

REVISIONES

REVISTA ARGENTINA DE SALUD PÚBLICA

ISSN 1853-810X

FECHA DE RECEPCIÓN: 21 de febrero de 2022

FECHA DE ACEPTACIÓN: 21 de marzo de 2022

FECHA DE PUBLICACIÓN: 30 de junio de 2022

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Ninguna.

*AUTOR DE CORRESPONDENCIA:

hasdeusanti@gmail.com

CANNABIDIOL PARA LA EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS EN ARGENTINA: EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Cannabidiol for drug-resistant epilepsy in Argentina: health technology assessment

* Santiago Hasdeu¹. Mag. en Efectividad Clínica, Médico.

Jorgelina Álvarez¹. Farmacéutica, Especialista en Salud Pública y en Entornos Virtuales de Aprendizaje, Maestranda en Efectividad Clínica.

Caterina Milone¹. Médica, Especialista en Clínica Pediátrica, Mag. en Farmacoepidemiología.

Verónica Sanguine¹. Maestranda en Efectividad Clínica, Médica.

Laura Lamfre¹. Economista, Mag. en Estadística.

Nasim Iusef Venturini¹. Economista, Maestrando en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud.

¹ Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedArets).

RESUMEN. INTRODUCCIÓN: El cannabidiol (CBD), un derivado de la planta de cannabis, está autorizado como especialidad medicinal para su comercialización en Argentina y otros países con el fin de tratar la epilepsia resistente a fármacos. Se encuentran en estudio otras potenciales indicaciones. MÉTODOS: Se realizó una evaluación de tecnología sanitaria para la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) sobre CBD para epilepsia resistente a fármacos en Argentina. RESULTADOS: Se describen aspectos legales, regulatorios y económicos, las evidencias disponibles sobre eficacia y seguridad en epilepsia y el impacto presupuestario. DISCUSIÓN: La evaluación pone de manifiesto una serie de desafíos para el sistema de salud argentino, relacionados con el mercado del CBD para la epilepsia en el país, su tamaño, los distintos actores y su comportamiento. Se indaga acerca de la estructura de costos, los márgenes de ganancia, y se mencionan algunas estrategias que fueron puestas en práctica por la industria farmacéutica en Argentina y otros países. Se discute el impacto de la competencia en los precios y se describen potenciales herramientas del Estado para la regulación como el uso de precios de referencia internacionales, la evaluación de tecnologías sanitarias y las compras mancomunadas, así como la articulación con productores nacionales y actores internacionales.

PALABRAS CLAVE: Cannabidiol; Cannabis; Preparaciones Farmacéuticas; Evaluación de la Tecnología Biomédica; Precio de Medicamento

ABSTRACT. INTRODUCTION: Cannabidiol (CBD), a derivative of the cannabis plant, is authorized as a medicinal product for sale in Argentina and other countries for the treatment of drug-resistant epilepsy. Other potential indications are under study. METHODS: A health technology assessment was conducted for CONETEC (National Commission for Health Technology Assessment), analyzing CBD for drug-resistant epilepsy in Argentina. RESULTS: Legal, regulatory and economic aspects are described as well as the available evidence on efficacy and safety in epilepsy, and the budget impact. DISCUSSION: The assessment highlights a series of challenges for the Argentine health system, related to the CBD market for epilepsy, its size, the different actors, and their behavior. Inquiries are made about cost structure and profit margins, mentioning some strategies that were put into practice by the pharmaceutical industry in Argentina and other countries. The impact of competition on prices is discussed, and potential State tools for price regulation like the use of international reference prices, health technology assessment and joint purchases, as well as articulation with national producers and international actors are described.

KEY WORDS: Cannabidiol; Cannabis; Pharmaceutical Preparations; Biomedical Technology Assessment; Drug Price

INTRODUCCIÓN

El proceso de incorporación del cannabis medicinal es relativamente reciente en Argentina. La Ley Nacional 27350/17 sobre Uso Medicinal, precedida por diversas leyes provinciales¹, reconoció por primera vez el derecho al acceso a tratamientos médicos con derivados del cannabis y estableció un marco regulatorio para la investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados, proponiendo garantizar y promover el cuidado integral de la salud². En Argentina y otros países convergieron cannabicultores, pacientes, familiares, médicos, ONG, políticos e industria farmacéutica en el interés por instalar esta temática³. Algunos de estos actores sociales reclamaban desde muchos años antes la posibilidad de contar con acceso a derivados de cannabis para uso medicinal; los pacientes con epilepsia estaban entre los más movilizados⁴. El interés de la industria puede estar influido por estimaciones sobre el potencial del mercado de cannabis medicinal en Argentina, de hasta 450 millones de dólares estadounidenses, incluyendo toda la cadena productiva y varios derivados con un posible uso para diversos problemas de salud⁵.

