

GW Pharmaceuticals e la società controllata americana Greenwich Biosciences annunciano la pubblicazione di uno studio di fase 3 relativo ad Epidiolex® (soluzione orale di cannabidiolo) nella terapia della sindrome di Lennox-Gastaut nel *The New England Journal of Medicine*

– Il primo studio che, con diversi dosaggi, confronta una formulazione farmaceutica di cannabidiolo con un placebo, come terapia aggiuntiva nella sindrome di Lennox-Gastaut, forma rara e grave di epilessia ad insorgenza infantile –

– Entrambi i dosaggi hanno ridotto notevolmente la frequenza di crisi di caduta in pazienti con scarso controllo delle crisi nonostante l'uso di diversi farmaci antiepilettici –

Londra (Regno Unito) e Carlsbad (California), 16 maggio, 2018 – GW Pharmaceuticals plc (Nasdaq: GWPH, "GW", "l'Azienda" o "il Gruppo"), azienda biofarmaceutica focalizzata alla scoperta, sviluppo e commercializzazione di nuove terapie con prodotti a base di cannabinoidi provenienti dalla piattaforma di cui è proprietaria, congiuntamente alla sua controllata americana Greenwich Biosciences, ha annunciato oggi che il *The New England Journal of Medicine* ha pubblicato i risultati di uno studio di fase 3 di Epidiolex® (soluzione orale di cannabidiolo) su pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut (LGS), una forma di epilessia a insorgenza infantile grave, rara e difficile da curare.¹ Epidiolex® è una formulazione farmaceutica di cannabidiolo (CBD) altamente purificato, un cannabinoide non psicoattivo. Nel corso dello studio, entrambe le dosi di Epidiolex® valutate, somministrate in aggiunta alle terapie esistenti, hanno ridotto notevolmente la frequenza delle crisi di caduta mensili rispetto al placebo in questa popolazione di pazienti non controllati.

"Questa pubblicazione sul *The New England Journal of Medicine* segna un altro punto decisivo per GW Pharmaceuticals plc, con dati positivi pubblicati su una rivista altamente prestigiosa e a revisione paritaria. Offre ulteriori prove del potenziale di Epidiolex® come futura possibile alternativa terapeutica per i pazienti con questa devastante patologia" ha affermato Justin Gover, amministratore delegato di GW. "Attualmente ci troviamo nelle ultime fasi di revisione da parte della FDA della nostra nuova richiesta di approvazione e attendiamo una decisione da parte di quest'ultima per la fine di giugno. Se approvata, prevediamo di rendere disponibile questo nuovo ed importante medicinale ai pazienti negli U.S.A. affetti dalle sindromi di Lennox-Gastaut e Dravet nella seconda metà dell'anno".

La LGS è una rara e permanente forma di epilessia che si manifesta nell'infanzia ed è associata ad un alto tasso di mortalità² e notevoli ritardi di sviluppo.^{3,4} I pazienti affetti dalla LGS soffrono di molteplici tipi di attacchi, comprese le crisi di caduta che possono causare incidenti e altri danni. I risultati di questo studio rappresentano ad oggi la sola evidenza ben controllata di un formulazione farmaceutica di un cannabinoide per questa condizione grave e resistente alle cure. Inoltre, Epidiolex® in corso di studio anche per il trattamento di altre forme di epilessie rare e gravi ad insorgenza pediatrica.

"Questi dati positivi sono fondamentali in quanto forniscono ulteriori prove del potenziale di questo trattamento sperimentale per i pazienti affetti da LGS, oltre a informazioni relative al dosaggio che possono aiutare i medici durante la prescrizione, al fine di far fronte alle esigenze individuali dei pazienti qualora questo farmaco venisse approvato per l'uso", ha affermato Orrin Devinsky, direttore generale del *NYU Langone Health's Comprehensive Epilepsy Center*, nonché principale autore dello studio. "I dati in crescita, a sostegno del potenziale del cannabidiolo nella sindrome di Lennox-Gastaut, indicano che questo trattamento può offrire benefici significativi ai pazienti, che spesso non rispondono adeguatamente alle terapie esistenti".

