



Carissimi Colleghi,

la Commissione Farmaco ha il piacere di inviarvi la prima newsletter di aggiornamento sui farmaci antiepilettici del 2019. Questo bimestre, in collaborazione con il **gruppo di studio "Cannabis ed epilessia"** è stata effettuata una selezione di articoli che ha portato alla stesura di un breve testo. L'obiettivo che si propone è quello di fornire un quadro generale del ruolo della *Cannabis* e dei suoi estratti nel trattamento dell'epilessia, dagli studi preclinici ai più recenti RCT. Si fa presente come gli articoli di seguito riportati siano una breve e non esaustiva selezione di articoli pubblicati su riviste internazionali ai quali approcciarsi con una ottica critica soprattutto per gli studi "*real-life*" che spesso necessitano ulteriori conferme per validare le conclusioni ottenute.

La newsletter ha il fine di mantenere un aggiornamento costante sulle novità terapeutiche nell'epilessia e dare supporto ed informazioni utili nella gestione clinica-farmacologica dei pazienti senza sostituirsi alla Buona Pratica Clinica ed al giudizio degli specialisti.

### ***Cannabis ed Epilessia***

L'epilessia, uno dei disordini neurologici cronici più comuni, colpisce circa 65 milioni di persone in tutto il mondo<sup>1</sup>. L'epilessia viene definita resistente al trattamento (TRE) quando non si ottiene il controllo delle crisi nonostante l'impiego di almeno due regimi terapeutici, adeguatamente selezionati, di farmaci antiepilettici (AED) al massimo dosaggio tollerato a scopo terapeutico<sup>2</sup>.

Nonostante negli ultimi anni ci sia stato un importante incremento di trattamenti disponibili, che hanno permesso una migliore gestione del paziente con un'ampia scelta terapeutica, la percentuale di pazienti con TRE è ancora intorno al 30%<sup>3-5</sup>. Tutte le forme di epilessia possono essere resistenti al trattamento, sebbene più frequentemente refrattarie alla terapia siano le encefalopatie epilettiche [sindrome di Dravet (DS)<sup>6</sup> e sindrome di Lennox-Gastaut (LGS)<sup>7</sup>], la FIRES (*Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome*)<sup>8</sup> e l'epilessia associata a sclerosi tuberosa (TSC)<sup>9</sup>.

La TRE comporta problematiche significative, soprattutto perché le forme resistenti che insorgono nei primi anni di vita si associano frequentemente a ritardi cognitivi, dello sviluppo e motori<sup>10</sup>. Secondo alcuni studi, le crisi e l'attività epilettiforme interictale contribuiscono direttamente ai ritardi dello sviluppo psicomotorio ed un controllo precoce delle crisi, anche attraverso nuovi trattamenti, potrebbe migliorare gli *outcome* di questi pazienti. Pertanto, è prioritaria la ricerca di nuovi presidi terapeutici e nell'ultimo decennio la comunità scientifica ha rivolto particolare attenzione all'attività antiepilettica dei cannabinoidi.

### ***Cannabis: una breve storia di cinque millenni***

L'uso di estratti di *Cannabis* nel trattamento di diversi disturbi, inclusi l'anoressia, il dolore e le crisi epilettiche è documentato da quasi cinque millenni. Vi sono testimonianze del suo impiego provenienti da civiltà in ogni parte del globo, con un uso documentato tra Sumeri, Egizi, Greci, nella medicina indiana e nella medicina islamica medievale<sup>11</sup>. Le prime indagini scientifiche delle proprietà antiepilettiche della *Cannabis* risalgono alla fine del XIX secolo, quando medici britannici e statunitensi riportarono casi di pazienti epilettici trattati con successo con estratti di Cannabis Indica, tanto da affermare che "*la professione ha acquisito un rimedio anticonvulsivo di grande valore*".

La *Cannabis* è rimasta nelle farmacopee delle nazioni occidentali fino al XX secolo, ma la mancanza di standardizzazione della sua biodisponibilità e le problematiche legate al proibizionismo hanno impedito il suo utilizzo come trattamento antiepilettico per più di 50 anni. Le ricerche sono ripartite nei primi anni del 1970 con incoraggianti risultati sia in laboratorio che nella pratica clinica.

I primi studi sono stati promettenti ma mancavano di sufficiente rigore scientifico. Solo successivamente, la ripresa della ricerca associata ad esperimenti di massa da parte di famiglie di pazienti con epilessia ha portato, ancora una volta, ad un intenso interesse per i farmaci a base di *Cannabis*, con maggiore attenzione al cannabidiolo e al tetra-idrocannabinolo, ma anche alle loro forme acide, acido cannabidiolico e tetra-idrocannabinolico e più limitatamente ad altri fitocannabinoidi<sup>12</sup>.

## **Regolamentazione italiana attuale**

Attualmente, in Italia, la *Cannabis* a uso terapeutico non è approvata come farmaco ma è legale ed è regolata dalla legge n. 94/98 (Legge Di Bella). La prescrizione come preparazione galenica magistrale da allestire in farmacia a partire dalle infiorescenze è permessa da qualsiasi medico iscritto all'Albo per qualsiasi indicazione terapeutica sotto la propria responsabilità (in quanto *off-label*) con Ricetta non Ripetibile (RNR). È possibile prescrivere l'assunzione con vaporizzatore Volcano, infuso o decotto, estratto in olio. Le prescrizioni sono monitorate dall'Istituto Superiore di Sanità e il costo è a carico del paziente fatta eccezione per leggi e decreti regionali che regolano la rimborsabilità a carico del sistema sanitario. Sul territorio nazionale si fa riferimento alla monografia della *Cannabis flos* della farmacopea tedesca e alla monografia del materiale vegetale per estrazione di principi attivi della farmacopea europea, ma non esiste una regolamentazione standardizzata per gli estratti, in particolare per i prodotti a base di cannabidiolo, sollevando importanti preoccupazioni circa le garanzie sulla composizione e sulla qualità dei prodotti commercializzati al di fuori del circuito farmaceutico<sup>13,14</sup>.

In base al DM del 9/11/2015 la prescrizione di *Cannabis* ad uso medico in Italia riguarda:

- dolore cronico, associato a Sclerosi Multipla e a lesioni del midollo spinale;
- nausea e vomito da chemioterapia, radioterapia e terapie per HIV;
- stimolazione dell'appetito nella cachessia, nell'anoressia, in pazienti oncologici o affetti da AIDS;
- glaucoma (per il suo effetto ipotensivo);
- sindrome di *Gilles de La Tourette*;

Finora, l'unica regione in Italia che ha deliberato in merito all'uso dei cannabinoidi in epilessia è stata la Puglia con il DGR N. 512 19 aprile 2016.