El cannabidiol (CBD) es un derivado de la planta *Cannabis sativa* y, a diferencia del tetrahidrocannabinol (THC), no posee efectos psicoactivos. Numerosas publicaciones científicas muestran su potencial terapéutico en diferentes patologías; la mayor evidencia de eficacia se presenta en la epilepsia resistente a fármacos (ERF) en síndromes específicos. La ERF se define como aquellos casos en que las crisis epilépticas no logran controlarse con dos medicamentos anticrisis (MAC), utilizados en dosis y tiempo adecuados. Estos pacientes ven afectada su calidad de vida y presentan mayor mortalidad debido a muerte súbita asociada a epilepsia. Muchos de ellos poseen encefalopatías epilépticas de inicio en la niñez, en las que la persistencia de las crisis se acompaña de un deterioro cognitivo progresivo. La carga emocional de estos cuadros, con hasta cientos de crisis diarias, impacta fuertemente en familiares, cuidadores y allegados. Los pacientes con ERF pueden llegar a recibir más de 15 MAC, además de los intentos con cirugías cerebrales, estimuladores vagales y dieta cetogénica^{6,7}.

En parte a causa de dificultades en la accesibilidad pero también en muchos casos por preferencias personales, tanto en Argentina como en otros países, pacientes con epilepsia, familiares y ONG buscaron el CBD mediante el autocultivo y formas artesanales^{3,8}. Esto fue desaconsejado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)⁹, sociedades científicas nacionales¹⁰ e internacionales¹¹, pero autorizado por el Decreto N° 883 de 2020¹².

ANMAT autorizó el ingreso de CBD importado para ERF por síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) y Dravet (SD) en 2016. En 2020 y 2021 aprobó la comercialización de dos especialidades medicinales de fabricación nacional solo para estos síndromes. Existen otros dos laboratorios con comercialización provincial exclusiva en Jujuy y Santa Fe.

El CBD comercializado en Argentina no contiene THC, se administra por vía oral en forma de aceite y presenta interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con diversos medicamentos. La interacción con el MAC clobazam es la más importante en la práctica clínica.

Recientemente, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) priorizó la realización de una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) sobre CBD para ERF en Argentina¹³. Entre diversas tecnologías sanitarias y problemas de salud, otorgó prioridad a esta temática por los múltiples desafíos que representa, por el impacto potencial en la salud de la población, por aspectos de disponibilidad, equidad, demanda social, jurisdiccional y judicial, y por el potencial impacto económico¹⁰. El informe fue entregado, revisado, discutido y consensuado con la participación de la mesa técnica y la mesa decisoria de CONETEC, con pacientes y sociedades científicas, y se encuentra próximo a su publicación oficial¹⁴. Se describe aquí la metodología, se resumen los principales hallazgos y se discuten las implicancias sanitarias para Argentina.

MÉTODOS

Se conformó un equipo multidisciplinario e independiente de médicos, farmacéuticos y economistas. Colaboraron especialistas en Neurología, Epilepsia y Epidemiología de distintos centros y sociedades científicas, así como pacientes y asociaciones. Se consensuaron preguntas de investigación con formato “población, intervención, comparación y resultados” (PICO, por sus siglas en inglés) sobre eficacia y seguridad del CBD en ERF (ver Tabla 1).

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática a cargo de dos investigadores en forma independiente. Se consultaron buscadores y bases de datos: Cochrane, MEDLINE, LILACS, OMS, OPS, BRISA, Epistemonikos y TripDatabase. Se incluyeron estudios en castellano e inglés publicados hasta octubre de 2021. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el Anexo 1, disponible en: (<https://rasp.msal.gov.ar/index.php/rasp/libraryFiles/downloadPublic/3>). Se siguieron recomendaciones de la red EQUATOR¹⁵ sobre las guías de reporte utilizadas según tipo de estudio. Las tablas de evidencia y recomendaciones fueron realizadas de acuerdo con la metodología GRADE¹⁶. Se efectuó un metaanálisis en el *software* Revman y un modelo de análisis de impacto presupuestario en Excel. El horizonte temporal fue a 3 años desde la perspectiva del financiador nacional. Se modelaron dos escenarios según la población blanco, comparando CBD con otros MAC recomendados en las guías identificadas. Se decidió comparar con los MAC topiramato, lamotrigina y levetiracetam, en lugar de otros de mucho menor costo, como ácido valproico, clobazam y felbamato. Si bien estos últimos también son recomendados en las guías identificadas, se asumió que probablemente eran indicados en las primeras líneas. Para los MAC comparadores se tomaron las dosis diarias definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Para el CBD se estimaron dosis promedio para pacientes pediátricos

y adultos a partir de los estudios publicados, dado que aún no contaba con una dosis diaria definida por la OMS.

