

# CANNABINOIDI PER L'EPILESSIA: FOCUS SUL CANNABIDILOLO

A cura del Dott. Luigi Iannone

## INTRODUZIONE

L'epilessia è uno dei più comuni disturbi neurologici cronici e viene definita resistente al trattamento (TRE) quando le crisi non sono controllate dopo almeno due regimi terapeutici, opportunamente selezionati, di farmaci antiepilettici (AEDs) al massimo dosaggio tollerato a scopo terapeutico. Nonostante l'introduzione di numerose terapie, tra cui nuovi farmaci, la neuro-modulazione, interventi chirurgici e dietetici, i pazienti con TRE sono circa il 30% del totale<sup>1,2</sup>. Anche i pazienti che rispondono al trattamento hanno degli effetti collaterali disabilitanti e crisi improvvise da varie cause (ad esempio dosi mancate, privazione di sonno e consumo eccessivo di alcol) e perciò, per quasi tutti i pazienti epilettici, la qualità della vita (QOL) è inficiata sia dalla patologia che dalle terapie utilizzate, con devastanti conseguenze personali ed economiche<sup>3</sup>. Tutte le epilessie possono essere resistenti al trattamento, sebbene sia un evento più comune quando associate a sindromi epilettiche [ad esempio la sindrome di *Dravet* (DS)<sup>4</sup> e di *Lennox-Gastaut* (LGS)<sup>5</sup>], ad epilessia febbrile relata alle infezioni (FIRES)<sup>6</sup> ed epilessia associata a sclerosi tuberosa (TSC)<sup>7</sup> che sono tra le più refrattarie al trattamento. Per alcune, come la FIRES, attualmente non ci sono terapie approvate dalla FDA (*Food and Drug Administration*) negli Stati Uniti mentre è recentissima l'approvazione dell'*Epidiolex*<sup>®</sup>, un farmaco a base di cannabidiolo (CBD) per la DS e la LGS<sup>8</sup>. Gli AEDs disponibili hanno scarse probabilità di controllare, o di controllare adeguatamente, le crisi nelle TRE. Sebbene alcuni di questi farmaci riducano la frequenza delle crisi in disturbi quali la DS e la LGS, vi sono limiti alla loro sicurezza ed efficacia. Ciò è particolarmente rilevante quando questi AEDs sono utilizzati in co-somministrazione e ad alte dosi. Le problematiche delle TRE sono significative soprattutto quando insorgono nei primi anni di vita causando ritardi cognitivi, comportamentali e motori. Inoltre, alcuni studi hanno supposto che le convulsioni e l'attività inter-ictale contribuisca direttamente a causare problematiche nello sviluppo neurologico. Pertanto, è necessario un controllo delle crisi più precoce e più completo e sono necessari nuovi trattamenti per questi pazienti che non hanno benefici dagli AEDs disponibili<sup>1,9</sup>.

## CANNABIS

L'uso terapeutico della Cannabis *Sativa* nel trattamento dell'anoressia, del dolore, dell'epilessia e di altri disordini è documentato da quasi cinque millenni. La prima moderna descrizione dettagliata dell'efficacia della cannabis per il trattamento dell'epilessia è stata pubblicata nel 1843 da W.B. O'Shaughnessy, un medico dell'esercito bengalese. Dopo aver testato gli effetti comportamentali di varie preparazioni di cannabis negli

animali ed in alcuni suoi assistenti militari, ha studiato il valore degli estratti della pianta in pazienti con diverse patologie ed ha descritto notevoli effetti anticonvulsivanti in una bambina di 40 giorni con crisi convulsive ricorrenti. Nel ventesimo secolo l'uso della cannabis è diminuito, a causa soprattutto dell'introdotta illegalità della coltivazione della pianta in molti paesi<sup>10</sup>. Tuttavia, i progressi scientifici sulle proprietà terapeutiche della cannabis sono progrediti con la caratterizzazione dei principi attivi e delle relazioni tra la struttura molecolare e l'attività biologica. È stato subito chiaro come gli effetti psicoattivi del  $\Delta$  (9) -*tetraidrocannabinolo* (THC) limitasse il suo utilizzo nel trattamento delle crisi convulsive, pertanto l'attenzione si è spostata su altri composti non psicoattivi come il CBD. Sebbene l'interesse per questi composti persistesse da anni, solo nell'ultimo decennio la ricerca preclinica e clinica hanno fatto enormi progressi nell'utilizzo della cannabis nel trattamento dell'epilessia<sup>11</sup>.