## **Cannabis, Fitocannabinoidi e Sistema Endocannabinoide**

La *Cannabis* è una pianta dioica appartenente alla famiglia delle *Cannabaceae*. La sua tassonomia è oggetto di controversie, ma attualmente si ritiene che esista un'unica specie, la *Cannabis Sativa L.*, con due sottospecie (*Cannabis Sativa L. subsp. Sativa* e *Cannabis Sativa L. subsp. Indica*), e quattro varietà [*Cannabis Sativa L. subsp. Sativa var. Sativa*; *Cannabis Sativa L. subsp. Sativa var. Spontanea Vavilov*; *Cannabis Sativa L. subsp. Indica var. Indica (Lam) Wehmer*; *Cannabis sativa L. subsp. Indica var. Kafiristanica (Vavilov)*] (WHO Expert Committee, 2018). La *Cannabis* contiene circa 500 componenti, di cui oltre 100 composti a struttura terpenofenolica, i fitocannabinoidi, tra i quali si annoverano  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo ( $\Delta^9$ -THC),  $\Delta^9$ -tetraidrocannabivarina ( $\Delta^9$ -THCV), cannabinolo (CBN), cannabidiolo (CBD), cannabidivarina (CBDV), cannabigerolo (CBG) e cannabicromene (CBC)<sup>15</sup>.

Le strutture del  $\Delta^9$ -THC (il principale composto psicoattivo della *Cannabis*) e del CBD (il principale composto privo di potenziale di abuso) sono state studiate negli anni '60 inaugurando l'era moderna degli studi sulla *Cannabis*, proseguita con l'identificazione degli endocannabinoidi N-arachidonoiletanolamide (anandamide) e 2-arachidonoil glicerolo (2-AG)<sup>16</sup>.

**Il sistema endocannabinoide**, descritto per la prima volta tra gli anni '80 e '90, comprende un insieme di ligandi endogeni, recettori, enzimi di sintesi e di degradazione. I recettori dei cannabinoidi (CBR), scoperti prima dei relativi ligandi endogeni, sono recettori di superficie accoppiati alla proteina G, presenti su diversi tipi cellulari. Si distinguono due tipi di CBR: CB1, espresso principalmente nel sistema nervoso centrale, influenza l'eccitabilità neuronale modulando il rilascio di neurotrasmettitori, e CB2, espresso principalmente in aree non cerebrali, coinvolto nella risposta immunitaria.

Ci sono evidenze crescenti che gli endocannabinoidi svolgano un ruolo protettivo contro le crisi, sopprimendo l'eccitabilità neuronale patologica, come dimostrato in modelli murini di epilessia<sup>17</sup>. L'attivazione del recettore CB1 mediante anandamide, 2-AG e agonisti selettivi di sintesi in modelli animali in vivo ha dimostrato una significativa prevenzione delle crisi epilettiche<sup>18-22</sup>. Inoltre, è stata segnalata una marcata *down-regulation* dell'espressione del recettore CB1 e dei terminali assonici glutammatergici nell'ippocampo umano affetto da epilessia refrattaria<sup>23</sup>. La *down-regulation* è stata anche associata ad una ridotta espressione di una proteina che interagisce con il recettore CB1 e dell'enzima che sintetizza 2-AG. La valutazione dei livelli di anandamide e 2-AG nel liquido cerebrospinale di pazienti con epilessia del lobo temporale non in trattamento ha mostrato una riduzione significativa dei livelli di anandamide rispetto ai controlli sani (pazienti epilettici =  $2.55 \pm 1.78$  pmol/ml, controlli sani =  $11.65 \pm 7.53$  pmol/ml; n = 9 per entrambi i gruppi, p<0.01). Questo risultato supporta l'ipotesi che una disfunzione del sistema endocannabinoide possa essere coinvolta nella patogenesi dell'epilessia, sebbene il ruolo di questa dis-regolazione in vivo sia poco chiaro<sup>24</sup>. Per quanto concerne il  $\Delta^9$ -THCV, vari studi hanno riportato una certa attività antiepilettica in vitro ed effetti anticonvulsivanti molto limitati su modelli di crisi indotte da pentilene-tetrazolo<sup>25</sup>.

In alcuni modelli di crisi acuta sono stati studiati anche antagonisti e agonisti inversi sintetici dei recettori CB1. Ciò che ne è risultato è che mentre l'agonismo parziale o completo sul recettore CB1 produce ampi effetti anticonvulsivanti, l'antagonismo neutro ha effetti molto limitati sulle crisi, mentre l'agonismo inverso non ha effetto od esercita un

limitato effetto pro-convulsivo. Infine, studi condotti sul CBN non hanno mostrato alcun effetto sulle crisi indotte, chimicamente o elettricamente, in modelli murini<sup>26</sup>.

La scelta di utilizzare il termine *endocannabinoide* per definire questo sistema è data dal fatto che il recettore CB1 fosse il target del  $\Delta^9$ -THC. Tuttavia, non tutti i cannabinoidi agiscono tramite il sistema endocannabinoide, e degli oltre 100 fitocannabinoidi presenti nella *Cannabis*, solo 3 interagiscono con i recettori CB1 e CB2. In particolare,  $\Delta^9$ -THC esercita un'attività agonista parziale sui recettori CB1 e CB2, il cannabinoide è un agonista degli stessi recettori circa 50 volte più potente del  $\Delta^9$ -THC, mentre il  $\Delta^9$ -THCV è un antagonista competitivo<sup>27</sup>.

### **CBD: farmacologia, studi preclinici e clinici**

Negli ultimi anni nel campo dell'epilessia, considerati i risultati in numerosi studi preclinici e clinici e l'assenza degli effetti caratteristici del  $\Delta^9$ -THC e di potenziale di abuso, l'attenzione dei ricercatori si è particolarmente concentrata sul CBD ed in parte sulla CBDV, nonostante possiedano meccanismi d'azione molto simili, e meno sugli altri composti estratti dalla *Cannabis*.

### **Farmacocinetica**

Il CBD presenta una biodisponibilità orale bassa (circa il 6%, inoltre la presenza di cibo può modificarne sostanzialmente la biodisponibilità) a causa di uno scarso assorbimento nel tratto gastrointestinale e di un significativo metabolismo di primo passaggio. Un recente studio condotto su modelli animali ha dimostrato come la farmacocinetica del CBD possa essere influenzata dalla modalità di somministrazione e dagli eccipienti, poiché somministrando la stessa dose orale (50 mg/Kg) in etanolo e in olio di oliva, la biodisponibilità risulta maggiore con la formulazione in olio<sup>28</sup>.

Il CBD è una molecola altamente lipofila e si distribuisce rapidamente nei tessuti ricchi di lipidi, incluso il parenchima cerebrale, con un ampio volume di distribuzione (~32 L/kg). Come la maggior parte dei cannabinoidi, il CBD viene ampiamente metabolizzato a livello epatico dagli enzimi del citocromo P 450 (CYP), prevalentemente dalle isoforme CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19. L'emivita rientra in un range compreso tra 18 e 32 ore<sup>29</sup>.