Se presentaron los costos en pesos argentinos y en dólares estadounidenses según cambio oficial (diciembre de 2021: USD 1 = ARS 105,25). Se tomó el precio de salida de laboratorio, tanto para CBD como para los comparadores. Se adoptó el precio de la marca de CBD más económica del mercado y, para cada uno de los comparadores, la media de los precios de todas las marcas y presentaciones (vía oral) disponibles en Argentina.

Se correlacionó el impacto presupuestario con el umbral de alto impacto presupuestario estimado para Argentina, y se realizaron estimaciones de costo-oportunidad.

RESULTADOS

Se identificaron las siguientes publicaciones que se incorporaron a la ETS (ver Gráfico 1).

Dado que no se identificaron metaanálisis de alta calidad actualizados para responder a las preguntas de investigación, se decidió realizar uno nuevo. Se identificaron 6 ensayos clínicos controlados aleatorizados comparando CBD con placebo, pero no se encontraron estudios donde se haya comparado el CBD con otros MAC.

En la siguiente tabla se ilustran las características de los ensayos clínicos controlados aleatorizados incorporados al metaanálisis (ver Tabla 2).

Se encontró evidencia de moderada certeza sobre la eficacia del CBD comparado con placebo para lograr una reducción en el número de crisis diarias y en la reducción del 50% del número de crisis, cuando es administrado como terapia complementaria sumado al esquema terapéutico en pacientes con SLG, SD y complejo esclerosis tuberosa (CET) mayores de dos años de edad. No se

hallaron beneficios en la incidencia de control absoluto de las crisis, *status epilepticus*, mortalidad ni calidad de vida. Se encontró evidencia de incremento significativo de eventos adversos, eventos adversos gastrointestinales, eventos adversos serios y suspensión del tratamiento en los pacientes que recibían CBD comparado con placebo (ver Tabla 3).

En el siguiente gráfico se observa el resultado del metaanálisis sobre control del 50% o más de las convulsiones (ver Gráfico 2).

En el Anexo 1 (disponible en: <https://rasp.msal.gov.ar/index.php/rasp/libraryFiles/downloadPublic/3>), se observan los gráficos de los metaanálisis realizados para distintos puntos finales y subpoblaciones.

EVALUACIONES ECONÓMICAS

Evaluaciones económicas publicadas en otros países encontraron resultados heterogéneos: CBD costo-efectivo en Canadá, Reino Unido y Francia (solo en población pediátrica) y no costo-efectivo en Estados Unidos, Gales, Irlanda y Brasil.

