

Nota Técnica 17901

Data de conclusão: 17/09/2020 11:50:26

Paciente

Idade: 12 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santo Antônio da Patrulha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 17901

CID: G80.0 - Paralisia cerebral quadriplágica espástica

Diagnóstico: G80.0 Paralisia cerebral quadriplágica espástica; G40.2 Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais complexas.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico fornecido em 21/04/2020.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CANABIDIOL 100 mg/mL

Via de administração: ORAL

Posologia: Hempflex® 6000 mg tomar 1 ml pela manhã, uso contínuo.

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 100 mg/mL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Como alternativas medicamentosas para epilepsia o SUS dispõe de ácido valproico, carbamazepina, clobazam, diazepam, fenitoína, fenobarbital e levetiracetam [\(20\)](#). O SUS também dispõe de procedimentos cirúrgicos com a finalidade terapêutica para epilepsias refratárias [\(21,22\)](#).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CANABIDIOL 100 mg/mL

Laboratório: -

Marca Comercial: Hempflex®

Apresentação: Hempflex® 6000 mg / Canabidiol 100 mg/mL - Frasco 60ml

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CANABIDIOL 100 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 100 mg/mL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: As plantas do gênero *Cannabis* possuem mais 80 componentes químicos e, destes, o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD) são os mais abundantes (23). A maneira como esses compostos agem no sistema nervoso central ainda não é completamente compreendida. Enquanto o THC parece ter afinidade pelos receptores CB1 e CB2, o canabidiol parece ter impacto antagônico nesses receptores, neutralizando os efeitos psicotrópicos (24). Receptores acoplados à proteína G são potenciais alvos do CBD e estão presentes no cérebro, hipocampo, córtex frontal, cerebelo e substância cinzenta profunda. A atuação do CBD nestes receptores funcionaria gerando um mecanismo anticonvulsivante (24,25). Os primeiros estudos com utilização de canabidiol em seres humanos com epilepsia foram realizados na década de 80 (26–29). Desde então, múltiplas pesquisas surgiram perante a necessidade de encontrar uma terapêutica alternativa para pacientes refratários ao tratamento convencional (24).

O uso de CBD é aprovado pelo FDA para tratamento de duas síndromes epiléticas raras e severas: Dravet e Lennox-Gastaut (30). Essa aprovação se sustenta no fato de que existem ensaios clínicos bem estruturados demonstrando bons resultados com o uso de CBD nos pacientes com estes diagnósticos. Os estudos GWPCARE 1 e 2 foram ensaios clínicos que demonstraram que o uso de CBD acarretava em poucos efeitos adversos graves em pacientes com síndrome de Dravet, e que seu uso era capaz de reduzir percentualmente a quantidade de convulsões, conseguindo reduzir 29% a mais de crises em relação ao placebo (IC95% 8,4 - 46,2; P=0,01) (31–33). Já os estudos GWPCARE 3, 4 e 5 avaliaram indivíduos com Lennox-Gastaut e, também através de ensaio clínico randomizado, demonstraram que o uso de CBD era capaz de trazer redução adicional em cerca de 20% da quantidades de crises em relação ao placebo (IC95% 6,7 - 34,8; P=0,005), sendo os resultados mantidos após prolongamento do uso, sem acarretar em maiores taxas de efeitos adversos graves (34–37).

Não foram identificados ensaios clínicos randomizados avaliando uso de CBD em pacientes com paralisia cerebral e epilepsia. Estes casos, portanto, merecem ser abordados através de estudos que avaliam o potencial deste composto em epilepsias de diferentes etiologias no mesmo estudo. Meta-análise de 11 estudos observacionais publicados entre 2013 e 2017 foi realizada por Pamplona et al., e avaliou dados de 670 pacientes que apresentavam epilepsia de diferentes causas, e que foram tratados com CBD (38). Nesta avaliação, identificou-se que em média 40% dos indivíduos apresentaram redução de 50% ou mais das crises com o uso de CBD. Em média 46% apresentaram efeitos adversos leves e 13% graves. Os eventos adversos mais evidenciados foram alteração de apetite, sonolência, náusea, vômitos, diarreia e fadiga. Apesar dos resultados deste estudo sugerirem que o uso de CBD pode levar à redução de números de crises, existem limitações científicas para a aplicabilidade destes resultados na prática clínica, em especial a ausência de um grupo comparador.

