,16)	-37,16 (-62,01, -7,14)	-18,19 (-38,87, 1,01)
Diferença de Tratamento vs. Placebo (95% CI) <sup>a</sup>	-19,24 (-30,07, -7,18)	-18,79 (-30,57, -6,03)	-
P-value <sup>b</sup>	0,0023	0,0040	-

<sup>a</sup> Diferença média estimada e 95% CI calculado usando a abordagem de Hodges–Lehmann.

<sup>b</sup> p-value calculado a partir de um teste de Wilcoxon rank–sum.

**Tabela 5: Proporção de Pacientes com Falhas de Tratamento com Lamotrigina que Obtiveram Pelo Menos uma Redução de 50% na Frequência de Convulsão com Queda da Avaliação Inicial**

Variável	Canabidiol 20 mg/kg/dia (N=114)	Canabidiol 10 mg/kg/dia (N=49)	Placebo (N=116)
<b>Redução de ≥ 50% na Frequência de Convulsão com Queda (por 28 Dias) da Avaliação Inicial</b>			
Número de Respondentes (%)	47 (41,2)	17 (34,7)	19 (16,4)
P-value <sup>a</sup>	<0.0001	0,0131	-

<sup>a</sup> p-value calculado a partir de um teste exato de Fisher.

**Tabela 6: Alteração de Porcentagem da Avaliação Inicial na Frequência Total de Convulsão em Pacientes com Falhas de Tratamento com Lamotrigina**

Variável	Canabidiol 20 mg/kg/dia (N=114)	Canabidiol 10 mg/kg/dia (N=49)	Placebo (N=116)
<b>Frequência Total de Convulsão (por 28 Dias)</b>			
Média do Período de Avaliação Inicial (Q1, Q3)	166,13 (73,00, 404,00)	151,20 (66,71, 314,00)	142,03 (69,56, 427,60)
Média do Período de Tratamento (Q1, Q3)	98,64 (30,89, 266,43)	68,41 (34,42, 179,08)	122,57 (61,89, 366,84)
% Média de Alteração Durante o Tratamento (Q1, Q3)	-34,44 (-60,93, -1,44)	-32,87 (-64,77, -3,30)	-14,51 (-39,00, 0,70)
Diferença de Tratamento vs. Placebo (95% CI) <sup>a</sup>	-17,35 (-27,82, -7,42)	-19,63 (-32,11, -6,19)	-
P-value <sup>b</sup>	0,0008	0,0044	-

<sup>a</sup> Diferença média estimada e 95% CI calculado usando a abordagem de Hodges–Lehmann.

<sup>b</sup> p-value calculado a partir de um teste de Wilcoxon rank–sum.

## Topiramato

[0055] As Tabelas 14 a 16 abaixo mostram os resultados em pacientes

que experimentaram e falharam com topiramato, e aqueles que estão atualmente tomando topiramato mas tiveram convulsões não controladas. Há uma redução significativamente maior na frequência total de convulsão e queda em ambas doses de canabidiol em comparação com placebo, e uma proporção maior de pacientes com uma redução de  $\geq 50\%$  na frequência de convulsão com queda em ambas doses de canabidiol em comparação com placebo (atingindo significado estatístico para a dose de 20 mg/kg/dia mas apenas significado estatístico marginal para a dose de 10 mg/kg/dia).

Tabela 7: Alteração de Porcentagem da Avaliação Inicial na Frequência de Convulsão com Queda em Pacientes com Falhas de Tratamento com Topiramato

Variável	Canabidiol 20 mg/kg/dia (N=111)	Canabidiol 10 mg/kg/dia (N=56)	Placebo (N=122)
Frequência de Convulsão com Queda (por 28 Dias)			
Média do Período de Avaliação Inicial (Q1, Q3)	88,00 (37,33, 211,75)	87,95 (42,28, 239,21)	76,87 (46,00, 142,90)
Média do Período de Tratamento (Q1, Q3)	44,00 (17,21, 151,51)	57,02 (23,11, 141,85)	64,95 (33,09, 132,13)
% Média de Alteração Durante o Tratamento (Q1, Q3)	-34,13 (-67,28, 4,31)	-36,08 (-60,53, -2,35)	-16,61 (-36,61, 1,06)
Diferença de Tratamento vs. Placebo (95% CI) <sup>a</sup>	-16,83 (-28,28, -4,46)	-16,92 (-28,26, -4,54)	-
P-value <sup>b</sup>	0,0069	0,0074	-

<sup>a</sup> Diferença média estimada e 95% CI calculado usando a abordagem de Hodges–Lehmann.

<sup>b</sup> p-value calculado a partir de um teste de Wilcoxon rank–sum.