### **CBD E CBDV: FARMACOLOGIA**

Il genere *Cannabis* comprende tre specie principali: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*. Queste piante contengono oltre 100 sostanze chimiche biologicamente attive chiamate cannabinoidi, tra le quali le più abbondanti e meglio caratterizzate sono THC e CBD. I preparati grezzi della cannabis includono foglie essiccate, steli e baccelli di fiori (marijuana), resine (hashish) ed estratti oleosi (olio di hashish), che sono stati tutti utilizzati nel corso dei secoli principalmente per le loro proprietà psicoattive. In generale, i prodotti derivati dalla cannabis *sativa* hanno un più alto rapporto CBD/THC rispetto ai prodotti derivati dalla cannabis *indica*<sup>12</sup>. Il THC è risultato essere il responsabile della maggior parte degli effetti psicotropi della marijuana, mentre CBD e CBDV non presentano, o presentano in minima parte, questi effetti. Gli endocannabinoidi hanno importanti ruoli regolatori in tutto il sistema nervoso ed immunitario. Attraversano la barriera emato-encefalica e si distribuiscono in tutti i tessuti ricchi di lipidi, compreso il parenchima cerebrale. Il sistema endocannabinoide comprende i recettori CB1, espressi principalmente dai neuroni centrali e periferici, ed i recettori CB2, espressi principalmente dalle cellule del sistema immunitario<sup>13</sup>. I recettori CB1 riducono l'eccitabilità neuronale ed il rilascio neurotrasmettitoriale aprendo i canali del potassio e bloccando i canali del calcio. I recettori CB2 invece sono implicati nella regolazione immunitaria. Il meccanismo d'azione, la farmacocinetica e la farmacodinamica dei cannabinoidi sono complessi, i due cannabinoidi che hanno attirato più attenzione per il trattamento dell'epilessia sono il THC ed il CBD, quest'ultimo con una scarsa affinità per i recettori CB<sup>14</sup>. Più recentemente, sono stati avviati dei trial sulla cannabidivarina (CBDV), analogo del CBD<sup>15</sup>. La molecola più studiata per il trattamento dell'epilessia è il CBD. I suoi meccanismi d'azione sono complessi ed al momento non del tutto compresi. Il CBD ha una bassa affinità per i recettori degli endocannabinoidi e quindi sono stati ipotizzati altri meccanismi farmacologici per spiegare le sue proprietà anticonvulsivanti, incluso il suo effetto sui canali del sodio e del calcio.

Questo composto sembra essere molto utile ed efficace per pazienti con la sindrome di LGS e con la DS, caratterizzata da numerose mutazioni (più di 500) del gene SCN1A che codifica per il canale del sodio incluse microdelezioni o riarrangiamenti cromosomici che interessando SCN1A ed i geni contigui. Sebbene chimicamente simile al CBD, ci sono pochi dati che indagano il meccanismo d'azione della CBDV. Entrambi, tuttavia, hanno effetti simili nei roditori in modelli sperimentali di epilessia<sup>11,16</sup>. Il metabolismo di CBD e CBDV è complesso, entrambi hanno una biodisponibilità orale inferiore al 10% sia a causa del metabolismo di primo passaggio che allo scarso assorbimento gastrointestinale. CBD e CBDV sono metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (CYP), in particolare da CYP3A4, 2C9 e 2C19. Le emivite di CBD e CBDV sono nel *range* di 18-32 ore, permettendo una somministrazione una o due volte al giorno. Il CBD può essere inoltre implicato nell'inibizione e nell'induzione di alcuni isoenzimi CYP, come CYP3A4, CYP2C9 e CYP2C1 che potrebbero essere causa di interazioni farmacocinetiche con altri composti, compresi AEDs. Queste caratteristiche per la CBDV non sono ancora chiare sebbene uno scenario farmacocinetico simile sia probabile. Queste interazioni farmacocinetiche hanno il potenziale di complicare sostanzialmente la gestione del paziente con epilessia refrattaria già in trattamento con numerosi AEDs. Per esempio è noto che il CBD inibisce il metabolismo del clobazam e del suo metabolita attivo N-desmetilclobazam, aumentandone così l'emivita e la concentrazione. Il CBD inoltre inibisce il metabolismo del topiramato, della zonisamide e dell'eslicarbazepina acetato<sup>12,17</sup>. Come il CBD, gli effetti anticonvulsivanti della CBDV non sono mediati dai recettori CB1, ed entrambe queste molecole hanno probabilmente altri meccanismi d'azione unici.