In vitro ed in modelli animali è stato dimostrato che il CBD inibisce le classi CYP2C e CYP3A<sup>30</sup> ed esercita una potenziale attività sia di induzione che di inibizione sui CYP1A2 e CYP2B6.

Per tale motivo è necessario considerare la presenza di possibili interazioni farmacocinetiche tra il CBD e i substrati delle isoforme enzimatiche CYP1A2 e CYP2B6 e delle classi CYP2C e CYP3A.

La co-somministrazione di forti induttori di CYP3A4 o CYP2C19 riduce la concentrazione plasmatica di CBD e può ridurre l'efficacia, mentre la co-somministrazione di inibitori di queste stesse isoforme, incrementando le concentrazioni plasmatiche di CBD, può aumentare il rischio di reazioni avverse.

L'utilizzo concomitante di CBD e clobazam incrementa di circa tre volte la concentrazione plasmatica di N-desmetilclobazam, il metabolita attivo del clobazam (substrato del CYP 2C19), e ciò potrebbe aumentare il rischio di reazioni avverse correlate al clobazam. I pazienti che assumono CBD e clobazam possono lamentare sonnolenza, e in questi casi deve essere considerata la possibilità di ridurre il dosaggio di uno dei due farmaci<sup>31</sup>.

La co-somministrazione di CBD ed acido valproico aumenta il rischio di incremento degli enzimi epatici<sup>32</sup>.

### **Farmacodinamica**

IL CBD ha un'affinità recettoriale bassa per CB1 e CB2, ed è stato quindi ipotizzato che svolga la sua azione antiepilettica attraverso altri sistemi non endocannabinoidi. Tuttavia, è stata recentemente dimostrata un'attività di modulazione allosterica negativa sul recettore CB1<sup>33</sup>.

Le proprietà antiepilettiche del CBD sembrano essere mediate da una moltitudine di meccanismi che includono effetti agonisti e antagonisti su canali del sodio e del calcio, su trasportatori di neurotrasmettitori e su recettori accoppiati alla proteina G.

A concentrazioni micromolari basse, fino a concentrazioni sub-micromolari, il CBD blocca il recettore orfano accoppiato alla proteina G *GPR55* e il canale cationico *TRPM8* (*transient receptor potential of melastatin type 8*). Il CBD modula il *signaling* dell'adenosina agendo sia a livello recettoriale che attraverso il blocco del trasportatore nucleosidico *ENT*, inibisce le correnti mediate dal canale *VDAC1* (noto anche come porina mitocondriale), dai canali *VGCC* (*human T-type voltage-gated calcium channels*) e dai canali *VGSC* (*voltage-gated sodium channels*), sebbene quest'ultimo blocco non abbia dimostrato effetti anticonvulsivanti nei modelli animali. Il CBD è un potente inibitore del trasporto mediato da *ABCC1* (*multidrug resistance-associated protein 1*) e dalla glicoproteina P, è un agonista del recettore *5-HT1a*, dei recettori della *glicina* che esprimono le subunità  $\alpha 3$  e  $\alpha 1$  e del canale cationico *TRPA1* (*transient receptor potential of ankyrin type 1*). Esercita inoltre un effetto bidirezionale sul calcio intracellulare e una modulazione allosterica sui recettori oppioidi  $\mu$  e  $\delta$ .

A concentrazioni micromolari più elevate, il CBD sembra essere coinvolto nell'attivazione del recettore  $\gamma$  attivato dai proliferatori dei perossisomi (PPAR) ed è un agonista dei canali cationici *TRPV1* e *TRPV2* (*transient receptor potential of vanilloid type 1 and 2*).

Inoltre, inibisce il trasportatore di membrana responsabile del *reuptake* dell'anandamide e svolge un ruolo controverso sull'attività idrolitica dell'enzima FAAH (amide idrolasi degli acidi grassi) responsabile della sua degradazione. Infine, diversi studi hanno riportato l'attività del CBD sugli enzimi coinvolti nel metabolismo del colesterolo<sup>29,34</sup>.

### **Studi Preclinici**

I primi studi condotti su modelli animali utilizzando il  $\Delta^9$ -THC hanno mostrato principalmente effetti anticonvulsivanti, anche se non documentati in tutti gli studi<sup>29</sup>, ma l'insorgenza di effetti avversi (AE) psicoattivi, cognitivi e psichiatrici<sup>35</sup> ha spostato l'attenzione, come detto, sulle proprietà antiepilettiche di altri fitocannabinoidi, in particolare il CBD e la CBDV.

Il CBD ha effetti neuroprotettivi ed antinfiammatori e la sua natura polifenolica lo rende un potente antiossidante<sup>29</sup>. Viene frequentemente definito "non psicoattivo" o "non psicotropico" rispetto al  $\Delta^9$ -THC, ma questi termini sono inaccurati, poiché il CBD sembra avere importanti benefici farmacologici su ansia, schizofrenia, dipendenza e forse anche sulla depressione. Il CBD dovrebbe essere preferibilmente definito come "non intossicante" e privo di potenziale di abuso, non essendo associato a rinforzo, *craving* e utilizzo compulsivo<sup>36,37</sup>.

La CBDV è un analogo del CBD con meccanismo d'azione simile, ma così come per il CBD, ancora non del tutto chiarito<sup>29</sup>. Sia CBD che CBDV hanno mostrato effetti anticonvulsivanti in vitro ed in modelli animali<sup>38,39</sup>: il CBD ha dimostrato di ridurre l'ampiezza e la durata di potenziali epilettiformi spontanei in vitro e di avere effetti anticonvulsivanti in diversi modelli murini di crisi indotte in acuto (mediante pentilene-tetrazolo, pilocarpina, penicillina e *maximal electroshock*)<sup>38</sup>. La CBDV ha attenuato significativamente i potenziali epilettiformi in modelli di stato epilettico-simili indotti in vitro ed ha dimostrato significativi effetti anticonvulsivanti su vari modelli murini di crisi indotte (audiogene, da *maximal electroshock* e da pentilene-tetrazolo). La CBDV ha inoltre dimostrato di ridurre significativamente le crisi indotte da pilocarpina ma solo in co-somministrazione con acido valproico o fenobarbital<sup>40</sup>. È stato recentemente condotto un lavoro su modelli murini di crisi in età neonatale/infantile, utilizzando ratti di 10 (P10) e 20 (P20) giorni di vita. La CBDV ha svolto un'attività anticonvulsivante dipendente dall'età e dal tipo di crisi del modello: nei ratti P10 ha soppresso solo le crisi indotte da pentilene-tetrazolo, nei ratti P20 ha soppresso le crisi indotte da pentilene-tetrazolo, metil-6,7-dimetossi-4-etil-beta-carbolina-3-carbossilato e *maximal electroshock*. Tra i ratti P10 e P20 è stato osservato un significativo incremento dell'espressione di un target della CBDV, TRPV1, in diverse regioni cerebrali, e l'effetto anticonvulsivante della CBDV si è ridotto nei modelli P20 knockout per TRPV1. Infine, il trattamento con CBDV ha mostrato effetti neuroprotettivi in saggi di neurotossicità nei cervelli di ratto ancora immaturi. L'effetto neuroprotettivo è stato osservato in diverse aree cerebrali a eccezione di quella talamica, nella quale era presente un incremento della morte cellulare, sebbene inferiore a quello osservato nei saggi di neurotossicità con fenobarbital<sup>41</sup>.