Tabela 8: Proporção de Pacientes com Falhas de Tratamento com Topiramato que Obtiveram Pelo Menos uma Redução de 50% na Frequência de Convulsão com Queda da Avaliação Inicial

Variável	Canabidiol 20 mg/kg/dia (N=111)	Canabidiol 10 mg/kg/dia (N=56)	Placebo (N=122)
Redução de $\geq 50\%$ na Frequência de Convulsão com Queda (por 28 Dias) da Avaliação Inicial			
Número de Respondentes (%)	40 (36,0)	17 (30,4)	21 (17,2)
P-value <sup>a</sup>	0,0016	0,0517	-

<sup>a</sup> p-value calculado a partir de um teste exato de Fisher.

Tabela 9: Alteração de Porcentagem da Avaliação Inicial na Frequência Total de Convulsão em Pacientes com Falhas de Tratamento com Topiramato

Variável	Canabidiol 20 mg/kg/dia (N=111)	Canabidiol 10 mg/kg/dia (N=56)	Placebo (N=122)
----------	---------------------------------	--------------------------------	-----------------

Frequência Total de Convulsão (por 28 Dias)			
Média do Período de Avaliação Inicial (Q1, Q3)	184,41 (93,00, 470,40)	180,13 (82,65, 494,26)	161,72 (74,06, 402,00)
Média do Período de Tratamento (Q1, Q3)	101,71 (37,53, 322,86)	88,31 (41,06, 206,45)	125,15 (65,05, 349,42)
% Média de Alteração Durante o Tratamento (Q1, Q3)	-33,76 (-60,93, -0,09)	-31,57 (-61,30, -6,20)	-14,70 (-39,07, 0,71)
Diferença de Tratamento vs. Placebo (95% CI) <sup>a</sup>	-15,87 (-26,10, -5,32)	-17,04 (-27,40, -5,42)	-
P-value <sup>b</sup>	0,0034	0,0047	-

<sup>a</sup> Diferença média estimada e 95% CI calculado usando a abordagem de Hodges–Lehmann.

<sup>b</sup> p-value calculado a partir de um teste de Wilcoxon rank–sum.

## Felbamato

[0056] As Tabelas 17 a 19 abaixo mostram os resultados em pacientes que experimentaram e falharam com felbamato, e aqueles que estão atualmente tomando felbamato mas tiveram convulsões não controladas. Há uma redução marginalmente estatisticamente significativamente maior na frequência de convulsão com queda e uma proporção estatisticamente significativamente maior de pacientes com uma redução de  $\geq 50\%$  na frequência de convulsão com queda na dose de 20 mg/kg de canabidiol em comparação com placebo.

Tabela 10: Alteração de Porcentagem da Avaliação Inicial na Frequência de Convulsão com Queda em Pacientes com Falhas de Tratamento com Felbamato

Variável	Canabidiol 20 mg/kg/dia (N=38)	Canabidiol 10 mg/kg/dia (N=22)	Placebo (N=51)
Frequência de Convulsão com Queda (por 28 Dias)			
Média do Período de Avaliação Inicial (Q1, Q3)	81,19 (40,65, 245,00)	130,17 (66,71, 227,86)	76,28 (32,52, 140,00)
Média do Período de Tratamento (Q1, Q3)	47,32 (17,21, 136,29)	68,26 (23,76, 171,39)	58,26 (32,29, 113,79)
% Média de Alteração Durante o Tratamento (Q1, Q3)	-31,62 (-74,69, 1,93)	-30,50 (-51,11, 3,03)	-13,64 (-36,06, 2,77)
Diferença de Tratamento vs. Placebo (95% CI) <sup>a</sup>	-17,76 (-36,90, 2,32)	-11,57 (-31,16, 9,21)	-
P-value <sup>b</sup>	0,0930	0,2984	-

<sup>a</sup> Diferença média estimada e 95% CI calculado usando a abordagem de Hodges–Lehmann.

<sup>b</sup> p-value calculado a partir de um teste de Wilcoxon rank–sum.

Tabela 11: Proporção de Pacientes com Falhas de Tratamento com Felbamato

que Obtiveram Pelo Menos uma Redução de 50% na Frequência de Convulsão com Queda da Avaliação Inicial

Variável	Canabidiol 20 mg/kg/dia (N=38)	Canabidiol 10 mg/kg/dia (N=22)	Placebo (N=51)
Redução de $\geq 50\%$ na Frequência de Convulsão com Queda (por 28 Dias) da Avaliação Inicial			
Número de Respondentes (%)	15 (39,5)	6 (27,3)	7 (13,7)
P-value <sup>a</sup>	0,0068	0,1921	-

<sup>a</sup> p-value calculado a partir de um teste exato de Fisher.