### **CBD: STUDI CLINICI**

Dati gli studi preclinici e le segnalazioni aneddotiche di bambini con DS ed altre gravi epilessie pediatriche che hanno risposto a CBD, è iniziata una collaborazione tra un gruppo di ricercatori clinici e la casa farmaceutica GW per esplorare la sicurezza e l'efficacia della CBD in pazienti con TRE ad esordio infantile.

### **STUDIO OPEN-LABEL**

Undici ricercatori indipendenti, con sede negli Stati Uniti, hanno iniziato un esteso studio *open-label* per valutare la sicurezza e l'efficacia del CBD nelle TRE<sup>18</sup>. Le coorti aggregate comprendevano 214 pazienti con TRE severa ed intrattabile (di età compresa tra 1 e 30 anni); 162 (76%) di questi pazienti, che hanno avuto almeno 12 settimane di follow-up dopo la prima dose di CBD, sono stati inclusi nell'analisi di sicurezza e tollerabilità e 137 pazienti (64%) sono stati inclusi nell'analisi di efficacia. Tutti i pazienti sono stati trattati

con dosi stabili di AEDs per 4 settimane prima di iniziare il CBD come terapia aggiuntiva. Dopo un periodo *baseline* di 4 settimane, i pazienti hanno iniziato il CBD *per os* (2-5 mg/kg al giorno in due somministrazioni giornaliere); questa dose è stata aumentata gradualmente fino ad intolleranza od una dose massima di 25 mg/kg o 50 mg/kg. Nel gruppo di sicurezza, 33 (20%) pazienti avevano la DS, 31 (19%) pazienti avevano la LGS ed i restanti pazienti TRE di vario tipo. Eventi avversi (EAs) sono stati riportati in 128 (79%) dei 162 pazienti all'interno del gruppo di sicurezza. Gli eventi avversi riportati in più del 10% dei pazienti erano sonnolenza (25%), diminuzione dell'appetito (19%), diarrea (19%) ed astenia (13%). Cinque (3%) pazienti hanno interrotto il trattamento a causa dell'insorgenza di un EA. Venti pazienti (12%) hanno riportato AEs gravi (SAEs) come stato epilettico (6%), diarrea grave (2%) e perdita di peso (1%); è difficile determinare se gli eventi fossero legati all'uso del CBD o ad altri fattori. Cinque pazienti (3%) hanno interrotto il trattamento a causa dell'insorgenza di AEs. Per quanto riguarda l'efficacia, dati sufficienti sono stati disponibili per 137 pazienti. *Endpoint* primario di efficacia è stata la riduzione mediana della frequenza mensile delle crisi. Quest'ultima è risultata ridotta da una mediana di 30.0 (IQR: 11.0-96.0) del *baseline* a 15.8 (IQR: 5.6-57.6) dopo 12 settimane di trattamento. La variazione mediana crisi mensili rispetto al basale è stata perciò del -36, 5% (IQR da -64,70 a 0). Cinque (4%) pazienti sono risultati *seizure-free* durante il periodo di trattamento di 12 settimane. I risultati dell'analisi *post-hoc* per valutare le interazioni tra CBD ed AED hanno mostrato che, dei 70 pazienti nel gruppo di efficacia trattato con clobazam (CLB), 36 (51%) hanno avuto una riduzione del 50% o più delle crisi, rispetto ai soli 18 (27%) dei 67 pazienti che non assumevano CLB. Allo stesso modo, un numero maggiore di pazienti trattati con valproato (VPA) ha avuto una riduzione del 50% o più delle crisi rispetto a coloro che non assumevano VPA (22 [54%] di 41 vs 32 [33%] su 96 pazienti). Nella regressione logistica, solo l'utilizzo di CLB ha previsto in modo indipendente una riduzione del 50% o più delle crisi (OR 2-7, IC 95% 12-58; p = 0,01).