### **Studi Clinici**

Sulla base dei dati provenienti dagli studi preclinici e dalle segnalazioni aneddotiche del suo utilizzo in bambini con sindrome di Dravet (DS) e con altre epilessie severe dell'infanzia<sup>39,42-45</sup>, si è sviluppata una collaborazione tra un gruppo di ricercatori e la casa farmaceutica GW, al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia del CBD in pazienti con TRE ad esordio infantile<sup>46</sup>. In questo studio *open-label* di Devinsky et al., che ha incluso 214 pazienti con TRE, di cui il 19% con sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) ed il 20% con DS, il CBD ha ridotto la frequenza delle crisi con un profilo di sicurezza accettabile.

Successivamente, sono stati condotti due studi randomizzati controllati con placebo ed in doppio cieco, che hanno arruolato pazienti con DS (GWPCARE1 Part B e GWPCARE2). In questi studi è stata dimostrata una significativa riduzione della frequenza delle crisi convulsive (tonico-cloniche, toniche, cloniche ed atoniche) significativamente nel gruppo trattato con CBD rispetto al placebo, ed eventi avversi accettabili<sup>47</sup>.

Successivamente, sono stati condotti anche altri due trial clinici, sempre con placebo ed in doppio cieco, che hanno arruolato pazienti con LGS (GWPCARE3 e GWPCARE4). Dopo 2 settimane di titolazione e 12 settimane di mantenimento, l'aggiunta di CBD ha ridotto, rispetto al placebo, la frequenza delle *drop seizures* (crisi atoniche, toniche o tonico-cloniche che coinvolgono l'intero corpo, il tronco o la testa che hanno portato o potrebbero avere portato il paziente a una caduta, ad un infortunio, od a battere la testa su una superficie) ed ha mostrato un buon profilo di tollerabilità<sup>48,49</sup>. A seguito dei risultati ottenuti negli studi clinici, nel giugno 2018 il CBD è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) come AED aggiuntivo in pazienti di almeno 2 anni di età con DS o LGS. Attualmente, il farmaco è sotto revisione regolamentare con l'Agenzia Europea del Farmaco e una decisione è prevista nella prima metà del 2019.

Recentemente, al fine di stimare l'efficacia e la sicurezza del CBD come trattamento aggiuntivo nei pazienti con epilessia non adeguatamente controllata, è stata condotta una metanalisi che ha incluso tutti gli studi clinici

randomizzati con placebo e trattamento *add-on* con CBD, in singolo o in doppio cieco, in pazienti con epilessia non controllata<sup>50</sup>.

L'*outcome* di efficacia è stato stabilito in una riduzione maggiore o uguale al 50% della frequenza mensile di tutte le crisi (convulsive e non convulsive) rispetto al basale. Gli *outcome* di sicurezza e tollerabilità includevano la percentuale di partecipanti che hanno riportato un AE al trattamento o che hanno abbandonato la terapia per ogni causa. Sono state valutate anche variazioni rispetto al basale in misure di *global functioning*, tra cui la P/CGIC (*Patient or Caregiver Global Impression of Change*), disturbi del sonno, sonnolenza diurna, qualità della vita ed adattamento comportamentale.

Per l'analisi sono stati utilizzati i dati relativi alla popolazione *intention-to-treat* (ITT). Sono stati inclusi quattro studi condotti su 550 pazienti (suddivisi in 323 per il gruppo CBD e 227 per il gruppo placebo) con LGS e DS<sup>47-49,51</sup>. In tutti gli studi, il trattamento attivo era rappresentato da un estratto purificato di CBD in soluzione orale (100 mg/ml), somministrato due volte al giorno al preesistente regime antiepilettico.

Per quanto riguarda gli *outcome* di efficacia, la differenza media aggregata nella variazione della frequenza delle crisi è risultata 19.5 punti percentuali (IC al 95% 8.1-31.0; p = 0.001) tra i gruppi CBD 10 mg e placebo e 19.9 punti percentuali (IC 95% 11.8-28.1; p <0.001) tra i bracci CBD 20 mg e placebo, a favore del CBD. L'aggiunta di CBD al dosaggio di 10 o 20 mg/kg/die è stata associata ad una riduzione significativa della frequenza delle crisi convulsive rispetto al placebo. Non c'è stata invece una differenza significativa nella riduzione della frequenza delle crisi non convulsive tra CBD al dosaggio di 10 mg e il placebo. Il CBD ad alte dosi è stato complessivamente più efficace nel ridurre la frequenza delle crisi non convulsive rispetto al placebo, ma l'effetto non ha raggiunto la significatività tra i pazienti con DS. La riduzione della frequenza di tutti i tipi di crisi di almeno il 50% si è verificata nel 37.2% dei pazienti nel gruppo trattato con 20 mg di CBD e nel 21.2% dei partecipanti trattati con placebo (RR 1.76, IC 95% 1.07-2.88; p=0.025).

In sintesi, l'aggiunta di CBD ha migliorato il controllo delle crisi sia convulsive che non convulsive nei pazienti con LGS, mentre non ha ridotto le crisi non convulsive nei pazienti con DS.

Riguardo agli *outcome* di sicurezza, la sospensione del farmaco per qualsiasi causa si è verificata nell' 11.1% dei pazienti del gruppo CBD e nel 2.6% nel gruppo placebo (RR 3.54, IC 95% 1.55-8.12; p=0.003). L'interruzione del trattamento a causa di AE si è verificato nell'8.9% dei pazienti nei bracci attivi di trattamento e nell'1.8% dei pazienti nel braccio controllo (RR 5.59, IC 95% 1.87-16.73, p=0.002), mentre gli AE si sono verificati nell'87.9% dei pazienti trattati con CBD e nel 72.2% dei pazienti trattati con placebo (RR 1.22, IC 95% 1.11-1.33, p<0.001).

Nello specifico, i tassi di incidenza degli AE nei gruppi CBD vs placebo sono riportati nella Tabella 1.

**Tabella 1: tassi di incidenza degli AE nei gruppi CBD vs placebo.**

AE	CBD (%)	Placebo (%)
Sonnolenza	24.5	8.4
Diminuzione dell'appetito	20.1	4.8
Diarrea	18.2	8.6
Aumento delle transaminasi sieriche*	16.1	0.9
Febbre	13.0	10.6
Infezione delle alte vie respiratorie	10.5	10.0
Vomito	10.8	11.5
Sedazione	9.7	1.1
Astenia	7.5	4.0
*più di tre volte i limiti normali <sup>46</sup> . Modificato da Lattanzi et al., 2018a.		