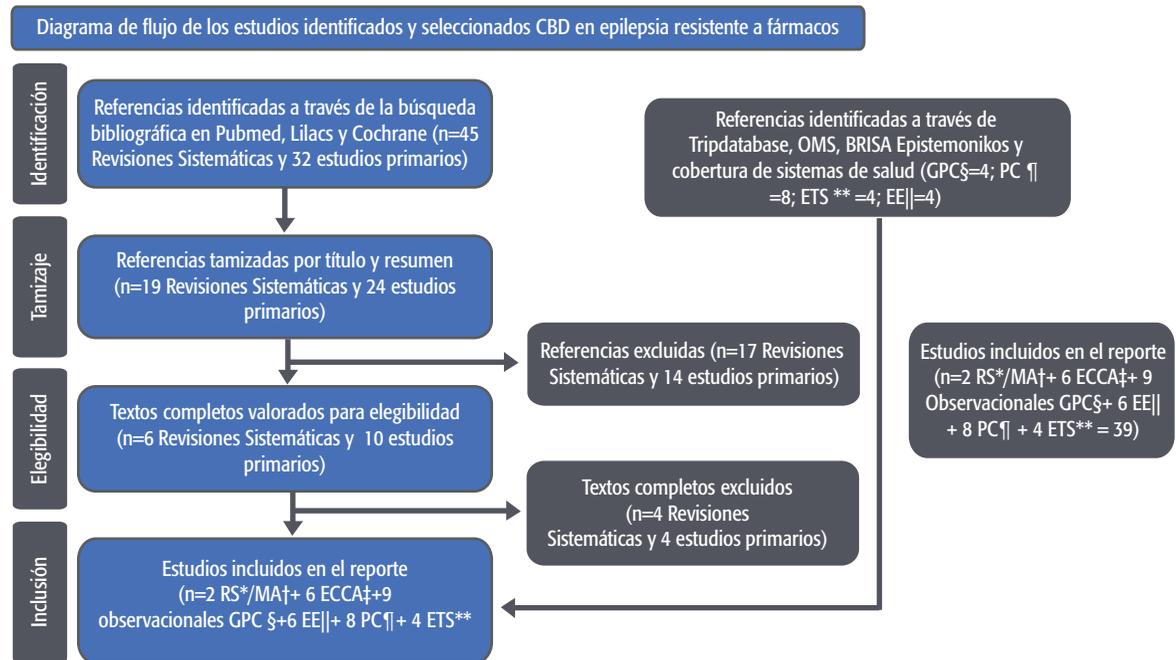
POLÍTICAS DE COBERTURA

Se recomienda su cobertura para SD y SLG en la mayoría de los países desarrollados, pero existen excepciones y limitaciones en sus indicaciones, grupos etarios y número de MAC recibidos previamente. Por ejemplo: Australia solo lo cubre en SD; Francia tanto en SD como SLG, pero solo en población pediátrica; España exige haber utilizado al menos tres MAC antes de prescribir CBD; y el Reino Unido indica suspenderlo si no logra una reducción del 30% de las crisis en los primeros seis meses de tratamiento. El CBD no es cubierto por Salud Pública en la mayoría de los países latinoamericanos, incluidos Brasil, Uruguay y Chile.

TABLA 1. Componentes de las preguntas de población, intervención, comparación y resultados (PICO, por sus siglas en inglés).

Población	Pacientes con epilepsia resistente a fármacos (luego en subgrupos: pediátricos y adultos, según síndrome o enfermedad: Lennox-Gastaut, Dravet, esclerosis tuberosa)
Intervención	Cannabidiol (como adyuvante) por vía oral en un rango de 2,5 a 50 mg/kg/día, duración promedio del tratamiento: 14 semanas (en los ECCA* más recientes); cannabidiol 100 mg por 2 a 3 semanas (en otros ECCA); en los estudios observacionales se administró cannabidiol en distintas dosis durante diferentes períodos.
Comparadores	Terapia antiepiléptica convencional (en su ausencia, comparada con placebo)
Puntos finales relevantes	De efectividad: <ul style="list-style-type: none"> - Proporción de pacientes que experimentan reducción del 50% o más en la frecuencia de convulsiones. - Proporción de pacientes que alcanzan ausencia completa de convulsiones. - Calidad de vida (escala <i>Quality of Life Childhood Epilepsy</i>) (cambios en el humor, lenguaje, cognitivos y de las habilidades sociales y motoras). - Alteraciones del sueño - <i>Status epilepticus</i> - Muerte De seguridad: <ul style="list-style-type: none"> - Suspensión del tratamiento debido a eventos adversos - Eventos adversos totales - Eventos adversos gastrointestinales - Eventos adversos serios

* ECCA: Ensayos controlados comparados aleatorizados

GRÁFICO 1. Diagrama de flujo de estudios incluidos en el informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria.

* RS: Revisiones sistemáticas; † MA: Metaanálisis; ‡ ECCA: Ensayos controlados comparados aleatorizados; § GPC: Guías de práctica clínica; || EE: Evaluaciones económicas; ¶ PC: Políticas de cobertura; **ETS: Evaluación de tecnología sanitaria.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

En guías del Reino Unido y Escocia se recomienda para SLG y SD el CBD junto a un conjunto de otros MAC como ácido valproico, clobazam, topiramato, lamotrigina y levetiracetam^{17,18}. Otras guías coinciden, mencionando además fármacos como el felbamato y stiripentol.

PROYECCIÓN DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

La prevalencia de la epilepsia es de aproximadamente 0,5% de la población¹⁹, con unas 231 174 personas en Argentina. El 70% controla su enfermedad con uno o dos MAC, mientras que el 30% restante no lo logra utilizando adecuadamente dos MAC, condición definida como ERF²⁰. Aunque no hay datos oficiales sobre prevalencia en Argentina, se estiman 69 352 personas con ERF y 2761 con SLG, SD y CET.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Existen 23 MAC autorizados por ANMAT, mientras que la OMS considera que apenas 9 son esenciales, sin incluir al CBD en su listado²¹. En algunos casos se pueden utilizar terapias no farmacológicas, como dieta cetogénica, cirugía o estimulador vagal^{6,7}. En Argentina, hasta diciembre de 2021 solo un laboratorio comercializaba CBD, a un costo de ARS 15,78 por mg. El segundo laboratorio autorizado lanzó su comercialización a un costo de ARS 2,60 por mg, con una diferencia de precio entre marcas de 6 veces¹⁴. Es interesante imaginar qué impacto puede tener en los costos el hecho de que otros laboratorios reciban autorización para comercializarlo en el país, o de que un laboratorio público lo haga. Un tratamiento pediátrico con CBD en

su marca más económica sigue resultando un 7000% más costoso que el tratamiento con felbamato, 4000% comparado con ácido valproico y 2688% con clobazam¹⁴. Estas diferencias se vuelven aún más llamativas cuando la ETS informa que no existen ensayos clínicos controlados aleatorizados que comparen CBD con estos ni otros MAC, persistiendo así la incertidumbre sobre su superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica.