"Risultati positivi come questi offrono la speranza tanto attesa da pazienti e familiari che convivono con questa condizione debilitante", ha affermato Christina SanInocencio, direttrice esecutiva della Fondazione per la Sindrome di Lennox-Gastaut. "C'è un disperato bisogno di opzioni terapeutiche e la comunità LGS è molto entusiasta del potenziale di Epidiolex® come nuovo trattamento per pazienti che non hanno avuto benefici adeguati con le terapie finora a disposizione".

Lo studio ha randomizzato 225 pazienti affetti da LGS (73 con 10 mg/kg/giorno di Epidiolex®; 76 con 20 mg/kg/giorno di Epidiolex®; 76 con placebo), le cui crisi non erano controllate dal loro attuale regime di farmaci antiepilettici, per ricevere una delle due dosi di Epidiolex® o placebo in aggiunta al trattamento in corso. Come annunciato nei risultati generali dello studio, l'età media dei partecipanti al trial era di 16 anni (il 30% aveva un'età pari o superiore a 18 anni). Lo studio è stato condotto in 30 centri negli Stati Uniti e in Europa e, in media, i pazienti prendevano tre farmaci antiepilettici, avendo precedentemente provato e interrotto una media di altri sei farmaci antiepilettici. La frequenza media delle crisi di caduta in tali pazienti era pari a 85 al mese (sono

state definite crisi gli attacchi atonici, tonici o tonico-clonici coinvolgenti l'intero corpo, il busto o la testa e che hanno portato o avrebbero potuto portare a caduta, lesione, crollo o urto della testa su una superficie).

L'indicatore primario di efficacia del trial è stato la variazione della percentuale di riferimento della frequenza di attacchi di caduta mensili durante il periodo di trattamento (due settimane di titolazione seguite da 12 settimane di mantenimento) rispetto a quello di quattro settimane prima della randomizzazione. Durante il periodo di trattamento di 14 settimane, i pazienti che prendevano entrambe le dosi di Epidiolex®, 10 mg/kg/giorno e 20 mg/kg/giorno, hanno registrato una riduzione media delle crisi pari al 37,2% ($p=0,002$) e del 41,9% ($p=0,005$) negli attacchi di caduta mensili rispetto al 17,2% di riduzione ottenuto invece dai placebo. Le analisi di sensibilità hanno confermato che l'effetto della cura con Epidiolex® si è stabilizzato durante il primo mese di trattamento (post-titolazione) ed è stato sostenuto durante l'intero periodo di trattamento.

I risultati degli indicatori di efficacia secondari hanno mostrato che un numero significativamente maggiore di pazienti, a cui sono stati somministrati 10 mg/kg/giorno e 20 mg/kg/giorno cannabidiolo di Epidiolex® ha riportato almeno il 50% di riduzione nelle crisi di caduta rispetto al placebo (rispettivamente 36%, 39% e 14%, $p=0,003$ e $p<0,001$ rispetto a placebo). Inoltre, i pazienti/assistenti hanno avuto più probabilità di riportare un miglioramento nella condizione generale con entrambe le dosi di Epidiolex® rispetto al placebo ($p<0,05$ per entrambi i confronti) sulla base del questionario *Subject/Caregiver Global Impression of Change (S/CGIC)*.

Inoltre, la percentuale di pazienti che ha riscontrato almeno il 75% di riduzione nella frequenza delle crisi di caduta è stata maggiore nel gruppo con somministrazione di 20 mg/kg/giorno di Epidiolex® (25%) rispetto a quello con somministrazione di 10 mg/kg/giorno (11%), con entrambe le percentuali maggiori se comparate al placebo (3%), rispettivamente $p<0,001$ e $p=0,05$.

Epidiolex® è stata generalmente ben tollerata durante il trial. I più comuni effetti indesiderati (AE) sono stati coerenti con quelli riportati nei precedenti studi di fase 3. Per questo studio, in entrambi i gruppi di dosaggio, gli effetti indesiderati riscontrati in oltre il 10% dei pazienti sono stati i seguenti: sonnolenza, calo dell'appetito, diarrea, infezione delle vie respiratorie superiori, piressia, vomito, nasofaringite e stato epilettico. Nessuno dei casi di stato epilettico nel gruppo

da 10 mg/kg è stato connesso al trattamento. Inoltre, sono stati riscontrati aumenti reversibili relativi al dosaggio delle transaminasi senza elevazione della bilirubina, principalmente in pazienti cui veniva somministrato valproato con 20 mg/kg/giorno di Epidiolex®.