Infine, miglioramenti rispetto al basale sulla base dello score P/CGIC sono stati riportati in 177 su 292 pazienti (60.3%) nei bracci CBD ed in 82 su 218 pazienti (38.8%) nel braccio placebo (RR 1.57, IC 95% 1.30-1.91; p<0.001). Non sono state riportate differenze significative rispetto al basale negli *score* delle altre scale che hanno valutato disturbi del sonno, sonnolenza diurna, qualità della vita ed adattamento comportamentale.

Numerosi altri studi clinici sono in corso attualmente per valutare l'efficacia del CBD nella sclerosi tuberosa, negli spasmi infantili e nell'epilessia focale refrattaria.

In particolare, il GWPCARE5, uno studio di estensione *open-label* ancora in corso (con fine prevista a giugno 2019), ha l'obiettivo di valutare la sicurezza a lungo termine del CBD in *add-on* nei pazienti che hanno completato il trattamento

in GWPCARE3 o GWPCARE4 e nei pazienti con DS che hanno completato il trattamento in uno dei due studi di fase 3 (GWPCARE1 o GWPCARE2).

Sono già stati presentati i dati dell'analisi ad interim di sicurezza, efficacia ed *outcome* riferiti dal paziente<sup>52,53</sup>. I pazienti compresi nello studio *open-label* con LGS avevano un'età compresa tra i 2 e i 55 anni, diagnosi clinica di LGS non adeguatamente controllata, una storia di pattern EEG punta-onda lenta (<3 Hz) e almeno 2 *drop seizures* a settimana durante il periodo basale dello studio originario.

I pazienti con DS avevano diagnosi clinica confermata dall'*Epilepsy Study Consortium* e non adeguatamente controllata. I pazienti provenienti da GWPCARE1 (Parte B) e GWPCARE2 avevano età compresa tra 2 e 18 anni ed almeno 4 crisi convulsive nel periodo basale, infine i pazienti provenienti dallo studio *dose-ranging* GWPCARE1 (Parte A) avevano età compresa tra 4 e 10 anni e meno di 4 crisi convulsive durante il periodo basale. I pazienti hanno continuato a ricevere CBD in soluzione orale (100 mg/ml; titolato da 2.5 a 20 mg/kg/die in 2 settimane) durante il periodo di mantenimento, con possibili riduzioni o incrementi fino a un massimo di 30 mg/kg/die. L'obiettivo primario dello studio è stato la valutazione della sicurezza a lungo termine e della tollerabilità del trattamento di *add-on* con CBD, sulla base di AE, esami strumentali e parametri clinici di laboratorio, compresi i livelli sierici degli enzimi epatici. Gli obiettivi secondari sono stati la valutazione dell'efficacia sulla base dei cambiamenti nella frequenza delle *drop seizures* e delle crisi totali, del *rate* di riduzione delle crisi, degli episodi di stato epilettico e degli *outcome* riportati dal paziente in base ai cambiamenti nella scala P/CGIC. È stata determinata la frequenza mensile di crisi per ciascun periodo finestra di 12 settimane.

Dei 368 pazienti che hanno completato il trattamento negli studi GWPCARE3 e GWPCARE4, ne sono stati arruolati 366 (99.5%) in 53 centri negli Stati Uniti ed in Europa. Poco più della metà dei pazienti era di sesso maschile e la maggior parte ha ricevuto almeno 3 AED concomitanti (i più comuni clobazam ed acido valproico). La durata mediana del trattamento è stata di 38 settimane (range 3-430 giorni) ad una dose media di 22.8 mg/kg/die. La maggior parte dei pazienti (92.1%) ha riportato AE, principalmente di lieve (32.5%) o moderata (43.4%) gravità, ma solo 35 pazienti (9.6%) hanno interrotto il trattamento a causa degli AE.

Gli AE più comuni sono stati diarrea (26.8%), sonnolenza (23.5%) e convulsioni (21.3%). La sonnolenza si è verificata più frequentemente in pazienti con concomitante uso di clobazam [57 su 188 pazienti (30.3%)]. Aumenti delle transaminasi epatiche sono state riportate in 37 pazienti (10.1%), di cui 29 in trattamento concomitante con acido valproico.

La riduzione mediana rispetto al basale nella frequenza delle *drop seizures* (quantificata mensilmente per un periodo superiore alle 12 settimane) variava dal 48% al 60% fino alla 48° settimana. La riduzione mediana della frequenza mensile di tutte le crisi variava dal 48% al 57% fino alla 48° settimana. L'88% dei pazienti/*caregivers* ha riportato un miglioramento delle condizioni generali del paziente sulla scala P/CGIC.

Dei 278 pazienti che avevano completato gli RCT originali sulla DS, ne sono stati arruolati 264 in 49 centri negli Stati Uniti, Europa ed Israele. La durata mediana del trattamento è stata di 274 giorni (range 1-512) ad una dose media di 21 mg/kg/die con una mediana di 3 farmaci antiepilettici concomitanti. Gli AE si sono verificati nel 93.2% dei pazienti ed erano per lo più lievi (36.7%) o moderati (39.0%) e solo 17 pazienti (6.4%) hanno interrotto il trattamento a causa di AE. Tra questi i più comunemente riportati sono stati diarrea (34.5%), febbre (27.3%), diminuzione dell'appetito (25.4%) e sonnolenza (24.6%).

Infine, 22 dei 128 pazienti in trattamento nello studio GWPCARE1 (17.2%), tutti in trattamento con acido valproico, hanno avuto aumenti delle transaminasi epatiche tre volte superiori ai limiti normali. Nei pazienti dello studio GWPCARE1 (Parte B), la riduzione mediana rispetto al basale della frequenza mensile di crisi valutata nei periodi di 12 settimane fino alla settimana 48 variava dal 38% al 44% per le crisi convulsive e dal 39% al 51% per le crisi totali. Dopo 48 settimane di trattamento, l'85% dei pazienti/*caregivers* ha riportato un miglioramento delle condizioni generali del paziente sulla scala P/CGIC.

I risultati di questo studio *open-label* dimostrano che il trattamento *add-on* a lungo termine con CBD ha un profilo di sicurezza accettabile ed è ben tollerato anche nel lungo trattamento. La riduzione della frequenza delle crisi osservata negli studi clinici originali è stata mantenuta nel trattamento a lungo termine ed è stata considerata significativa dai pazienti e dai loro *caregivers*, come indicato dai punteggi P/CGIC.

### **Cannabinoidi: Revisioni sistematiche degli studi clinici**

Recentemente, gli studi clinici condotti sull'impiego dei derivati della *Cannabis* nell'epilessia sono stati oggetto di due revisioni sistematiche della letteratura.