El impacto presupuestario de cubrir CBD comparado con topiramato, levetiracetam o lamotrigina para todos los pacientes con los tres síndromes representaría el primer año entre 10,5 y 11 millones de dólares estadounidenses¹⁴. Esta cifra podría encontrarse contenida por debajo del umbral de alto impacto presupuestario para Argentina²² (ver Gráfico 3).

El impacto presupuestario de cubrir CBD para todos los pacientes con ERF representaría el primer año entre 105,3 y 111,4 millones de dólares estadounidenses⁹, valor que supera varias veces el umbral de alto impacto presupuestario estimado para Argentina²² (ver Gráfico 4).

El costo de oportunidad de cubrir CBD en lugar de las alternativas disponibles es diferente según se contemple solamente la ERF asociada a los tres síndromes mencionados o toda ERF. En el informe completo se expresa el costo de oportunidad de cubrir el CBD en lugar de sus alternativas en términos de cuántas vacunas para COVID-19, cuántos respiradores y cuántos test de diagnóstico de virus papiloma humano podrían cubrirse con los mismos fondos.

Se recomienda cubrir CBD como terapia complementaria en pacientes mayores de dos años con ERF asociada a SLG o SD que hayan utilizado previamente al menos tres MAC

TABLA 2. Características de los estudios controlados aleatorizados incluidos, con los que se realizó el nuevo metaanálisis.

Autor, año (Registro Clínico Trials.Gov)	Diseño	Población	Criterios de inclusión	Intervención Tratamiento (no aleatorizados)	Duración	Centros participantes País/es, continente	Fuente de financiamiento
Devinsky, 2017 (NCT02091375; GWPCARE1 Parte B)	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Síndrome de Dravet	2-18 años, recibiendo 1 o >MAC*, ≥4 ataques convulsivos durante el período inicial de 28 días, medicamen- tos o intervenciones estables (incluidos DC† y EV‡) durante 4 semanas	- CBD§ en solución oral (Epidiolex, GW Pharmaceuticals), hasta un máx. 20 mg/kg/d (61); administrado en 2 dosis - Placebo (59)	Período de tratamiento de 14 semanas (escalado de 2 semanas, mantenimiento de 12 semanas), disminución gradual de 10 días, seguimiento de 4 semanas	23 centros, EE.UU y Europa	GW Pharmaceuticals
Devinsky 2018 (NCT 02091206; GWPCARE1 Parte A)	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Síndrome de Dravet	4 a 10 años, recibiendo ≥1 MAC* y experimentando <4 ataques convulsivos durante un período inicial de 4 semanas, medicamentos o intervenciones estables (incluidos DC† y EV‡) durante 4 semanas	- CBD§ solución oral (Epidiolex, GW Pharmaceuticals), 5 mg/kg/d (10), 10 mg/kg/d (8), 20 mg/kg/d (9); administrado en 2 dosis - Placebo (7)	Período de tratamiento de 3 semanas, reducción gradual de 10 días, seguimiento de 4 semanas	12 centros, EE.UU y Reino Unido	GW Research Limited
Devinsky 2018 (NCT 02224560; GWPCARE3)	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Síndrome de Lennox-Gastaut	2-55 años, con un EEG patrón de picos complejos y lentos y ondas y ≥2 tipos de convulsiones generalizadas durante ≥6 meses, con uso de 1 a 4 MAC* y 2 ≥ reducción de las convulsiones por semana durante el período inicial de 28 días	-CBD§ solución oral (Epidiolex, GW Pharmaceuticals), 10 mg/kg/d (73), 20 mg/kg/d (76); administrado en 2 dosis divididas - Placebo (76)	14 semanas (2 semanas de escalamiento, 12 semanas de tratamiento), 4 semanas de seguimiento	30 centros, EE.UU, España, Francia y Reino Unido	GW Pharmaceuticals
Thiele 2018 (NCT02224690; GWPCARE4)	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Síndrome de Lennox-Gastaut	2-55 años, >1 tipo de convulsión generalizada, incluida reducción de las convulsiones, durante al menos 6 meses; tomando de 1 a 4 MAC*, ≥2 reducción de convulsiones por semana durante el período inicial de 4 semanas; medicamentos o intervenciones estables (incluidos DC† y EV‡) durante 4 semanas	- CBD§ solución oral (Epidiolex, GW Pharmaceuticals), 20 mg/kg/d (86); administrado en 2 dosis divididas - Placebo (85)	14 semanas (2 semanas de escalamiento, 12 semanas de tratamiento), 4 semanas de seguimiento	24 centros; EE.UU., Países Bajos y Polonia	GW Pharmaceuticals
Thiele 2020 (NCT02544763; GWPCARE6)	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Complejo esclerosis tuberosa	1-65 años, diagnóstico clínico de CET y epilepsia resistente a medicamentos, ≥8 convulsiones durante el período inicial de 4 semanas, 1 convulsión ocurrida en al menos 3 de las 4 semanas y estar recibiendo al menos 1 MAC*	- CBD§ solución oral (Epidiolex, GW Ltd.), 25 mg/kg/d (75); CBD§ 75 mg/kg/d (73); administrado en 2 dosis - Placebo (76)	Período de tratamiento 16 semanas (4 semanas de escalamiento de dosis, 12 de mantenimiento), 4 semanas de seguimiento	46 centros; España, Polonia, Países Bajos, Reino Unido y EE.UU.	GW Research Limited
Miller 2020 (NCT02224703; GWPCARE2)	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Síndrome de Dravet	2-18 años, diagnóstico confirmado de síndrome de Dravet y al menos 4 crisis convulsivas durante el período inicial de 4 semanas, recibir al menos 1 MAC*	- CBD§ solución oral (Epidiolex, GW Ltd.), 10 mg/kg/día (67); 20 mg/kg/día (65); administrado en 2 dosis - Placebo (65)	Período de tratamiento 14 semanas (2 semanas de escalamiento de dosis, 12 de mantenimiento), 4 semanas de seguimiento	38 centros; EE.UU, España, Polonia, Países Bajos, Australia e Israel.	GW Research Limited

