

## ASUNTO: CERTIFICADO DE EXCLUSIVIDAD.

D. Frantisek Rozdalovsky, con NIE No. Y6918589L, actuando en nombre y representación de la empresa **GW PHARMA SPAIN S.L.U.**, con CIF B88290879 y con domicilio social en Madrid (28004), en calle Paseo Recoletos, 37-41, 1º,

### DECLARA

En referencia a la solicitud de información sobre la exclusividad del producto Epidyolex® (Cannabidiol), y de acuerdo a la información disponible actualmente en el mercado, por la presente,

### CERTIFICA

Que, el producto Epidyolex® (principio activo: cannabidiol) ("**Epidyolex®**") cuenta con autorización de comercialización en la Unión Europea, otorgada el 19 de septiembre de 2019 tras el seguimiento del correspondiente procedimiento de evaluación ante la Agencia Europea del Medicamento<sup>1</sup>. El código nacional de Epidyolex® en España es el 727061 (Nº registro: 1191389001)<sup>2</sup>.

Que, el titular de la autorización de comercialización en la Unión Europea de Epidyolex® es la sociedad holandesa **GW Pharma (International) B.V.** La sociedad **GW PHARMA SPAIN S.L.U.**, representante local del titular de la autorización de comercialización en España, es la sociedad designada por el titular de la autorización de comercialización de Epidyolex® en España en régimen de exclusividad.

Que Epidyolex® es un fármaco con unas propiedades innovadoras y diferenciales procedente de la planta del cannabis que ha sido clasificado en el grupo farmacoterapéutico de "otros antiepilépticos". En particular, tal y como acredita su ficha técnica o resumen de las características del producto<sup>3</sup>, Epidyolex® está indicado como tratamiento complementario de convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el síndrome de Dravet (SD) en conjunto con clobazam, para pacientes desde los dos años. Estos síndromes son tipos "raros" de epilepsia que comienzan en la infancia y continúan en la edad adulta. Sus síntomas son diferentes tipos de convulsiones (crisis), actividad eléctrica anormal en el cerebro que conlleva alteraciones en el aprendizaje y comportamiento. Cabe destacar que el riesgo de muerte en estos pacientes es elevada, como consecuencia de la muerte súbita inesperada relacionada con la epilepsia (en inglés, *Sudden Unexpected Death in Epilepsy* —SUDEP—).

El principio activo de Epidyolex®, el cannabidiol, actúa reduciendo o evitando las crisis epilépticas en pacientes con estos síndromes.

Que, puesto que el SD y el SLG son síndromes considerados "raros", Epidyolex® ha sido designado como "medicamento huérfano", de acuerdo con lo dispuesto en el Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos (el "**Reglamento sobre medicamentos huérfanos**"). En particular, el cannabidiol recibió la designación de "huérfano" para el tratamiento del SD el 15 de octubre de 2014 y para el tratamiento del SLG el 20

---

<sup>1</sup> Epidyolex Agency product number: EMEA/H/C/004675:  
(<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>)

<sup>2</sup> Epidyolex 100 mg/ml solución oral (<https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1191389001>)

<sup>3</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_es.pdf)

de marzo de 2017. El 19 de septiembre de 2019, el Comité de Medicamentos Huérfanos de la Agencia Europea del Medicamento (COMP) emitió un informe de evaluación manteniendo la designación de huérfano de Epidyolex®<sup>4</sup>.

Que, en virtud de lo dispuesto en el Reglamento sobre medicamentos huérfanos, con carácter general los medicamentos huérfanos se benefician de un período de diez años de exclusividad comercial a partir de la fecha de autorización de comercialización. Este plazo se amplía dos años más, hasta los doce años, en el caso de aquellos medicamentos huérfanos que han cumplido un plan de investigación pediátrica (PIP) aprobado, tal y como establece el artículo 37 del Reglamento (CE) n.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico. El 28 de mayo de 2020, la Agencia Europea del Medicamento emitió un informe de evaluación de los estudios pediátricos presentados de conformidad con el artículo 46 del Reglamento (CE) n.º 1901/2006 relativos a Epidyolex®<sup>5</sup>.