La prima, al fine di stimare l'efficacia e la sicurezza dei cannabinoidi come trattamento aggiuntivo nei pazienti con epilessia non adeguatamente controllata, ha sintetizzato le evidenze provenienti da RCT e da studi osservazionali<sup>54</sup>. L'*outcome* primario è stato stabilito nella percentuale di pazienti con una riduzione maggiore o uguale al 50% della frequenza mensile delle crisi. Gli *outcome* secondari comprendevano la percentuale di pazienti *seizure-free*, la percentuale di partecipanti che hanno riportato un AE al trattamento o che hanno abbandonato lo studio per ogni causa e la valutazione delle variazioni rispetto al basale degli indicatori di qualità della vita (QoL) tra cui cambiamenti di umore, comportamento, sonno, attenzione, linguaggio e abilità cognitive, sociali e motorie. Ad ogni studio riportato è stato attribuito un grado di evidenza sulla base del *GRADE* (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*)<sup>55</sup>.

Sono stati inclusi 6 RCT comprendenti studi in doppio cieco, in parallelo e in *cross-over* e 30 studi osservazionali, tra cui studi retrospettivi, studi di intervento *open-label*, studi di casi e studi *self-report*. Gli RCT (per un totale di 555 pazienti con TRE, prevalentemente LGS e DS), sono stati condotti tutti con CBD in *add-on*; gli studi osservazionali (per un totale di 2.865 pazienti con TRE, tra cui LGS, DS e sindrome di *Doose*) hanno valutato principalmente l'*add-on* di CBD, ma anche della *Cannabis Sativa*, del *dronabinolo*, di estratti combinati CBD:THC e di varie altre combinazioni di cannabinoidi.

Per quanto riguarda l'*outcome* primario, il CBD si è dimostrato più efficace del placebo nel ridurre di oltre il 50% la frequenza delle crisi (RR 1.74, IC 95% 1.24-2.43, 2RCT, 291 pazienti, età media 25.9 anni,  $I^2=0\%$ ) e aggregando i risultati di 17 studi osservazionali, il 48.5% dei pazienti ha ottenuto una riduzione delle crisi di almeno il 50% (IC 95% 39.0-58.1%, 970 pazienti, età media 8.8 anni,  $I^2=79.5\%$ ). Questa stima della percentuale di *responders*, sebbene più alta, è paragonabile a quella dei due RCT (42.6% e 44.2%), più ampi e con evidenze di qualità maggiore. In sintesi, ci sono evidenze di qualità variabile che l'aggiunta di CBD possa portare a una riduzione delle crisi maggiore o uguale al 50% e non ci sono evidenze sufficienti provenienti da studi di qualità medio-alta per valutare l'effetto terapeutico della *Cannabis Sativa*, dei suoi estratti e delle combinazioni CBD:THC.

Riguardo agli *outcome* secondari, il CBD ha dimostrato maggiore efficacia rispetto al placebo nel raggiungere la completa libertà da crisi (RR 6.17, IC 95% 1.50-25.32, 3 RCT, 306 pazienti, età media 16.4 anni,  $I^2=0\%$ ) e nel migliorare la QoL (RR 1.73, IC 95% 1.33-2.26, 2RCT, 274 pazienti, età media 12.6 anni,  $I^2=0\%$ ), sebbene aumentando il rischio di AE (RR 1.24, IC 95% 1.13-1.36, 3 RCT, 516 pazienti, età media 13.7 anni,  $I^2=0\%$ ). Accorpando gli studi osservazionali, l'8.5% dei pazienti ha ottenuto la completa libertà da crisi (IC 95% 3.8-14.5%, 944 pazienti, età media 8.1 anni,  $I^2=77.3\%$ ), il 55% un miglioramento della QoL (IC 95% 40.5-70.6%, 440 pazienti, età media 12.7 anni,  $I^2=93.9\%$ ) e il 50.6% ha sperimentato almeno un AE (IC 95% CI 31.7-69.4%, 651 pazienti, età media 12.6 anni,  $I^2=94.4\%$ ). Negli RCT, i pazienti trattati con CBD hanno mostrato maggiore probabilità di abbandonare lo studio rispetto ai pazienti trattati con placebo (RR 4.87; IC 95% 1.10-21.68, 2 RCT, 345 pazienti, età media 11.9 anni,  $I^2=0\%$ ) a causa della comparsa di AE, mentre non sono state osservate differenze tra i due gruppi nel ritiro per ogni causa. La percentuale accorpata dei pazienti che hanno abbandonato gli studi non RCT per ogni causa è pari al 28.0% (IC 95% 5.2-59.5%, 486 pazienti, età media 8.7 anni,  $I^2=98.0\%$ ). In sintesi, ci sono evidenze di qualità variabile che l'aggiunta di CBD possa aiutare a raggiungere la completa libertà da crisi e a migliorare la QoL e che i pazienti trattati con CBD abbiano maggiore probabilità di sperimentare AE e di abbandonare il trattamento.

*In conclusione, l'aggiunta di CBD può ridurre la frequenza delle crisi nelle TRE ad insorgenza pediatrica, ma le evidenze di qualità provengono da pochi studi, condotti principalmente su campioni pediatrici con rare e severe sindromi epilettiche (in particolare LGS e DS). Sono necessari quindi ulteriori RCT che valutino anche altre sindromi e altri cannabinoidi, al fine di ricavare evidenze più solide sui rischi e i benefici dell'impiego degli estratti della Cannabis nel trattamento dell'epilessia.*

La seconda revisione ha valutato i benefici e i potenziali rischi dei prodotti a base di *Cannabis* nel trattamento delle epilessie nei pazienti pediatrici<sup>56</sup>. L'*outcome* primario è stato la libertà da crisi, gli *outcome* secondari includevano la frequenza delle crisi (totali, tonico-cloniche, riduzione maggiore o uguale al 50% rispetto al basale), la valutazione di QoL, sonno, stato epilettico, casi di morte, frequenza di AE gastrointestinali (diarrea e vomito) ed accessi al pronto soccorso. Per ogni studio che riportasse almeno un *outcome* di interesse è stato valutato il rischio di *bias*, ed è stato utilizzato il *GRADE* per valutare la qualità dell'evidenza.

Sono stati inclusi 4 RCT (estratto purificato di CBD in soluzione orale vs placebo per un totale di 550 pazienti con LGS e DS) e 19 studi non randomizzati (studi di coorte prospettici e retrospettivi, indagini trasversali, serie di casi per un totale di 1.115 pazienti con diverse forme di TRE, tra cui DS, TSC, FIRES e sindrome di *Sturge-Weber*).

I trattamenti descritti negli studi includevano il CBD nel 68% dei casi, ma anche interventi non meglio specificati, estratti fatti in casa, prodotti provenienti da forniture illecite. Nella maggior parte degli studi i prodotti a base di

*Cannabis* sono stati somministrati per os. Al contrario degli RCT, gli studi non randomizzati erano tutti ad alto rischio di bias.