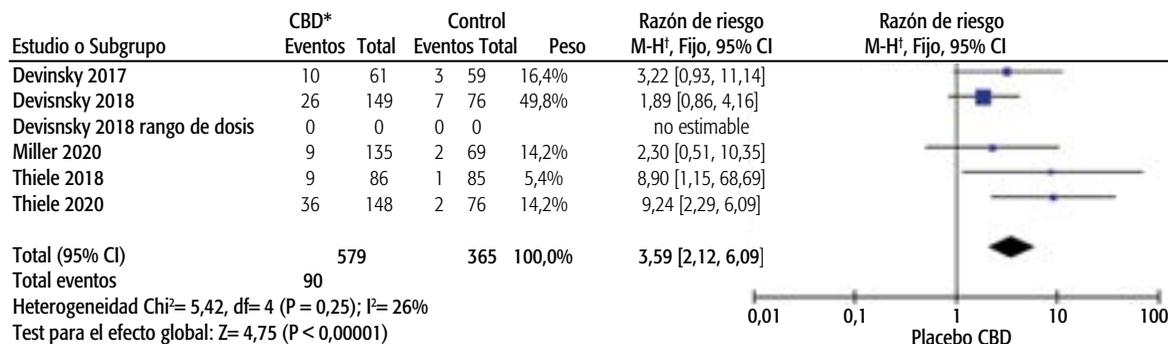
* MAC: Medicamentos anticrisis; † DC: Dosis de carga; ‡ EV: Endovenosa; § CBD: Cannabidiol; || CET: Complejo esclerosis tuberosa.

TABLA 3. Resumen de los resultados de los estudios controlados identificados y seleccionados, terapia complementaria con CBD comparado con placebo para epilepsias resistentes al tratamiento.