Una domanda di nuovo farmaco (NDA) è stata sottoposta alla *Food and Drug Administration* (FDA) degli Stati Uniti per il riconoscimento di Epidiolex® come trattamento aggiuntivo delle crisi epilettiche associate alla LGS e alla sindrome di Dravet (un'altra rara forma di epilessia infantile senza trattamenti approvati dalla FDA) ed è stata accettata per ricevere una revisione in via prioritaria a dicembre 2017 con una data assegnata di PDUFA (*Prescription Drug User Fee Act*) per il 27 giugno 2018. In data 19 aprile 2018, il *Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee* (Comitato consultivo per i farmaci del sistema nervoso centrale e periferico) della FDA ha raccomandato all'unanimità di sostenere l'approvazione della NDA. Se approvato, si prevede che il farmaco sarà disponibile negli Stati Uniti, su prescrizione medica, nella seconda metà del 2018. Inoltre, una domanda di autorizzazione alla commercializzazione (MAA) è stata sottoposta all'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) nel dicembre 2017, con una decisione attesa ad inizio 2019.

Informazioni sulla sindrome di Lennox-Gastaut

L'insorgenza della LGS si presenta, in genere, tra i 3 e i 5 anni e può essere causata da numerose condizioni, tra cui malformazioni cerebrali, gravi ferite alla testa, infezioni del sistema nervoso centrale, condizioni metaboliche o neuro-degenerative genetiche. Nel 30% dei pazienti, non viene riscontrata nessuna causa. I pazienti affetti da LGS presentano generalmente diverse tipologie di crisi epilettiche, comprese crisi di caduta che portano spesso a cadute e lesioni, oltre a crisi epilettiche non convulsive. La resistenza ai farmaci antiepilettici è comune nei pazienti che soffrono di LGS. Buona parte dei bambini affetti da LGS presenta ritardi mentali, oltre a ritardi nello sviluppo e problemi comportamentali.

Informazioni su Epidiolex® (soluzione orale di cannabidiolo)

Epidiolex® è una formulazione farmaceutica di cannabidiolo (CBD) altamente purificato in corso di sviluppo per il trattamento di una serie di rari disordini epilettici con insorgenza nell'infanzia. GW ha presentato una NDA presso la FDA per il riconoscimento di Epidiolex® come trattamento aggiuntivo delle crisi epilettiche associate alla LGS e alla sindrome di Dravet, con data assegnata per il PDUFA del 27 giugno 2018. Se approvato, si auspica che sia disponibile

su prescrizione medica per la seconda metà del 2018. Inoltre, GW ha presentato una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio all'Agenzia Europea del Farmaco (EMA), la quale prevede di prendere una decisione all'inizio del 2019. A oggi, l'azienda ha ricevuto la designazione di farmaco orfano dalla FDA per Epidiolex® come trattamento della sindrome di Dravet, della sindrome di Lennox-Gastaut (LGS), della sclerosi tuberosa (TSC) e degli spasmi infantili (IS). Inoltre, GW ha ricevuto la designazione di approvazione accelerata dalla FDA per il trattamento della sindrome di Dravet e la concessione condizionale della designazione di malattia rara pediatrica dalla FDA. L'azienda ha inoltre ricevuto per Epidiolex® la designazione di farmaco orfano dall'Agenzia Europea del Farmaco, o EMA, per il trattamento della LGS, delle sindromi di Dravet e di West e della TSC. GW sta attualmente valutando ulteriori programmi di sviluppo clinico per altri disordini convulsivi orfani, che includono trial di fase 3 per complesso della sclerosi tuberosa e spasmi infantili.