Outra meta-análise, realizada por de Carvalho Reis et al., foi publicada em 2020 e avaliou 6 ensaios clínicos (de pesos equivalentes) sobre eficácia do uso de canabidiol em reduzir episódios convulsivos em pacientes refratários (39). Um total de 448 pacientes foram analisados para esse desfecho e o odds ratio final favoreceu o uso de CBD em relação ao

placebo (OR 3,09 IC95% 2,27 - 4,21; $P < 0,001$). Como limitação deste estudo, deve-se citar que 5 destes 6 estudos selecionados eram destinados à pacientes com Lennox-Gastaut, portanto, seu potencial de generalização para outros tipos epiléticos fica reduzido. O único estudo desta meta-análise que contemplava diversas síndromes epiléticas foi o ensaio clínico de Devinsky et al. de 2017. Neste ensaio clínico, foram selecionados 214 pacientes com diferentes tipos de epilepsia, mas que em comum apresentaram epilepsia de difícil controle e idade entre 1 a 30 anos (média de 10 anos). Porém, apesar de demonstrar uma redução de crises próxima de 40%, este estudo não foi placebo-controlado, não eliminando o efeito placebo (17). Em pesquisas com crianças, é de extrema importância a eliminação do efeito placebo, visto que em ensaios clínicos randomizados para avaliação terapêutica de crises convulsivas, as crianças demonstram uma resposta maior ao placebo (20%) do que adultos (9-15%) (40).

Em relação ao perfil de segurança, os ensaios clínicos demonstraram que efeitos adversos são comuns, chegando a acometer cerca de 90% dos tratados com CBD (41). Em um ensaio clínico randomizado, houve acompanhamento de pacientes em uso de CBD por 48 semanas (a dose máxima de CBD utilizada foi 20mg/kg/d) e 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 (37). Uma coorte argentina publicada em 2020 também foi desenhada com finalidade de avaliar eficácia e eventos adversos em crianças que estavam em uso de CBD (42). Este estudo acompanhou 49 crianças por cerca de 1 ano e não evidenciou óbitos ou eventos adversos graves durante o processo de acompanhamento, concluindo que o CBD nas doses utilizadas (< 25 mg/kg/d) não parece trazer toxicidade significativa.