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
				Diferencia		
Muerte 171 (1 ECCA*)	RR [†] 2,97 (0,12 a 71,79)	0,0%	0,0%	0,0% menos (0 menos a 0 menos)	⊕○○○ Muy baja ^{ab}	Existe incertidumbre sobre el efecto de la intervención sobre la mortalidad
Frecuencia de convulsiones (reducción mensual en porcentaje desde línea basal), seguimiento: mediana 14 semanas 938 (5 ECCA*)	-	La media frecuencia de convulsiones (reducción mensual en porcentaje desde línea basal) era 0%	-	MD§ 20,38% más (15 más a 25,75 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	El uso de CBD [‡] probablemente reduzca la frecuencia media de convulsiones mensuales en un 20,38% (de 15% a 25,75%) en comparación con placebo. El uso de CBD [‡] podría no tener efecto
Reducción total de convulsiones (% de pacientes) 948 (5 ECCA*)	RR [†] 1,45 (0,50 a 4,04)	0,8%	1,2%	0,4% más (0,4 menos a 2,5 más)	⊕⊕○○ Baja ^{bc}	significativo sobre la reducción del 100% de las convulsiones en comparación con placebo
Reducción de 50% de convulsiones (% de pacientes) 939 (5 ECCA*)	RR [†] 1,98 (1,52 a 2,35)	22,4%	44,4%	22,0% más (11,7 más a 30,3 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	El uso de CBD [‡] probablemente reduzca el 50% de las convulsiones en los pacientes, con RR [†] de 1,98 (IC95% de 1,52 a 2,35), en valores absolutos representa una diferencia de 22% (IC95% de 11,7% a 30,3%) mayor que con placebo
Calidad de vida (<i>QoL Childhood Epilepsy</i>), seguimiento: media 14 semanas 516 (3 ECCA*)	-	La media calidad de vida (<i>QoL Childhood Epilepsy</i>) era 0	-	MD§ 0,6 más (2,6 menos a 3,9 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	El uso de CBD [‡] probablemente no modifique de manera significativa la calidad de vida, medida con la <i>QoL Childhood Epilepsy</i> a 14 semanas
Eventos adversos gastrointestinales, seguimiento: media 14 semanas 903 (6 ECCA*)	RR [†] 1,70 (1,36 a 2,14)	20,9%	35,6%	14,6% más (7,5 más a 23,9 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	El uso de CBD [‡] probablemente aumente el riesgo de eventos adversos gastrointestinales en un 14,6% (IC95% de 7,5 a 23,9) en comparación con placebo
Eventos adversos serios, seguimiento: media 14 semanas 944 (6 ECCA*)	RR [†] 3,59 (2,12 a 6,09)	4,1%	14,8%	10,6% más (4,6 más a 20,9 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	El uso de CBD [‡] probablemente aumente el riesgo de eventos adversos serios en un 10,6% (IC95% de 4,6 a 24,6) en comparación con placebo
Eventos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento, seguimiento: media 14 semanas 747 (6 ECCA*)	RR [†] 6,80 (2,99 a 15,45)	1,7%	11,6%	9,9% más (3,4 más a 24,6 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	El uso de CBD [‡] probablemente aumente el riesgo de eventos adversos que llevan a la suspensión del tratamiento en un 9,9% (IC95% de 3,4 a 24,6) en comparación con placebo
Status epilepticus, seguimiento: media 14 semanas 647 (3 ECCA*)	RR [†] 0,96 (0,51 a 1,82)	6,0%	5,8%	0,2% menos (2,9 menos a 4,9 más)	⊕⊕○○ Baja ^{bc}	El uso de CBD [‡] podría no tener efecto significativo en la incidencia de status epilepticus en comparación con placebo
Eventos adversos totales, seguimiento: media 14 semanas 972 (6 ECCA*)	RR [†] 1,11 (1,06 a 1,18)	80,2%	89,0%	8,8% más (4,8 más a 14,4 más)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	El uso de CBD [‡] probablemente aumente el riesgo de eventos adversos totales en un 8,8% (IC95% de 4,8 a 14,4) en comparación con placebo

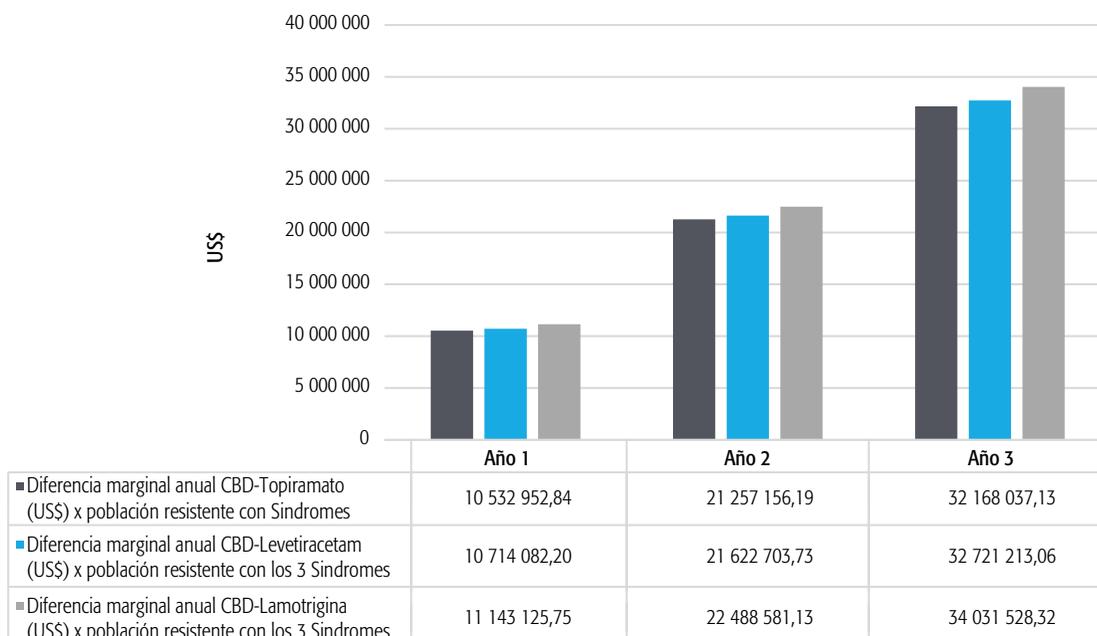
* ECCA: Ensayos controlados comparados aleatorizados; [†]RR: Riesgo relativo; [‡] CBD: Cannabidiol; [§] MD: Diferencia de medias.

