

Nota Técnica 93341

Data de conclusão: 01/09/2022 15:56:16

Paciente

Idade: 11 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Uruguaiana/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Uruguaiana

Tecnologia 93341

CID: G40.3 - Epilepsia e síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas

Diagnóstico: Epilepsia e síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: Canabidiol

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Canabidiol

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Por exemplo: fenitoína, lamotrigina, topiramato, clobazam, valproato de sódio e cirurgia da epilepsia

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Canabidiol

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 [\(8\)](#).

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 [\(4\)](#). Existem estudos utilizando outras formulações de CBD, porém, esses estudos, na sua maioria, são estudos observacionais com menor impacto e aplicabilidade clínica [\(9,10\)](#).

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 [\(4\)](#). Os estudos GWPCARE 3, GWPCARE 4 e GWPCARE 5 vieram posteriormente e buscaram avaliar este medicamento em pacientes com Lennox-Gastaut.

Em 2017, foi publicado por Devinsky et al. os resultados do GWPCARE 3 [\(11\)](#). Nesse ensaio clínico multicêntrico, randomizado e duplo-cego, foram incluídos 225 pacientes com diagnóstico de Lennox-Gastaut, que estavam em uso de fármacos antiepilépticos 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 tratamentos prévios mantidos 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, de todas as intensidades, 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 [\(12\)](#). 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] [\(4\)](#).

Thiele et al. publicou o resultado do GWPCARE 5 em 2019 [\(13\)](#). 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. O 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 epilético o mais comum. Quatro óbitos foram registrados devido a insuficiência ventilatória e pneumonia. Ou seja, a ocorrência de reação adversa grave pode ser classificada, segundo a ANVISA RDC 47/2009, em comum (1,1%). 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.

O produto pleiteado é registrado na ANVISA sob a categoria “Produto da cannabis”, não estando sujeito à regulação de preços, conforme Lei nº 10.742/2003. Não existe, portanto, base oficial de valor que seja possível estimar o custo. Em consulta ao Banco de Preços em Saúde, realizada em 26/07/2022, foram recuperadas compras federais realizadas entre os anos de 2021 e 2022. A média ponderada do preço de um frasco de 30ml de canabidiol 200 mg/mL (código CATMAT BR0452935) foi de R\$ 1.826,96. Considerando a posologia prescrita de 2 mL de canabidiol 2 vezes ao dia, seriam necessários 4 frascos a cada 30 dias, ou o total de 49

frascos para um ano de tratamento, resultando em um valor anual de R\$ 89.521,04.

A CONITEC realizou análise de custo-efetividade considerando uma coorte hipotética de crianças e adolescentes com síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet com epilepsia refratária (4). Constatou-se que o uso de CBD como terapia adjuvante resulta em uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) por crise evitada e QALY ganho de, respectivamente, R\$ 1,6 mil e R\$ 3,6 milhões. Pontuou-se em relatório que os valores seriam ainda maiores se considerado que "o benefício clínico não é confirmado tanto para crises evitadas, quanto para QALY ganho".

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução, em cerca de 60%, dos eventos convulsivos mensais.

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

Conclusão

Tecnologia: Canabidiol

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: De fato, existe evidência de possível benefício da associação do canabidiol ao esquema terapêutico em uso para o controle de crises epiléticas refratárias na condição clínica da parte autora. Contudo, mesmo nessas condições, a CONITEC foi desfavorável à incorporação do produto pleiteado ao SUS por considerar que as evidências disponíveis incluíram poucos pacientes, apresentando benefício clínico questionável com aumento importante de eventos adversos e descontinuação do tratamento (2). Ademais, em parecer, além da eficácia clínica duvidosa e dos eventos adversos, considerou-se resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados com RCEI por crise evitada e QALY ganho de, respectivamente, R\$ 1,6 mil e R\$ 3,6 milhões.

Apesar de existir um produto registrado junto à ANVISA que cumpre com as especificações de concentração conforme prescrição, o próprio fabricante afirma, em bula, não haver estudos clínicos completos que comprovem a eficácia e segurança do item, além de incertezas quanto à sua segurança à longo prazo quando utilizado como terapia médica. Novas informações sobre a efetividade do fármaco e redução do custo da terapia podem modificar esse cenário no futuro, mas no momento entende-se que não estaria justificado o emprego de recursos públicos escassos nessa intervenção.

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;4\(6\):1001.](#)
2. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Canabidiol 200 mg/mL para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléticos: relatório parcial. \[Internet\]. 2021. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210222_ReSoc246_CBD_epilepsia.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210222_ReSoc246_CBD_epilepsia.pdf\)](#)
3. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia \[Internet\]. 2018. Disponível em:](#)

http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf

4. 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;32(10):905–16.

5. 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;110:10–9.

6. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther*. 2017;175:133–50.

7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Mevatyl® (canabidiol + tetraidrocanabinol) para o tratamento da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla. [Internet]. 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2017/SE_041_Mevatyl_Espasticidade.pdf

8. Food and Drug Administration. EPIDIOLEX® (cannabidiol) oral solution [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/210365s005s006s007lbl.pdf

9. Hussain SA, Dlugos DJ, Cilio MR, Parikh N, Oh A, Sankar R. Synthetic pharmaceutical grade cannabidiol for treatment of refractory infantile spasms: A multicenter phase-2 study. *Epilepsy Behav*. 2020;102:106826.

10. 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;9:759.

11. 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.

12. 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. *The Lancet*. 2018;391(10125):1085–96.

13. 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;60(3):419–28.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico bem sucinto, onde descreve que o paciente é acompanhado no laboratório de Epilepsias Graves do Serviço de Neurologia no Hospital São Lucas da PUCRS para a condição de Epilepsia e síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas, síndrome de Lennox-Gastaut. Também é informado que o mesmo está em uso dos medicamentos Ácido valproico 250mg/5ml, lamotrigina 50mg, vigabatrina 500mg e canabidiol 200mg/ml e que o não uso das medicações prescritas colocariam o paciente em risco de crises epiléticas refratárias e até morte súbita. Nesses termos pleiteia o medicamento canabidiol 200mg/ml.

A síndrome de Lennox-Gastaut é uma encefalopatia epilética, 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 (1–3). 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. 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) [\(4,5\)](#). Entretanto, boa parte dos pacientes não vai alcançar controle absoluto das crises epiléticas apesar do uso de terapêutica otimizada.