

Nota Técnica 17138

Data de conclusão: 08/09/2020 12:12:48

Paciente

Idade: 8 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Casca/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

Tecnologia 17138

CID: G40.4 - Outras epilepsias e síndromes epilépticas generalizadas

Diagnóstico: Outras epilepsias e síndromes epilépticas generalizadas.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico de 10 de junho de 2020. Eletroencefalograma de 10 de junho de 2020.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Canabidiol 50,0 mg/mL + Tetrahydrocannabinol

Via de administração: ORAL

Posologia: Hempflex® 3000 (50 mg/ml). Tomar 10 gotas VO 12/12h.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Canabidiol 50,0 mg/mL + Tetrahydrocannabinol < 0,3 mg/mL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: O SUS disponibiliza fenitoína, lamotrigina, topiramato, clobazam, valproato de sódio ([11](#)).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Canabidiol 50,0 mg/mL + Tetrahydrocannabinol < 0,3 mg/mL

Laboratório: -

Marca Comercial: Hempflex®

Apresentação: Canabidiol 50,0 mg/mL + tetrahydrocannabinol < 0,3 mg/mL / Hempflex® 3000 (50 mg/ml)

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Canabidiol 50,0 mg/mL + Tetrahydrocannabinol < 0,3 mg/mL

Dose Diária Recomendada: VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: Não existem registros brasileiros para a realização de pesquisa orçamentária da medicação pleiteada.

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Canabidiol 50,0 mg/mL + Tetrahydrocannabinol < 0,3 mg/mL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O canabidiol (CBD) é um dos canabinoides mais abundantes presentes nas plantas do gênero cannabis e atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2 e inibidor da recaptção e metabolismo da anandamida (6). Nos últimos anos, estudos in vitro e in vivo vêm sugerindo um efeito antiepiléptico do CBD, por mecanismos de ação ainda não bem esclarecidos, possivelmente não relacionados com a interação com receptores canabinoides (7). O FDA (Food and Drug Administration), órgão dos EUA responsável pelo registro de medicamentos, aprovou o uso do canabidiol apenas para o controle de crises epilépticas na síndrome de Lennox-Gastaut e epilepsia mioclônica da infância grave.

Os maiores ensaios clínicos que avaliaram o uso de canabidiol em pacientes com Lennox-Gastaut foram estudos que utilizaram a medicação EPIDIOLEX®, uma solução oral de canabidiol em concentração de 100 mg/ml (9,12). Existem estudos utilizando outras formulações de CBD, porém, esses estudos, na sua maioria, são estudos observacionais com menor impacto e aplicabilidade clínica (13,14).

Os estudos iniciais desta série do EPIDIOLEX® foram o GWPCARE 1 e o GWPCARE 2, que avaliaram o uso desta medicação em pacientes com síndrome de Dravet, demonstrando bons resultados (15,16). Já os estudos GWPCARE 3, GWPCARE 4 e GWPCARE 5 vieram posteriormente buscarem avaliar este medicamento em pacientes com Lennox-Gastaut (17). Em 2017 foi publicado por Devinsky et al. os resultados do GWPCARE 3 (2). Nesse ensaio clínico multicêntrico, randomizado e duplo-cego, foram incluídos 225 pacientes com diagnóstico de Lennox-Gastaut, que estavam em uso de medicações antiepilépticas em dose estável, e que apresentavam ao menos 2 eventos convulsivos por semana. Destes indivíduos, 76 receberam 20 mg/kg/d de CBD ao dia, 73 receberam 10 mg/kg/d de CBD ao dia e 76 receberam placebo, sendo as medicações prévias mantidas de forma concomitante ao longo do estudo. Foram avaliadas as quantidades basais de eventos convulsivos de cada paciente durante 4 semanas antes do início da intervenção, para comparação ao final. O desfecho principal do ensaio foi a redução percentual dos eventos convulsivos em relação ao basal por cada 28 dias. A randomização deste estudo se mostrou adequada, com os grupos apresentando similaridade de características entre si (inclusive similaridade das medicações de uso prévio), a idade média dos paciente foi de 15 anos, sendo que apenas 11% apresentaram menos de 5 anos de idade. A redução mediana de eventos convulsivos foi de 41,9% no grupo de CBD 20 mg/kg/d, 37,2% no grupo CBD 10 mg/kg/d e 17,2% no grupo placebo. A diferença percentual entre o grupo CBD 20 mg/kg/d e placebo foi de 21% (IC95% 6,7 - 34,8 P = 0,005) e a diferença entre o grupo CBD 10 mg/kg/d e placebo foi de 19% (IC95% 7,7 - 31,2 P=0,002). Efeitos adversos foram registrados em 94% dos pacientes do grupo CBD 20 mg/kg/d, 84% no grupo CBD 10 mg/kg/d e 72% no grupo placebo. Os efeitos adversos mais comuns foram sonolência, diminuição do apetite e infecção de trato respiratório e vômitos.