### **STUDI NELL' EPILESSIA DA SCLEROSI TUBEROSA (TS)**

La TS è una malattia genetica da modificazione dei geni TSC1 o TSC2 che causano l'epilessia in circa l'85% dei pazienti, approssimativamente due terzi dei quali sviluppano una TRE. La sicurezza e l'efficacia del CBD in questa sindrome sono stati studiati in 18 pazienti con TRE. I pazienti erano in trattamento con 1-7 AED, somministrati con regolarità, per 2 settimane, prima del periodo *baseline* di 4 settimane. Hanno iniziato il trattamento con CBD partendo da 5 mg/kg/die di CBD con aumenti settimanali della dose (5 mg/kg/die) fino ad una dose massima di 50 mg/kg/die. Dall'analisi dei dati è risultata una riduzione della frequenza media delle crisi settimanali da 22.0 (IQR 14.8-57.4) durante il basale a 13.3 (IQR 5.1-22.1) dopo 3 mesi di trattamento. Inoltre sono stati segnalati uno o più AE nel 66.7% dei pazienti, la maggior parte dei quali lievi

e transitori. I più comuni sono stati: sonnolenza (44.4%), atassia (27.8%) e diarrea (22.2%). Nessun SAEs è stato attribuito al CBD<sup>19</sup>.

### **STUDI NELLA SINDROME DA EPILESSIA FEBBRILE CORRELATA AD INFEZIONE (FIRES)**

La FIRES è una malattia rara che causa gravi TRE, le cui conseguenze sono disabilità cognitive con TRE persistente fino alla morte. Non vi è un regime terapeutico efficace per la FIRES; tuttavia, la dieta chetogenica è risultata molto promettente. In 5 centri per il trattamento dell'epilessia sette bambini con FIRES e con crisi in corso, in trattamento multi-farmacologico, hanno ricevuto il CBD in emergenza od in protocolli sperimentali. La frequenza e la durata delle crisi sono migliorate in 6 dei 7 pazienti trattati. Un paziente è deceduto per insufficienza multiorgano probabilmente correlata alla somministrazione di isoflurano<sup>20</sup>. Dopo la terapia con CBD, il numero di AED concomitanti è stato ridotto da una media di 7.1 a 2.8. Tre pazienti erano anche in trattamento con dieta chetogenica<sup>21</sup>.

### **TRIAL CLINICI FASE III**

Considerati i risultati degli studi preclinici e degli studi clinici *open-label*, la *GW Pharmaceuticals* ha sponsorizzato tre trial clinici (RCT) randomizzati controllati con placebo per la valutazione dell'efficacia del loro prodotto a base di CBD nella DS, LGS e TS <sup>22,23,24</sup>. Dai dati ottenuti il prodotto a base di CBD è stato designato come farmaco orfano e gli è stato concesso dalla FDA il procedimento *fast track* per l'approvazione nella DS, LGS e TS. L'approvazione in commercio di questo farmaco è avvenuta nel giugno del 2018 supportata dai dati provenienti da questi tre RCT.

### **RCT DI FASE III IN PAZIENTI CON DS**

Lo studio è stato condotto su 120 pazienti con DS, un'encefalopatia epilettica refrattaria che si presenta in neonati soprattutto di sesso maschile dovuta a numerose mutazioni del gene SCN1A del canale del sodio, in trattamento con una media di 3 AEDs, con un controllo non adeguato delle crisi e con una frequenza media delle stesse al *baseline* di 13 al mese. I pazienti sono stati randomizzati per la somministrazione di CBD 20 mg/kg/die (n = 61) o placebo (n = 59) in aggiunta agli AEDs precedentemente prescritti. L'endpoint primario è stata la modifica della frequenza delle crisi mensili durante le 14 settimane di trattamento con CBD contro placebo. La riduzione mediana è risultata del 39% nel gruppo trattato con CBD rispetto al 13% del gruppo placebo (p = 0.01). Gli eventi avversi segnalati nel 10% dei pazienti trattati con CBD sono stati nell'84% dei

casi, lievi o moderati. I più comuni sono stati: sonnolenza, diarrea, diminuzione dell'appetito, astenia, febbre, vomito, letargia ed infezioni del tratto respiratorio superiore. Sono stati segnalati 10 SAE nel gruppo CBD e 3 nel gruppo placebo. Otto pazienti nel gruppo CBD hanno abbandonato il trattamento per l'insorgenza di EAs<sup>22</sup>.