Informazioni su GW Pharmaceuticals plc e Greenwich Biosciences

Fondata nel 1998, GW è un'azienda biofarmaceutica focalizzata su scoperta, sviluppo e commercializzazione di nuove terapie basate sulla sua piattaforma proprietaria di prodotti cannabinoidi in un'ampia gamma di aree patologiche. Insieme alla sussidiaria americana Greenwich Biosciences, GW sta portando avanti un programma di farmaci orfani nel campo dell'epilessia con insorgenza infantile, concentrato Epidiolex®, per cui GW ha presentato domande di ammissione negli Stati Uniti e in Europa come trattamento aggiuntivo della LGS e della sindrome di Dravet. L'azienda continua a valutare Epidiolex® in forme ulteriori di epilessia rara e, attualmente, sta eseguendo test clinici per il complesso della sclerosi tuberosa e gli spasmi infantili. GW ha commercializzato il primo farmaco cannabinoide di origine vegetale al mondo, Sativex® (nabiximols), approvato per il trattamento della spasticità dovuta alla sclerosi multipla in numerosi Paesi al di fuori degli Stati Uniti e per il quale l'azienda sta attualmente pianificando un trial americano di fase 3. L'azienda vanta un vasto assortimento di ulteriori candidati cannabinoidi che include composti in trial di fase 1 e 2 per l'epilessia, il glioblastoma e la schizofrenia. Per maggiori informazioni, visitare il sito www.gwpharm.com.

Valutazioni e ipotesi

Questo comunicato stampa contiene valutazioni e ipotesi che rispecchiano le attuali aspettative di GW relative a eventi futuri, fra cui affermazioni relative a prestazioni finanziarie, tempistiche degli studi clinici, cronologia ed esiti delle decisioni normative o di proprietà intellettuale,

pertinenza dei prodotti GW disponibili in commercio o in via di sviluppo, benefici clinici della di Epidiolex® e al suo profilo di sicurezza e potenziale commerciale. Le valutazioni e le ipotesi future comportano rischi e incertezze. Gli eventi reali potrebbero differire materialmente da quelli proiettati in questo comunicato e dipendono da una serie di fattori, fra cui (senza esclusione alcuna), il successo delle strategie di ricerca di GW, l'applicabilità delle scoperte effettuate, il completamento riuscito e tempestivo e le incertezze relative al processo normativo, e l'accettazione di Sativex®, Epidiolex® e di altri prodotti da parte di consumatori e professionisti sanitari. Un ulteriore elenco e descrizione dei rischi e delle incertezze associati all'investimento in GW sono reperibili nella documentazione presentata da GW alla *U.S. Securities and Exchange Commission* (Commissione sui titoli azionari e sulla borsa degli Stati Uniti), fra cui il modulo 20-F più recente presentato il 4 dicembre 2017. Gli investitori esistenti o potenziali sono invitati a non fare eccessivo affidamento su queste valutazioni e ipotesi future, che hanno valore solo alla data odierna. GW non si assume alcun obbligo di aggiornamento o revisione delle informazioni contenute in questo comunicato stampa, sia in conseguenza di nuove informazioni, futuri eventi o circostanze o quant'altro.

Informazioni:

GW Pharmaceuticals plc

Stephen Schultz, vicepresidente rapporti con gli investitori (USA) 917 280 2424 / 401 500 6570

Informazioni media USA:

Sam Brown Inc. Healthcare Communications

Christy Curran 615 414 8668
Mike Beyer 312 961 2502

Informazioni media UE:

FTI Consulting

Con Franklin +44 (0) 7817 573 659

¹ Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378;20:1888-97.

² Autry AR, Trevathan E, Van Naarden Braun K, Yeargin-Allsopp M. Increased risk of death among children with Lennox-Gastaut syndrome and infantile spasms. *J Child Neurol.* 2010;25(4):441-447.

³ LGS Foundation. Informazioni sulla sindrome di Lennox-Gastaut. Reperibile sul sito <http://www.lgsfoundation.org/aboutlgs>. Ultimo accesso: 9 aprile 2018.

⁴ National Institute of Health. Sindrome di Lennox-Gastaut. Reperibile sul sito <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/lennox-gastaut-syndrome#definition>. Ultimo accesso: 9 aprile 2018.