Em 2018 foram publicados por Thiele et al. os resultados do GWPCARE 4 (18). Esse estudo também avaliou pacientes com Lennox-Gastaut e o critério de seleção de pacientes foi similar ao estudo GWPCARE 3. Foram randomizados 171 pacientes, sendo 86 deles destinados a receber CBD 20 mg/kg/d e 85 destinados ao placebo. O desfecho primário foi a redução percentual na frequência mensal de crises comparada com o basal (basal aferido quatro

semanas antes do início da intervenção). Os grupos apresentaram características similares após randomização, a idade média dos pacientes era 15 anos, sendo que 13% apresentavam menos de 5 anos de idade. O grupo que recebeu CBD teve uma redução mediana de 48% enquanto o grupo placebo teve uma redução de 20% nas crises, tendo o uso de CBD conseguido reduzir aproximadamente 20% das crises em relação ao placebo (IC95% -33,05 a -4,68 P=0,0096). Quase metade (44%) dos que utilizaram CBD obtiveram redução da quantidade das crises pela metade, comparado com 24% do grupo placebo (OR 2,57 IC95% 1,33 - 4,97 P=0,0043). Eventos adversos graves foram constatados em 23% dos pacientes do grupo CBD e em 5% no grupo placebo. Dos efeitos adversos graves no grupo CBD, um paciente faleceu devido síndrome do desconforto respiratório e outro apresentou apnéia obstrutiva do sono. O efeito adverso mais comum no grupo CBD foi alteração laboratorial compatíveis com dano hepatocelular. Posteriormente, estudo de metanálise realizada por Lattanzi et al. avaliou os estudos GWPCARE 3 e 4 em conjunto e ratificou os achados positivos em relação ao uso de CBD, tendo mais indivíduos deste grupo atingido mais de 50% de redução das crises [RR 2,12 (IC95% 1,48–3,03); P < 0,001] (9).

Thiele et al. publicou resultado do GWPCARE 5 em 2019. Esse estudo utilizou 366 pacientes que haviam completado os GWPCARE 3 ou 4 e que aceitaram dar seguimento ao uso de EPIDIOLEX®. Seu objetivo principal foi avaliar a segurança e tolerabilidade a longo prazo (1 a 3 anos) do tratamento adjuvante com CBD (19). Necessidade de tratamento de efeitos adversos foi necessário em 92 a 94% dos pacientes. Os efeitos adversos mais comuns foram diarreia, sonolência, convulsão. Efeitos adversos graves foram registrados em 25%, sendo status epiléptico o mais comum. Quatro óbitos foram registrados devido insuficiência ventilatória e pneumonia. Alterações de AST e ALT foram registradas em 21% dos indivíduos do estudo e que recebiam concomitantemente ácido valpróico. Em relação à manutenção da redução das crises a longo prazo, este estudo demonstrou que ao final de 48 semanas os pacientes mantiveram taxas de redução de eventos semelhantes aos encontrados nos demais estudos GWPCARE, atingindo redução de 60% das crises ao final deste período, comprovando que o efeito se mantém a longo prazo. Este estudo afirma que as descobertas relatadas são específicas da formulação de CBD da GW Pharmaceuticals e não podem ser extrapoladas para outros produtos de CBD.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: Canabidiol 50,0 mg/mL + Tetrahydrocannabinol < 0,3 mg/mL

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Os ensaios clínicos realizados apresentam metodologia consistente e bons resultados, demonstrando haver uma redução expressiva dos episódios convulsivos com o uso de canabidiol em pacientes com Lennox-Gastaut. O autor já está em uso de terapêutica otimizada e já realizou procedimento cirúrgico na tentativa de controle das crises, sem sucesso. Tendo em vistas estes fatores, há espaço para agregar solução de canabidiol ao esquema terapêutico vigente.

Porém, se condiciona a este parecer favorável, a necessidade de manter acompanhamento clínico com médica assistente com finalidade de monitorar efeitos adversos e realizar reavaliação de frequência das crises dentro de 6 meses, devendo-se manter o uso somente se

for confirmado o benefício de diminuição das crises epiléticas.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