L'analisi degli RCT non ha mostrato differenze statisticamente significative tra CBD e placebo nel raggiungere la libertà da crisi (RR 6.77, IC 95% 0.36-128.38; 1 RCT). Non sono state osservate differenze negli *score* che hanno valutato la QoL (differenza media 0.6, IC 95% da -2.6 a 3.9; 3 RCT) e i disturbi del sonno (differenza media -0.3, IC 95% da -0.8 a 0.2; 3 RCT). L'impiego del CBD ha mostrato, rispetto al placebo, una riduzione statisticamente significativa della frequenza mensile di crisi (-19.8%, IC 95% da -27.0% a -12.6%, 3 RCT) e un aumento del numero di pazienti che hanno ottenuto una riduzione della frequenza di crisi di almeno il 50% (RR 1.76, IC 95% 1.07-2.88; 1 RCT). Riguardo agli AE gastrointestinali, non sono state osservate differenze significative nei casi di vomito (RR 1.00, IC 95% 0.51-1.96; 4 RCT), mentre è stato osservato un aumento dei casi di diarrea (RR 2.25, IC 95% 1.38-3.68; 3 RCT).

L'analisi degli studi non randomizzati è stata condotta accorpando, ove possibile, i risultati. Il 7% dei pazienti ha ottenuto la completa libertà da crisi (IC 95% 4-11%, 761 pazienti, I<sup>2</sup> 72%), con stime più elevate negli studi trasversali, e il 48% ha avuto una riduzione della frequenza di crisi di almeno il 50% (IC 95% 39-57%, 641 pazienti, I<sup>2</sup> 79%). Negli studi non randomizzati l'aggiunta di CBD ha determinato un miglioramento della QoL statisticamente significativo rispetto al basale, e il 44% dei pazienti ha ottenuto un miglioramento del sonno utilizzando gli estratti della *Cannabis*, prevalentemente CBD (IC 95% 15-72%, 368 pazienti, I<sup>2</sup> 98%). L'8% dei pazienti ha sperimentato almeno un AE gastrointestinale tra diarrea e vomito (IC 4-12%, 682 pazienti, I<sup>2</sup> 69%). La stima dell'incidenza di entrambi gli AE era più alta negli studi di coorte prospettici (vomito: 7%, IC 95% 3-11%; diarrea: 9%, IC 95% 3-16%), mentre era notevolmente inferiore negli studi trasversali (vomito: 3%, IC 95% 1-7%; diarrea: 2%, IC 95% 0-12%). Gli studi accorpati avevano frequentemente un'elevata eterogeneità e tutti avevano un grado di evidenza molto basso.

In tutti gli studi, i casi di morte e di stato epilettico sono stati poco frequenti, e non sono stati segnalati accessi al pronto soccorso.

*In conclusione, le evidenze provenienti da RCT di qualità suggeriscono che il CBD sia efficace nel ridurre la frequenza delle crisi nei bambini con LGS e DS, anche se pochi raggiungono la completa libertà da crisi. In questo momento, l'evidenza è limitata principalmente al CBD, in particolare a una specifica formulazione (estratto purificato di CBD in soluzione orale), e questi risultati non dovrebbero essere estesi a tutti i prodotti a base di Cannabis.*

## **Conclusioni**

L'approvazione del CBD rappresenta una pietra miliare nella storia dell'uso medico dei cannabinoidi per trattare i disturbi convulsivi. Il CBD è il primo prodotto autorizzato dalla FDA estratto direttamente dalla pianta di *Cannabis* piuttosto che creato sinteticamente.

Decenni di proibizione hanno lasciato le terapie derivate dalla *Cannabis* in un'area grigia legale che potrebbe rappresentare una sfida per la valutazione e lo sviluppo clinico di farmaci basati sul CBD o su altri estratti per l'epilessia ed altri disturbi del sistema nervoso centrale e comorbidità correlate. Tuttavia, una crescente consapevolezza dei potenziali benefici dei trattamenti derivati dalla *Cannabis* in molti paesi potrebbe facilitare il percorso normativo e burocratico per i medici ed i ricercatori per condurre nuovi studi sul CBD e sugli altri composti. Resta ancora molto da scoprire: ad esempio, non sono ancora pienamente compresi i target attraverso i quali i vari composti producono i loro effetti anti-crisi. Identificare questi target può anche fornire importanti informazioni sui meccanismi delle convulsioni e dell'epilessia.

### **Il gruppo di studio Cannabis terapeutica**

Monica Lodi  
Giovanni Ambrosetto  
Maria Roberta Cilio  
F. Lo Faro  
Teresa Francavilla  
Tiziana Granata  
Emilio Russo  
Margherita Santucci

### **La Commissione Farmaco**

Alfonso Iudice  
Emilio Russo  
Angela La Neve  
Ettore Beghi  
Giuseppe Capovilla  
Carlo di Bonaventura  
Filippo Sean Giorgi  
Salvatore Grosso  
Luigi Iannone  
Andrea Romigi  
Luigi Maria Specchio  
Gaetano Zaccara

Con l'aiuto della Dr.ssa Roberta Roberti, Specializzanda in Farmacologia e Tossicologia Clinica, Università di Catanzaro.