### RCT DI FASE III IN PAZIENTI CON LGS

La LGS è un'altra rara e grave sindrome epilettica che insorge nell'infanzia caratterizzata dalla presenza di crisi polimorfe, associate ad EEG caratteristico e deterioramento cognitivo. Il primo studio condotto al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza del CBD nella LGS ha arruolato 171 pazienti (di età compresa tra i 2 e 55 anni) randomizzati a CBD 20 mg/kg/die (n = 86) o placebo (n = 85) in aggiunta agli AEDs già prescritti. I pazienti erano in trattamento con una media di 3 AEDs con una frequenza media al *baseline* di *drop seizures* di 74 al mese. *Endpoint* primario di efficacia è stato la percentuale di modifica della frequenza delle *drop seizures* durante le prime due settimane di titolazione della dose e le 12 settimane di mantenimento. Il gruppo in trattamento con CBD ha avuto una riduzione delle crisi del 44% rispetto al 22% del gruppo placebo (p = 0.0135). Gli AEs più comuni sono stati: diarrea, sonnolenza, diminuzione dell'appetito, febbre e vomito, e sono stati segnalati nell'86% dei pazienti trattati con CBD e nel 69% dei pazienti trattati con placebo. Tra gli AE nei pazienti del primo gruppo il 78% sono stati classificati come lievi o moderati. Mentre i SAE si sono verificati nel 23% dei pazienti trattati con CBD (9 erano considerati correlati al trattamento) contro il 5% dei pazienti trattati con placebo. Gli AE hanno portato ad abbandono della terapia per 12 pazienti con CBD ed un paziente con placebo. Tutti i pazienti che hanno completato il trial sono stati arruolati per un estensione *open-label* dello studio stesso<sup>23</sup>. In un trial clinico sull'LGS sono stati arruolati 225 pazienti (di età compresa tra i 2 ed i 55 anni) con TRE in trattamento, in media, con 3 AEDs. I pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi: CBD 20 mg/kg/die (n = 76), CBD 10 mg/kg/die (n=73) o placebo (n=76) in aggiunta agli AED già prescritti. La riduzione media mensile delle *drop seizures* è risultata del 17% nel gruppo placebo rispetto al 42% del gruppo CBD 20 mg/kg/die (p=0.0047) e del 37% nel gruppo CBD 10 mg/kg/die (p = 0.0016). Il CBD è stato generalmente ben tollerato, in modo simile ai due precedenti trial di fase 3. I tassi di AEs sono stati dell'84% nel gruppo 10 mg/kg (89% di essi lievi o moderati), 94% nel gruppo 20 mg/kg (88% lievi o moderati) ed il 72% nel gruppo placebo. Gli AEs più comuni sono stati: sonnolenza, diminuzione dell'appetito, infezioni respiratorie superiori, diarrea, febbre, vomito e rinofaringite. L'interruzione del trattamento, a causa di insorgenza di AE, è stata effettuata da 1 paziente nel gruppo CBD 10 mg/kg/die, 6 pazienti nel gruppo 20 mg/kg/die ed 1 paziente nel gruppo placebo. SAE si sono verificati in 13 pazienti sia nel gruppo 10 mg/kg/die che nel gruppo 20 mg/kg/die ed in 8 pazienti nel gruppo placebo. Non vi sono stati decessi durante il corso

dello studio. Il 99% dei pazienti che hanno completato il trial sono stati reclutati per un'estensione *open-label* dello studio stesso<sup>24</sup>.

## **CONCLUSIONI**

Dopo millenni di uso della cannabis per trattare l'epilessia, si iniziano ad avere solide evidenze scientifiche che suggeriscono come il CBD sia efficace nel ridurre le crisi convulsive nella DS e le *drop seizures* nella LGS. Esperienze *open-label* con il CBD supportano l'efficacia di questo composto in una gamma più ampia di TRE, tra cui quelle associate a TSC, FRES, epilessia focale ed altro. La sicurezza e l'efficacia del THC, da solo o utilizzato con il CBD, rimangono indefiniti sia nei bambini che negli adulti con qualsiasi sindrome epilettica. Per gli altri composti, soprattutto per la cannabidivarina (CBDV), si è ancora al principio dell'indagine. Nonostante l'apparente efficacia e sicurezza in numerosi sindromi epilettiche e la recente approvazione, per la prima volta, di un farmaco a base di CBD per l'epilessia, sono necessari ulteriori studi per valutare maggiormente la sicurezza e l'efficacia sul lungo periodo, comprendere i meccanismi d'azione ed estendere l'indicazione terapeutica ad altre patologie.