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 100 mg/mL

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de CBD não é regulamentado para tratamento de epilepsia no Brasil. Nos Estados Unidos há aprovação do FDA do uso deste composto apenas para duas síndromes epiléticas específicas: Dravet e Lennox-Gastaut. Para outros tipos de epilepsia, existem estudos que sugerem redução do número de eventos convulsivos com o uso de CBD, porém, esses estudos são escassos e, por questões metodológicas (como falta de grupo controle ou falta de um tamanho amostral adequado), a maioria desses estudos não apresenta poder suficiente para que seja realizada validade externa dos resultados. Há registro de que o paciente apresentou melhora das crises com o uso da medicação, porém, está descrito em literatura que crianças podem apresentar altas taxas de efeito placebo, podendo ser questionado se a melhora do caso clínico em questão (após uso de CBD) estaria relacionada ao uso do composto ou ao próprio efeito placebo.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. [Colver AF. Increasing rates of cerebral palsy across the severity spectrum in north-east England 1964-1993 \[Internet\]. Vol. 83, Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2000. p. 7F – 12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/fn.83.1.f7>](#)
 2. [Russman BS. Disorders of motor execution. I. cerebral palsy. Child and adolescent neurology St Louis7 Mosby-Year Book, Inc. 1998;453–68.](#)
 3. [Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom-Hernandez J, et al. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA Pediatr. 2017 Sep 1;171\(9\):897–907.](#)
 4. [\[No title\] \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 10\]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/cerebral-palsy-cp>](#)
 5. [Cooper MS, Mackay MT, Fahey M, Reddihough D, Reid SM, Williams K, et al. Seizures in Children With Cerebral Palsy and White Matter Injury. Pediatrics \[Internet\]. 2017 Mar;139\(3\). Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-2975>](#)
 6. [Gururaj AK, Sztriha L, Bener A, Dawodu A, Eapen V. Epilepsy in children with cerebral palsy. Seizure. 2003 Mar;12\(2\):110–4.](#)
 7. [Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 5;\(3\):CD009270.](#)
 8. [Delgado MR, Riela AR, Mills J, Pitt A, Browne R. Discontinuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy. Pediatrics. 1996 Feb;97\(2\):192–7.](#)
 9. [UpToDate \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 10\]. Available from: \[https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-overview-of-management-and-prognosis?search=cerebral%20palsy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\]\(https://www.uptodate.com/contents/cerebral-palsy-overview-of-management-and-prognosis?search=cerebral%20palsy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\)](#)
 10. [Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000 Feb 3;342\(5\):314–9.](#)
 11. [UpToDate \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 10\]. Available from: \[https://www.uptodate.com/contents/seizures-and-epilepsy-in-children-refractory-seizures-and-prognosis?search=seizures%20and%20epilepsy%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3\]\(https://www.uptodate.com/contents/seizures-and-epilepsy-in-children-refractory-seizures-and-prognosis?search=seizures%20and%20epilepsy%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3\)](#)
 12. [da Saúde. CONITEC. M. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia \[Internet\]. Março 2019. Available from: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf\)](#)
 13. [Food US, Administration D, Others. FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy. Silver Spring: US Food and Drug Administration \[Internet\]. 2018; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>](#)
 14. [Office of the Commissioner. FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products: Q&A \[Internet\]. 2020 \[cited 2020 Aug 13\]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd>](#)
 15. [Importação de canabidiol - Anvisa \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 11\]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/importacao-de-canabidiol>](#)

16. [Hempflex 6000mg CBD \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 12\]. Available from: https://loja.greencare.store/produto/hempflex-6000/](https://loja.greencare.store/produto/hempflex-6000/)
17. [Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. Lancet Neurol. 2016 Mar;15\(3\):270–8.](#)
18. [Elliott J, DeJean D, Clifford T, Coyle D, Potter BK, Skidmore B, et al. Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review. Seizure. 2020 Feb;75:18–22.](#)
19. [Consulta a Medicamentos e Hemoderivados - Anvisa \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 4\]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/consultas](#)
20. [RENAME 2020 \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 4\]. Available from: http://conitec.gov.br/es-es/renome18](#)
21. [\[No title\] \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 16\]. Available from: http://sigtap.datasus.gov.br](#)
22. [Imprensa Nacional. PORTARIA No 24, DE 11 DE SETEMBRO DE 2018 - Imprensa Nacional \[Internet\]. \[cited 2020 Aug 16\]. Available from: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/40505893/do1-2018-09-12-portaria-n-24-de-11-de-setembro-de-2018-40505730](#)
23. [Gaber T. Cannabidiol for Dravet and Lennox-Gastaut syndromes: NICE guidance. Prog Neurol Psychiatry. 2020 Apr 15;24\(2\):4–6.](#)
24. [Campbell CT, Phillips MS, Manasco K. Cannabinoids in Pediatrics. J Pediatr Pharmacol Ther. 2017 May;22\(3\):176–85.](#)
25. [Chen K-A, Farrar MA, Cardamone M, Lawson JA. Cannabis for paediatric epilepsy: challenges and conundrums. Med J Aust. 2018 Feb 19;208\(3\):132–6.](#)
26. [Karler R, Turkanis SA. The cannabinoids as potential antiepileptics. J Clin Pharmacol. 1981 Aug;21\(S1\):437S – 448S.](#)
27. [Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. Pharmacology. 1980;21\(3\):175–85.](#)
28. [Mechoulam R. The pharmacohistory of Cannabis sativa. Cannabinoids as therapeutic agents. 1986;1–19.](#)
29. [Mechoulam R, Hanus L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. Chem Phys Lipids. 2000 Nov;108\(1-2\):1–13.](#)
30. [Office of the Commissioner. FDA Approves New Indication for Drug Containing an Active Ingredient Derived from Cannabis to Treat Seizures in Rare Genetic Disease \[Internet\]. 2020 \[cited 2020 Aug 13\]. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-indication-drug-containing-active-ingredient-derived-cannabis-treat-seizures-rare](#)
31. [Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. Neurology. 2018 Apr 3;90\(14\):e1204–11.](#)
32. [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.](#)
33. [Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2020 May 1;77\(5\):613–21.](#)
34. [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.](#)
35. [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.

