

Nota Técnica 61405

Data de conclusão: 20/01/2022 10:58:47

Paciente

Idade: 30 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 61405

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

Diagnóstico: Síndrome de Lennox Gastaut

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Não

Descrição: Canabidiol

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Canabidiol

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Fenitoína, lamotrigina, topiramato, clobazam, valproato de sódio e cirurgia, por exemplo [\(11\)](#).

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Canabidiol

Custo da tecnologia: Não é possível realizar orçamento nacional, pois a comercialização de Canabidiol é apenas regulamentada pela ANVISA por via de importação do produto. Ou seja, o produto pleiteado no caso não é comercializado no Brasil. Não existe, portanto, base oficial de valor que seja possível estimar o custo, além do orçamento de importação juntado ao processo. A parte autora apresenta orçamento das empresas CIA Latino Americana de Medicamentos, Dimed Distribuidora de Medicamentos e Comércio de Medicamentos Brair LTDA. Segundo o menor orçamento fornecido, considerando-se os custos de importação e transporte, para o total de 24 frascos ao ano de canabidiol 200 mg/ml, estimou-se o valor anual de R\$ 46.800,00 a ser fornecido pela empresa Dimed Distribuidora de Medicamentos.

Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de canabidiol na condição em questão para a realidade brasileira. O National Institute for Health Excellence, do governo britânico, recomenda o reembolso do CBD, associado ao fármaco clobazam, para o tratamento de epilepsia refratária, associada à Síndrome de Lennox-Gastaut, em pacientes maiores de dois anos de idade mediante acordo financeiro sigiloso com empresa responsável (20).

Fonte do custo da tecnologia: Em pesquisa ao Banco de Preços em Saúde, do Governo Federal, foram recuperadas duas compras federais de canabidiol 200 mg/mL em solução oral com 30 mL, realizadas no segundo semestre de 2020.

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Canabidiol

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 recaptação 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 americano 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 o medicamento 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). Os estudos GWPCARE 3, GWPCARE 4 e GWPCARE 5 vieram

posteriormente e buscaram 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 quatro 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 pacientes 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 a 34,8; $P=0,005$) e a diferença entre o grupo CBD 10 mg/kg/d e placebo foi de 19% (IC95% 7,7 a 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 foi publicado por Thiele et al. o resultado 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 a 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 à síndrome do desconforto respiratório e outro apresentou apnéia obstrutiva do sono. O efeito adverso mais comum no grupo CBD foi alteração laboratorial compatível 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 o 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 a tolerabilidade a longo prazo (um a três 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 e convulsão. Efeitos adversos graves foram registrados em 25%, sendo o status epiléptico o mais comum. Quatro óbitos foram registrados devido a 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: Redução de cerca de um quarto dos eventos convulsivos mensais.

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

Conclusão

Tecnologia: Canabidiol

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Os ensaios clínicos realizados apresentam metodologia consistente e resultados positivos, demonstrando haver redução dos episódios convulsivos com o uso de canabidiol em pacientes com Lennox-Gastaut.

Condiciona-se, ao 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 de, pelo menos, 30% das crises epiléticas (20).

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. [National Institute for Health Excellence \(NICE\) \[internet\]. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. 2019. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/resources/cannabidiol-with-clobazam-for-treating-seizures-associated-with-lennoxgastaut-syndrome-pdf-82608958470085>](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, ATESTMED12, Página 1 e Evento 1, ATESTMED13, Página 1), a parte autora possui diagnóstico de Síndrome de Lennox Gastaut associada a crises convulsivas. Seu quadro apresentou refratariedade terapêutica ao manejo medicamentoso com múltiplos esquemas (incluindo valproato de sódio, fenobarbital, topiramato, clonazepam, lamotrigina, entre outros). Atualmente, encontra-se em

uso de topiramato, carbamazepina, levetiracetam e nitrazepam em dose otimizada. Há cerca de um ano tem crises convulsivas diariamente. Nesse contexto, foi prescrito o uso de canabidiol.

A síndrome de Lennox-Gastaut é uma encefalopatia epiléptica, 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 epiléticas apesar do uso de terapêutica otimizada (5–9).