## **PUNTI CHIAVE**

- *L'epilessia è uno dei più comuni disturbi neurologici cronici e viene definita resistente al trattamento (TRE) quando le crisi non sono controllate dopo almeno due regimi terapeutici.*
- *È necessario un controllo delle crisi più precoce e più completo e sono necessari nuovi trattamenti per questi pazienti che non hanno benefici dagli attuali AEDs disponibili.*
- *I due cannabinoidi che hanno richiamato più attenzione per il trattamento dell'epilessia sono il THC ed il CBD.*
- *Dati gli studi preclinici e le segnalazioni aneddotiche di bambini con DS ed altre gravi epilessie pediatriche che hanno risposto a CBD, è iniziata una collaborazione tra un gruppo di ricercatori clinici e la casa farmaceutica GW per esplorare la sicurezza e l'efficacia della CBD in pazienti con TRE ad esordio infantile*
- *Dopo millenni di uso della cannabis per trattare l'epilessia, si iniziano ad avere solide evidenze scientifiche che suggeriscono come il CBD sia efficace nel ridurre le crisi convulsive nella DS e le drop seizure nella LGS.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Kwan, P. & Brodie, M. J. Early Identification of Refractory Epilepsy. *N. Engl. J. Med.* **342**, 314–319 (2000).
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 (2009).
3. Devinsky, O. Cognitive and Behavioral Effects of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* **36**, S46–S65 (1995).
4. Shmueli, S., Sisodiya, S. M., Gunning, W. B., Sander, J. W. & Thijs, R. D. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav.* **64**, 69–74 (2016).
5. Al-Banji, M. H., Zahr, D. K. & Jan, M. M. Lennox-Gastaut syndrome. Management update. *Neurosciences (Riyadh)*. **20**, 207–12 (2015).
6. Kramer, U. *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Pathogenesis, treatment, and outcome. *Epilepsia* **52**, 1956–1965 (2011).
7. Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr. Neurol.* **52**, 25–35 (2015).
8. GW Pharmaceuticals Announces Acceptance of NDA Filing for Epidiolex® (cannabidiol) in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome | GW Pharmaceuticals, plc. Available at: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-acceptance-nda-filing-pidiolex-cannabidiol-treatment>. (Accessed: 29th August 2018)
9. Epilepsy – a comprehensive review. **2**, 2018 (2018).
10. Russo, E. B. History of Cannabis and Its Preparations in Saga, Science, and Sobriquet. *Chem. Biodivers.* **4**, 1614–1648 (2007).
11. Maa, E. & Figi, P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia* **55**, 783–786 (2014).
12. Rosenberg, E. C., Tsien, R. W., Whalley, B. J. & Devinsky, O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics* **12**, 747–768 (2015).
13. Mechoulam, R. & Parker, L. A. The endocannabinoid system and the brain. *Annu. Rev. Psychol.* **64**, 21–47 (2013).
14. McPartland, J. M., Duncan, M., Di Marzo, V. & Pertwee, R. G. Are cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br. J. Pharmacol.* **172**, 737–753 (2015).
15. Katona, I. Cannabis and Endocannabinoid Signaling in Epilepsy. *Handb. Exp. Pharmacol.* **231**, 285–316 (2015).
16. Karler, R. & Turkkanis, S. A. Cannabis and epilepsy. *Adv. Biosci.* **22–23**, 619–41
17. Devinsky, O. *et al.* Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia* **55**, 791–802 (2014).
18. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* **15**, 270–278 (2016).
19. Hess, E. J. *et al.* Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* **57**, 1617–1624 (2016).
20. Gofshteyn, J. S. *et al.* Cannabidiol as a Potential Treatment for Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES) in the Acute and Chronic Phases. *J. Child Neurol.* **32**, 35–40 (2017).
21. Nabbout, R. *et al.* Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced



- refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* **51**, 2033–2037 (2010).
22. GW Pharmaceuticals Announces Positive Phase 3 Pivotal Study Results for Epidiolex (cannabidiol) | GW Pharmaceuticals, plc. Available at: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-positive-phase-3-pivotal-study-results-epidiolex>. (Accessed: 29th August 2018)
  23. GW Pharmaceuticals Announces Second Positive Phase 3 Pivotal Trial for Epidiolex (cannabidiol) in the Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome | GW Pharmaceuticals, plc. Available at: <https://www.gwpharm.com/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-second-positive-phase-3-pivotal-trial-epidiolex>. (Accessed: 29th August 2018)
  24. Bourgeois, B. F. D., Douglass, L. M. & Sankar, R. Lennox-Gastaut syndrome: A consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia* **55**, 4–9 (2014).