36. [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.](#)
37. [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.](#)
38. [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. Front Neurol. 2018 Sep 12;9:759.](#)
39. [de Carvalho Reis R, Almeida KJ, da Silva Lopes L, de Melo Mendes CM, Bor-Seng-Shu E. Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis. Epilepsy Behav. 2020 Jan;102:106635.](#)
40. [Zaccara G, Giovannelli F, Schmidt D. Placebo and nocebo responses in drug trials of epilepsy. Epilepsy Behav. 2015 Feb;43:128–34.](#)
41. [Huestis MA, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Carlier J, Busardò FP. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. Curr Neuropharmacol. 2019;17\(10\):974–89.](#)
42. [Caraballo R, Demirdjian G, Reyes G, Huaman M, Gutierrez R. Effectiveness of cannabidiol in a prospective cohort of children with drug-resistant epileptic encephalopathy in Argentina. Seizure. 2020 Jun 6;80:75–80.](#)
43. [da Saúde. CONITEC. M. Mevatyl® \(cannabidiol + tetrahydrocannabinol\) para o tratamento da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla \[Internet\]. 2017. Available from: \[http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2017/SE_041_Mevatyl_Espasticidade.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2017/SE_041_Mevatyl_Espasticidade.pdf\)](#)
44. [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: O autor tem 9 anos de idade e apresenta diagnóstico de paralisia cerebral (CID 10 G 80.0) e de epilepsia (CID 10 G40.2). Faz uso crônico de divalproato de sódio, levetiracetam e clobazam sem, entretanto, atingir controle adequado das crises convulsivas. Com o propósito de realizar melhor controle do quadro, foi prescrito com Hempflex® 6000 mg. O autor já iniciou uso desta medicação, apresentando melhora das crises convulsivas, sendo proposto, pela médica neurologista que o acompanha, a manutenção deste medicamento para uso crônico.

A paralisia cerebral (PC) é um distúrbio crônico do movimento que ocorre em 2 de cada 1000 nascidos vivos (1–3). É uma doença não reversível que ocorre devido à lesão cerebral secundária a danos ocasionados em período peri ou neonatal (4,5). A epilepsia é comum entre os pacientes com paralisia cerebral, estimando-se que ocorra em cerca de 40% desses indivíduos (6). Muitos pacientes com PC e epilepsia conseguem atingir controle das crises através do uso de terapia medicamentosa convencional (6–9). Entretanto, cerca de 30% vão apresentar controle inadequado das crises, mesmo em uso de anticonvulsivantes (10). Em situações em que há uso de polimedicação e mesmo assim há persistência de eventos

convulsivos, pode-se investir em terapêuticas adicionais como cirurgias (lobectomia temporal, ressecção extratemporal, hemisferectomia, calosotomia), dieta cetogênica, estimulação do nervo vago e, mais recentemente, vem sendo estudado o uso de canabidiol como terapia adicional [\(11,12\)](#).

O uso de compostos oriundos da Cannabis para controle de epilepsia ainda não está disposto nos protocolos e diretrizes do Brasil [\(12\)](#). Nos Estados Unidos, todavia, há aprovação e regulamentação da Food and Drug Administration (FDA) para o uso de canabidiol [\(13,14\)](#). Existe respaldo da ANVISA para a realização de importação desses produtos, com finalidade de uso próprio, mediante prescrição de profissional habilitado [\(15\)](#). O Hempflex® 6000 mg é fabricado pela empresa GreenCare e apresenta em sua composição o Canabidiol (CBD) 100 mg/ml. O seu uso em casos de epilepsia de difícil controle se baseia em estudos que demonstraram resultados promissores, reduzindo a quantidade de crises convulsivas após administração de canabidiol [\(16–18\)](#).