Tabela 12: Alteração de Porcentagem da Avaliação Inicial na Frequência Total de Convulsão em Pacientes com Falhas de Tratamento com Felbamato

Variável	Canabidiol 20 mg/kg/dia (N=38)	Canabidiol 10 mg/kg/dia (N=22)	Placebo (N=51)
Frequência Total de Convulsão (por 28 Dias)			
Média do Período de Avaliação Inicial (Q1, Q3)	135,07 (63,47, 452,00)	156,89 (89,79, 520,41)	135,00 (68,00, 279,03)
Média do Período de Tratamento (Q1, Q3)	102,20 (31,11, 394,83)	103,09 (38,50, 188,36)	99,14 (60,38, 319,38)
% Média de Alteração Durante o Tratamento (Q1, Q3)	-27,56 (-64,07, 7,27)	-34,36 (-64,46, -1,39)	-12,53 (-29,89, -1,61)
Diferença de Tratamento vs. Placebo (95% CI) <sup>a</sup>	-14,58 (-32,78, 4,06)	-21,77 (-40,77, -1,96)	-
P-value <sup>b</sup>	0,1179	0,0282	-

<sup>a</sup> Diferença média estimada e 95% CI calculado usando a abordagem de Hodges–Lehmann.

<sup>b</sup> p-value calculado a partir de um teste de Wilcoxon rank-sum.

## Conclusões

[0057] Dados reunidos de dois estudos randomizados bem controlados, multicêntricos e multinacionais mostram que pacientes que estão tomando sem controle de convulsão, ou que tomaram anteriormente e pararam, os AEDs autorizados para uso em LGS na UE, continuam a alcançar benefício significativo do CBD. Esse efeito é mais significativo na dose diária de 20 mg/kg/dia.

[0058] Esses dados mostram que o tratamento complementar com CBD é capaz de prover uma vantagem clinicamente relevante ultrapassando os obtidos por lamotrigina, rufinamida, felbamato e topiramato. Essa vantagem clinicamente relevante é consistente com o modo de ação diferente de canabidiol em relação aos desses AEDs.

[0059] Surpreendentemente, o uso combinado de CBD com um ou

mais dos medicamentos aprovados para tratar LGS, nomeados rufinamida, lamotrigina, topiramato ou felbamato permite uma redução estatisticamente significativa na frequência total de convulsão e queda em pacientes que apresentaram falhas de tratamento em suas medicações existentes.

## REIVINDICAÇÕES

1. Canabidiol (CBD) para uso no tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), caracterizado pelo fato de que os pacientes com LGS são considerados uma falha de tratamento com um ou mais fármacos antiepilépticos (AEDs).

2. Canabidiol (CBD) para uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os um ou mais AEDs são retirados de rufinamida; lamotrigina; topiramato; e/ou felbamato.

3. Canabidiol (CBD) para uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o CBD está na forma de um extrato altamente purificado de cannabis que compreende pelo menos 98% (p/p) de CBD.

4. Canabidiol (CBD) para uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o CBD está presente como um composto sintético.

5. Canabidiol (CBD) para uso de acordo com um reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o extrato altamente purificado compreende menos que 0,15% de THC.

6. Canabidiol (CBD) para uso de acordo com um reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o extrato compreende adicionalmente até 1% de CBDV.

7. Canabidiol (CBD) para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que a dose do CBD é abaixo de 50 mg/kg/dia.

8. Canabidiol (CBD) para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que a dose de CBD é maior do que 20 mg/kg/dia.

9. Método para tratar convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), caracterizado pelo fato de que compreende

administrar canabidiol (CBD) a um indivíduo diagnosticado com LGS que é considerado uma falha de tratamento.

RESUMO**CANABIDIOL PARA USO NO TRATAMENTO DE CONVULSÕES ASSOCIADAS À SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT, E, MÉTODO PARA TRATAR CONVULSÕES ASSOCIADAS À SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT**

A presente invenção se refere ao uso de canabidiol (CBD) no tratamento de pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) que apresentaram falhas de tratamento em suas medicações existentes. Em particular o uso de CBD foi verificado para prover uma redução estatisticamente significativa tanto nas convulsões com queda quanto na frequência total de convulsão em pacientes que experimentaram e falharam com fármacos antiepilépticos (AEDs) ou naqueles que estavam atualmente tomando AEDs mas tiveram convulsões não controladas. Preferivelmente, os AEDs que mostraram falhas de tratamento são um ou mais de rufinamida, lamotrigina, topiramato e/ou felbamato. Preferivelmente, o CBD usado está na forma de um extrato altamente purificado de cannabis de modo que o CBD esteja presente em mais que 98% do extrato total (p/p) e os outros componentes do extrato sejam distinguidos. Em particular, o canabinoide tetra-hidrocanabinol (THC) foi substancialmente removido, a um nível de não mais que 0,15% (p/p) e o análogo propila de CBD, canabidivarina (CBDV) está presente em quantidades de até 1%. Alternativamente, o CBD pode ser um CBD produzido sinteticamente.