A continuación se sintetizan las principales funcionalidades innovadoras y exclusivas de Epidyolex®:

- **NUEVA CLASE Y ORIGEN MOLECULAR.**
- **ACCIÓN ANTIEPILÉPTICA MEDIANTE UN MECANISMO DE ACCIÓN INNOVADOR.**
- **EFICACIA EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍAS EPILÉPTICAS RARAS RESISTENTES A TRATAMIENTO CONVENCIONAL<sup>6</sup>.**

#### ➤ **NUEVA CLASE Y ORIGEN MOLECULAR**

Una de las características diferenciales e innovadoras de la solución oral de cannabidiol (Epidyolex®) tiene que ver con la naturaleza y origen del propio fármaco. La formulación de cannabidiol (CBD) producida por GW Pharmaceuticals como principio activo de Epidyolex®, se basa en el cannabinoide CBD procedente de la resina de la planta *Cannabis sativa*<sup>7</sup>, tras ser aislado, altamente purificado (contenido en CBD > 99%)<sup>8</sup> y estandarizado. En contraste con el tetrahidrocannabinol (THC), Epidyolex® carece de propiedades psicoactivas (contenido en

<sup>4</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/epidyolex-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/epidyolex-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf)

<sup>5</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/epidyolex-h-c-004675-p46-002-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/epidyolex-h-c-004675-p46-002-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>6</sup> “Epilepsias resistentes a tratamiento” se definen como aquellas donde no se han controlado las crisis tras el tratamiento adecuado con 2 fármacos antiepilépticos tolerados, adecuadamente elegidos y pautados (bien en monoterapia o en combinación). [Vid. (1) Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. *Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–77; (2) Sánchez-Álvarez JC, Gil-Nagel A, Casas-Fernández C, Mauri-Llerda JA, Salas-Puig J, Sancho-Rieger J. *Epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos: recomendaciones de actuación diagnóstica y terapéutica en España*. *Neurología*. 2012; 27(9):575–84.; (3). López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. *Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas*. *Neurología*. 2015;30(7):439–46].

<sup>7</sup> Reflection paper on the level of purification of extracts to be considered as herbal preparations Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/01/WC500100375.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/01/WC500100375.pdf). [22 Agosto 2018].

<sup>8</sup> Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, et al. *Efficacy and Safety of Cannabidiol in - Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Drugs*. 2018;78(17):1791-804.

THC<0,15%) y, por tanto, no produce el efecto “euforizante” asociado con el cannabis<sup>9</sup>, presentando un potencial de abuso en el paciente mínimo<sup>10</sup>.

#### ➤ MECANISMO DE ACCIÓN INNOVADOR

El mecanismo de acción por el cual Epidyolex® ejerce su actividad antiepiléptica es otra de las propiedades innovadoras con respecto al resto de fármacos disponibles. De hecho, ha sido catalogado en el grupo farmacoterapéutico de “otros antiepilépticos” (código ATC: N03AX24).

El cannabidiol posee un mecanismo multimodal, reduciendo la hiperexcitabilidad neuronal mediante una modulación del calcio intracelular a través del receptor acoplado a proteínas G 55 (GPR55) y los canales del receptor de potencial transitorio vaniloide I (TRPV1), además de la modulación de las señales mediadas por adenosinas mediante la inhibición de la recaptación celular de adenosinas a través del transportador equilibrativo de nucleósidos 1 (ENT-1)<sup>111213</sup>.

**Ninguna de estas tres dianas sobre las que Epidyolex® ejerce su actividad antiepiléptica parecen estar relacionadas con el mecanismo de acción del resto de fármacos antiepilépticos disponibles actualmente en el mercado<sup>14</sup>, lo que sin duda evidencia su carácter innovador y exclusivo.**

#### ➤ EFICACIA EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍAS EPILEPTICAS RARAS RESISTENTES A TRATAMIENTO CONVENCIONAL

En conjunto, los síndromes de Dravet (SD) y Lennox-Gastaut (SLG) son formas graves de epilepsias resistentes al tratamiento, de aparición en edad pediátrica y que cursan con retrasos en el desarrollo cognitivo y trastornos de comportamiento, asociados a una elevada mortalidad, afectando a la calidad de vida tanto de los pacientes como de los cuidadores. La instauración de tratamientos efectivos de manera temprana evita la progresión y el agravamiento de la enfermedad.

Teniendo en cuenta la alta refractariedad y las escasas alternativas terapéuticas disponibles hasta la fecha desarrolladas específicamente para el tratamiento del SD y SLG, Epidyolex® aporta unos claros beneficios clínicos diferenciales avalados por un amplio programa de desarrollo clínico con más de 700 pacientes (Serie GWPCARE).