## BIBLIOGRAFIA

1. Hirtz, D. *et al.* How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology* (2007). doi:10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3
2. Kwan, P. *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* **51**, 1069–1077 (2010).
3. Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D. & Kwan, P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs. *JAMA Neurol.* (2017). doi:10.1001/jamaneurol.2017.3949
4. Lattanzi, S. & Cagnetti, C. Brivaracetam add-on for refractory focal epilepsy A systematic review and meta-analysis. *Neurology* (2016). doi:10.1212/WNL.0000000000002545
5. Lattanzi, S. *et al.* Eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in partial-onset epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* **137**, 29–32 (2018).
6. Shmuelly, S., Sisodiya, S. M., Gunning, W. B., Sander, J. W. & Thijs, R. D. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy and Behavior* **64**, 69–74 (2016).
7. Arzimanoglou, A. & Resnick, T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome... but many do. *Epileptic Disorders* **13**, S3–S13 (2011).
8. Specchio, N. *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Pathogenesis, treatment, and outcome. *Epilepsia* **52**, 1956–1965 (2011).
9. Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr. Neurol.* **52**, 25–35 (2015).
10. Mudigoudar, B., Weatherspoon, S. & Wheless, J. W. Emerging Antiepileptic Drugs for Severe Pediatric Epilepsies. *Semin. Pediatr. Neurol.* **23**, 167–79 (2016).
11. Russo, E. B. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chemistry and Biodiversity* (2007). doi:10.1002/cbdv.200790144
12. Russo, E. B. Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore. *Epilepsy Behav.* **70**, 292–297 (2017).
13. Bonn-Miller, M. O. *et al.* Labeling accuracy of cannabidiol extracts sold online. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* (2017). doi:10.1001/jama.2017.11909
14. Pavlovic, R. *et al.* Quality traits of “cannabidiol oils”: Cannabinoids content, terpene fingerprint and oxidation stability of european commercially available preparations. *Molecules* (2018). doi:10.3390/molecules23051230
15. Turner, S. E., Williams, C. M., Iversen, L. & Whalley, B. J. Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **103**, 61–101 (2017).
16. O’Connell, B. K., Gloss, D. & Devinsky, O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav.* **70**, 341–348 (2017).
17. Monory, K. *et al.* The Endocannabinoid System Controls Key Epileptogenic Circuits in the Hippocampus. *Neuron* **51**, 455–466 (2006).
18. Panikashvili, D. *et al.* An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury. *Nature* (2001). doi:10.1038/35097089
19. van der Stelt, M. *et al.* Exogenous anandamide protects rat brain against acute neuronal injury in vivo. *J. Neurosci.* (2001).
20. van der Stelt, M. *et al.* Neuroprotection by Delta9-tetrahydrocannabinol, the main active compound in marijuana, against ouabain-induced in vivo excitotoxicity. *J. Neurosci* (2001). doi:21/17/6475 [pii]
21. Wallace, M. J., Wiley, J. L., Martin, B. R. & DeLorenzo, R. J. Assessment of the role of CB1 receptors in cannabinoid anticonvulsant effects. *Eur. J. Pharmacol.* **428**, 51–57 (2001).
22. Wallace, M. J., Martin, B. R. & DeLorenzo, R. J. Evidence for a physiological role of endocannabinoids in the modulation of seizure threshold and severity. *Eur. J. Pharmacol.* **452**, 295–301 (2002).
23. Ludanyi, A. *et al.* Downregulation of the CB1 cannabinoid receptor and related molecular elements of the endocannabinoid system in epileptic human hippocampus. *J. Neurosci.* (2008). doi:10.1523/jneurosci.4465-07.2008
24. Romigi, A. *et al.* Cerebrospinal fluid levels of the endocannabinoid anandamide are reduced in patients with untreated newly diagnosed temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* **51**, 768–772 (2010).
25. Hill, A. J. *et al.* 9-Tetrahydrocannabivarin suppresses in vitro epileptiform and in vivo seizure activity

- in adult rats. *Epilepsia* **51**, 1522–1532 (2010).
26. Chesher, G. B. & Jackson, D. M. Anticonvulsant effects of cannabinoids in mice: Drug interactions within cannabinoids and cannabinoid interactions with phenytoin. *Psychopharmacologia* (1974). doi:10.1007/BF00421539
  27. Di Marzo, V. & Piscitelli, F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics* (2015). doi:10.1007/s13311-015-0374-6
  28. Citti, C. *et al.* Untargeted rat brain metabolomics after oral administration of a single high dose of cannabidiol. *J. Pharm. Biomed. Anal.* (2018). doi:10.1016/j.jpba.2018.08.021
  29. Devinsky, O. *et al.* Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* **55**, 791–802 (2014).
  30. Harvey, D. J. Absorption, Distribution, and Biotransformation of the Cannabinoids. in *Marihuana and Medicine* (2013). doi:10.1007/978-1-59259-710-9\_10
  31. Nangia, S. Epidiolex. *Lurie Child. Epilepsy Cent.* (2015).
  32. Gaston, T. E., Bebin, E. M., Cutter, G. R., Liu, Y. & Szaflarski, J. P. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia* (2017). doi:10.1111/epi.13852
  33. Laprairie, R. B., Bagher, A. M., Kelly, M. E. M. & Denovan-Wright, E. M. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br. J. Pharmacol.* (2015). doi:10.1111/bph.13250
  34. Ibeas Bih, C. *et al.* Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics* **12**, 699–730 (2015).
  35. Hall, W. & Degenhardt, L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *The Lancet* (2009). doi:10.1016/S0140-6736(09)61037-0
  36. Russo, E. B. Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology* (2011). doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x
  37. Russo, E. B. Cannabidiol Claims and Misconceptions. *Trends Pharmacol. Sci.* **38**, 198–201 (2017).
  38. Rosenberg, E. C., Patra, P. H. & Whalley, B. J. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy Behav.* **70**, 319–327 (2017).
  39. Hill, A. J., Hill, T. & Whalley, B. *The development of cannabinoid based therapies for epilepsy. Endocannabinoids: molecular, pharmacological, behavioral and clinical features. bentham science publishers, Oak Park, IL* (2013).
  40. Hill, A. J. *et al.* Cannabidivarin is anticonvulsant in mouse and rat in vitro and in seizure models. *Br. J. Pharmacol.* (2012). doi:10.1111/j.1476-5381.2012.02207.x
  41. Huizenga, M. N., Sepulveda-Rodriguez, A. & Forcelli, P. A. Preclinical safety and efficacy of cannabidivarin for early life seizures. *Neuropharmacology* **148**, 189–198 (2019).
  42. Gross, D. W., Hamm, J., Ashworth, N. L. & Quigley, D. Marijuana use and epilepsy: Prevalence in patients of a tertiary care epilepsy center. *Neurology* **62**, 2095–2097 (2004).
  43. Hamerle, M., Ghaeni, L., Kowski, A., Weissinger, F. & Holtkamp, M. Cannabis and other illicit drug use in epilepsy patients. *Eur. J. Neurol.* **21**, 167–170 (2014).
  44. Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M. & Susan, R. B. HHS Public Access. **370**, 2219–2227 (2016).
  45. Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M. & Weiss, S. R. B. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N. Engl. J. Med.* **370**, 2219–2227 (2014).
  46. Devinsky, O. *et al.* Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* **15**, 270–278 (2016).
  47. Devinsky Orrin, C. H. *et al.* Trial of Cannabidiol for Drug Resistant Seizure in the Dravet Syndrome. *NEJM* (2017). doi:10.1016/j.eujim.2017.08.002
  48. Greenwood, S. M. *et al.* Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **378**, 1888–1897 (2018).
  49. Thiele, E. A. *et al.* Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* **391**, 1085–1096 (2018).
  50. Lattanzi, S. *et al.* Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-

Analysis. *Drugs* **78**, 1791–1804 (2018).

51. Devinsky, O. *et al.* Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. Supplement data. *Neurology* (2018). doi:10.1212/WNL.0000000000005254
52. Thiele, E. *et al.* Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia* 1–10 (2019). doi:10.1111/epi.14670
53. Devinsky, O. *et al.* Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia* (2018). doi:10.1111/epi.14628
54. Stockings, E. *et al.* Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: A systematic review of controlled and observational evidence. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (2018). doi:10.1136/jnnp-2017-317168
55. JPT, H. & Green, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. *The Cochrane Collaboration* (2011).
56. Elliott, J. *et al.* Cannabis-based products for pediatric epilepsy: A systematic review. *Epilepsia* (2019). doi:10.1111/epi.14608

<https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Section1CannabisPlantChemistry.pdf?ua=1>