- Referências bibliográficas:**
1. [van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008 Dec;4\(6\):1001–19.](#)
 2. [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 May 17;378\(20\):1888–97.](#)
 3. [Rodrigues MM, Vilanova LCP. Tratado De Neurologia Infantil. EDITORA ATHENEU; 2016. 1264 p.](#)
 4. [UpToDate \[Internet\]. \[cited 2020 Jul 30\]. Available from: \[https://www.uptodate.com/contents/epilepsy-syndromes-in-children?search=lennox§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H8&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/epilepsy-syndromes-in-children?search=lennox§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H8&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1\)](#)
 5. [\[No title\] \[Internet\]. \[cited 2020 Jul 30\]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/lennox-gastaut-syndrome>](#)
 6. [Lennox-Gastaut Syndrome Information Page | National Institute of Neurological Disorders and Stroke \[Internet\]. \[cited 2020 Jul 30\]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Lennox-Gastaut-Syndrome-Information-Page>](#)
 7. [Kim HJ, Kim HD, Lee JS, Heo K, Kim D-S, Kang H-C. Long-term prognosis of patients with Lennox–Gastaut syndrome in recent decades. *Epilepsy Res.* 2015 Feb 1;110:10–9.](#)
 8. [Hempflex 3000 – GreenCare Store \[Internet\]. \[cited 2020 Jul 30\]. Available from: <https://loja.greencare.store/produto/hempflex-3000/>](#)
 9. [Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C, Trinka E, Silvestrini M. Efficacy and Safety of Adjunctive Cannabidiol in Patients with Lennox–Gastaut Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2018 Oct 1;32\(10\):905–16.](#)
 10. [da Saúde. CONITEC. M. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia \[Internet\]. Março 2019. Available from: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf\)](#)
 11. [RENAME 2020 \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 4\]. Available from: <http://conitec.gov.br/es-es/rename18>](#)
 12. [EPIDIOLEX® \(cannabidiol\) \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 1\]. Available from: <https://www.epidiolex.com/about-epidiolex>](#)
 13. [Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav.* 2015 Jun 1;47:138–41.](#)
 14. [Pamplona FA, da Silva LR, Coan AC. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis \[Internet\]. Vol. 9, *Frontiers in Neurology.* 2018. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.00759>](#)
 15. [GWPCARE2 A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol \(GWP42003-P\) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 2\]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02224703>](#)
 16. [Devinsky O, Cross JH, Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377\(7\):699–700.](#)

17. [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 Nov;78\(17\):1791–804.](#)
18. [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*. 2018 Mar 17;391\(10125\):1085–96.](#)
19. [Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019 Mar 11;60\(3\):419–28.](#)
20. [da Saúde. CONITEC. M. Mevatyl® \(canabidiol + tetraidrocanabinol\) para o tratamento da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla \[Internet\]. 2017. Available from: \[http://conitec.gov.br/images/Sintese Evidencias/2017/SE_041_Mevatyl Espasticidade.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2017/SE_041_Mevatyl_Espasticidade.pdf\)](#)
21. [Consulta a Medicamentos e Hemoderivados - Anvisa \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 4\]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/consultas>](#)
22. [Elliott J, van Katwyk S, McCoy B, Clifford T, Potter BK, Skidmore B, et al. Decision Models for Assessing the Cost Effectiveness of Treatments for Pediatric Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review of Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2019 Oct;37\(10\):1261–76.](#)

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Aos 5 meses de vida o autor iniciou com episódios convulsivos, sendo diagnosticado com Síndrome de West. Seu quadro apresentou refratariedade terapêutica ao manejo medicamentoso e, em 2019, foi realizada calosotomia com intuito de diminuir a quantidade de crises epilêpticas. Porém, a terapêutica cirúrgica também não foi capaz de levar ao controle dos episódios. Atualmente apresenta 4 anos de idade e convive com crises epilêpticas diárias, apesar de fazer uso contínuo de divalproato de sódio, lamotrigina e clobazam. No momento, fecha critérios diagnósticos para Síndrome de Lennox Gastaut e, diante de crises epilêpticas refratárias relacionadas à este diagnóstico, foi prescrito o uso de medicação denominada Hempflex®.

A síndrome de Lennox-Gastaut é uma encefalopatia epilêptica, geralmente diagnosticada antes dos oito anos de idade e que costuma persistir na vida adulta em 90% dos casos, sendo sua incidência estimada de 2 casos para cada 100.000 indivíduos (1,2). É caracterizada por convulsões, déficit cognitivo grave e alterações de eletroencefalograma (EEG) com atividade de base lenta, ponta-onda lenta < 3 Hz, e usualmente pode ser a evolução de outras síndromes, como a de West (3,4). As opções de tratamento mais consolidadas envolvem: manejo medicamentoso (com ácido valpróico, clobazam, fenitoína, lamotrigina, topiramato, felbamato ou rufinamida), manejo dietético (com instituição de dieta cetogênica) e manejo cirúrgico (que inclui calosotomia, estimulação vagal e ressecções corticais focais). Entretanto, boa parte dos pacientes não vai alcançar controle absoluto das crises epilêpticas apesar do uso de terapêutica otimizada (5–7).

O Hempflex® é fabricado pela empresa GreenCare e apresenta em sua composição principal o Canabidiol (CBD) 50 mg/ml e Tetraidrocanabinol (THC) <0,3 mg/ml (8). A sua prescrição para pacientes com Lennox-Gastaut se baseia no fato de que estudos com compostos de cannabis em pacientes com esta síndrome vêm apresentando bons resultados em reduzir a quantidades

de eventos convulsivos, principalmente quando em associação com outras medicações antiepiléticas já bem consolidadas [\(9\)](#).