---

<sup>9</sup> La EMA emite una opinión positiva de Epidyolex (GW) para crisis epiléptica. (nota de prensa) Redacción médica 2019 [actualizada 31/07/2019]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/la-ema-emite-una-opinion-positiva-de-epidyolex-gw-para-crisis-epilepticas-5090>.

<sup>10</sup> Schoedel KA, Szeto I, Setnik B, Sellers EM, Levy-Cooperman N, Mills C, et al. *Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial*. Epilepsy & Behavior. 2018;88:162-71.

<sup>11</sup> Vid. ficha técnica de Epidyolex® (nota 3).

<sup>12</sup> Sylantyev S et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110:5193–5198.

<sup>13</sup> Whalley BJ, Gray RA, Stott CG, Jones NA. *Antiseizure properties of cannabidiol (CBD) are attenuated in the absence of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) receptors (S53.004)*. Neurology. 2018;(90):15 Supplement.

<sup>14</sup> Bialer M et al. Nat Rev Drug Dis. 2010;9:68–82.

En cuanto al SD, los ensayos GWPCARE1<sup>15</sup> y GWPCARE2<sup>16</sup> se llevaron a cabo en pacientes con un control inadecuado de crisis epilépticas convulsivas a pesar del tratamiento con antiepilépticos. Los resultados de dichos ensayos mostraron que la **frecuencia de crisis convulsivas disminuyó un 38,9% - 45,7% en el grupo tratado con 20 mg/kg/día de cannabidiol, y un 48,7% en el grupo con 10 mg/kg/día, mientras que en los pacientes que recibieron placebo, la disminución fue del 13,3% - 26,9% (p<0,05 respecto de placebo).**

Asimismo, se observó una **reducción ≥50% en la frecuencia de crisis convulsivas, considerada clínicamente relevante, durante el periodo de tratamiento en el 42,6% - 49,3% de los pacientes tratados con 20 mg/kg/día de cannabidiol, del 43,9% del grupo con 10 mg/kg/día de cannabidiol y del 26,2 - 27,1% con placebo (p<0,05 respecto de placebo).**

En relación al SLG, los ensayos GWPCARE3<sup>17</sup> y GWPCARE4<sup>18</sup> se llevaron a cabo en pacientes que presentaban un control inadecuado de las crisis generalizadas, y en particular, de las crisis de caída, a pesar de estar tratados con fármacos antiepilépticos. En ambos estudios, se observó una **disminución en la frecuencia de crisis de caída, del 41,9% - 43,9% en los pacientes tratados con 20 mg/kg/día de cannabidiol; del 37,2% con 10 mg/kg/día y del 17,2% - 21,8% con placebo.**

Asimismo, se observó una **reducción ≥50% en la frecuencia de crisis de caída, considerada clínicamente relevante, durante el periodo de tratamiento en el 39,5% - 44,2% en los pacientes tratados con 20mg/kg/día con cannabidiol; del 35,6% con 10mg/kg/día y del 14,5% - 23,5% con placebo (p<0,05 respecto de placebo).**

En este sentido, los resultados clínicos expuestos confirman que la administración de Epidyolex® reduce significativamente la frecuencia de crisis convulsivas y crisis de caída en pacientes con SD y SLG resistentes al tratamiento respectivamente, incrementa los periodos libres de crisis y mejora sustancialmente la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus familiares/cuidadores.

Que, con base en toda la información expuesta, avalada por las autoridades regulatorias y por la evidencia científica, Epidyolex® constituye una solución terapéutica única para el manejo de las epilepsias resistentes al tratamiento para las que ha sido específicamente desarrollado, con un mecanismo de acción multimodal y diferencial respecto a los fármacos antiepilépticos disponibles.

\* \* \*

Todo lo anterior se certifica a los efectos de justificar la concurrencia de uno de los **motivos legales** que permiten la contratación con entidades del sector público por **Procedimiento Negociado Sin**

---

<sup>15</sup> Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. *Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome*. N Engl J Med. 2017;376(21):2011–20.

<sup>16</sup> Miller I, Scheffer I, Gunnin B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry S, Saneto R, Checketts D, Dunavevich E, Knappertz V. *Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome*. JAMA Neurology 2020; 77(5):613-621.

<sup>17</sup> Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. *Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome*. N Engl J Med. 2018;378(20):1888–97.

<sup>18</sup> Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. *Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. Lancet Lond Engl. 2018;391(10125):1085–96.

**Publicidad por razón de Exclusividad** de acuerdo con lo dispuesto en el **artículo 168 a) 2º** de la **Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público**, por la que se transponen al ordenamiento jurídico español las Directivas del Parlamento Europeo y del Consejo, 2014/23/UE y 2014/24/UE, de 26 de febrero de 2014 (en adelante “**LCSP**”), que reproducimos:

**“Artículo 168. Supuestos de aplicación del procedimiento negociado sin publicidad.**

*Los órganos de contratación podrán adjudicar contratos utilizando el procedimiento negociado sin la previa publicación de un anuncio de licitación únicamente en los siguientes casos:*

**a) En los contratos de obras, suministros, servicios, concesión de obras y concesión de servicios, en los casos en que: (...)**

**2.º Cuando las obras, los suministros o los servicios solo puedan ser encomendados a un empresario determinado, por alguna de las siguientes razones: que el contrato tenga por objeto la creación o adquisición de una obra de arte o representación artística única no integrante del Patrimonio Histórico Español; que no exista competencia por razones técnicas; o que proceda la protección de derechos exclusivos, incluidos los derechos de propiedad intelectual e industrial.**

*La no existencia de competencia por razones técnicas y **la protección de derechos exclusivos**, incluidos los derechos de propiedad intelectual e industrial **sólo se aplicarán cuando no exista una alternativa o sustituto** razonable y cuando la ausencia de competencia no sea consecuencia de una configuración restrictiva de los requisitos y criterios para adjudicar el contrato”.*

En el presente caso, la entidad **GW PHARMA SPAIN S.L.U.**, perteneciente al mismo grupo empresarial que **GW Pharma (International) B.V.** (titular de la autorización de comercialización del Epidyolex® (Cannabidiol)), es la encargada de la distribución y explotación comercial en exclusiva del mismo en España.

En consecuencia, se confirma la concurrencia de los requisitos estipulados en la LCSP para la convocatoria de un Procedimiento Negociado Sin Publicidad por exclusividad, en la medida que existe una circunstancia que posibilita la **protección de un derecho de distribución en exclusiva, no existiendo en el mercado alternativa o sustituto razonable de los mismos que cumpla con las características técnicas apuntadas.**

A fin de acreditar lo expuesto, se adjuntan a este certificado la ficha técnica y evaluación de Epidyolex® (Cannabidiol) proporcionada por la Agencia Europea del Medicamento obrantes en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), así como publicaciones especializadas que acreditan las características únicas y de exclusividad del producto:

- Ficha técnica de Epidyolex®.
- Evaluación de Epidyolex® (Cannabidiol) realizada por la Agencia Europea del Medicamento (EPAR).

- Artículo publicado en Neurology Journal el 9 de mayo de 2019: *“El mecanismo de acción multimodal del cannabidiol (CBD) en la epilepsia: modulación de la señalización intracelular mediada por calcio y adenosina (P5.5-007)”*<sup>19</sup>.
- Artículo publicado en Springer Nature Switzerland el 3 de noviembre de 2018: *“Eficacia y seguridad del cannabidiol en la epilepsia: una revisión sistemática y metaanálisis”*<sup>20</sup>.

**Y para que así conste a los efectos oportunos, en los términos del artículo 168 a) 2º de la Ley de Contratos del Sector Público, por la que se transponen al ordenamiento jurídico español las Directivas del Parlamento Europeo y del Consejo, 2014/23/UE y 2014/24/UE, de 26 de febrero de 2014, se firma la presente certificación en 28 de agosto de 2020.**

Fdo: 

Apoderado

**GW PHARMA SPAIN, S.L.U.**

---

<sup>19</sup> The proposed multimodal mechanism of action of cannabidiol (CBD) in epilepsy: modulation of intracellular calcium and adenosine-mediated signaling (P5.5-007), Kathryn Nichol, Colin Stott, Nicholas Jones, Royston A. Gray, Michael Bazetot, Benjamin J. Whalley, Neurology Apr 2019, 92 (15 Supplement) P5.5-007 ([https://n.neurology.org/content/92/15\\_Supplement/P5.5-007](https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/P5.5-007))

<sup>20</sup> Lattanzi, S., Brigo, F., Trinka, E. et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs 78, 1791 (<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40265-018-0992-5#citeas>)