GRÁFICO 2. Metaanálisis, Tratamiento complementario con CBD vs. placebo, reducción de 50% o más de convulsiones.



*CBD: Cannabidiol; [†]M-H: Mantel-Haenszel

GRÁFICO 3. Análisis de impacto presupuestario, terapia complementaria con CBD* vs. otros MAC[†] (lamotrigina, levetiracetam y topiramato) para pacientes de Argentina con epilepsia resistente y síndromes de Lennox-Gastaut, de Dravet y CET[‡] (N=1734 pacientes el primer año, precio de salida de laboratorio, diciembre de 2021, dólares estadounidenses, tasa de difusión 25%-50%-75%).



* CBD: Cannabidiol; [†] MAC: Medicamentos anticrisis; [‡] CET: Complejo esclerosis tuberosa.

en dosis y tiempo adecuados sin respuesta, y suspender el CBD si en los primeros seis meses no se logra reducir significativamente el número de crisis diarias. Por otra parte, debe gestionarse una sensible reducción de precios.

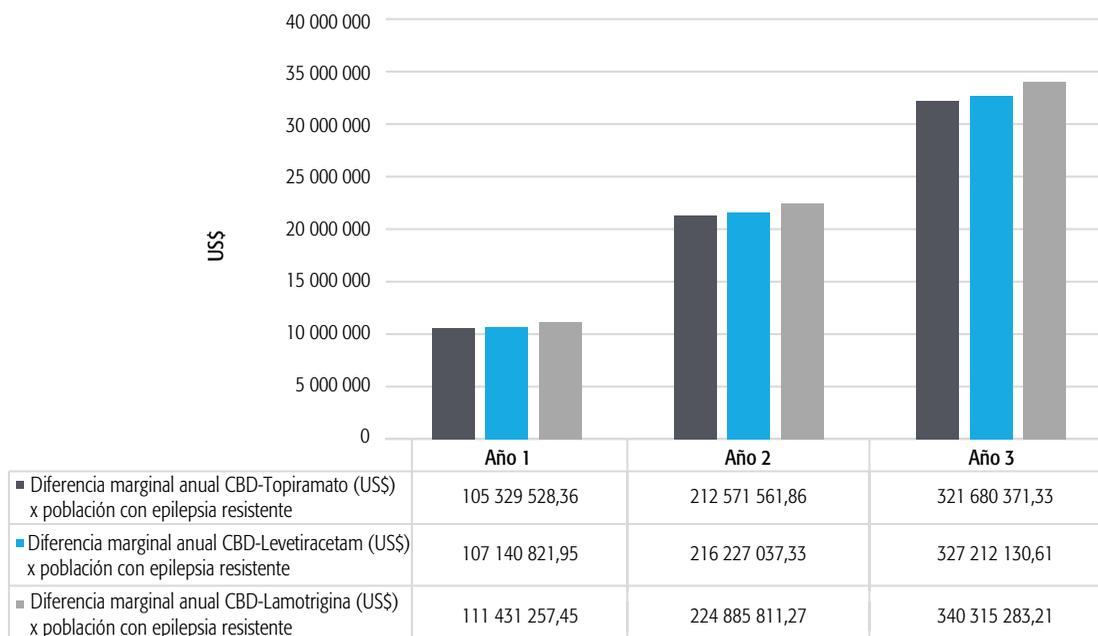
DISCUSIÓN

Dado lo limitado del mercado de la epilepsia, se ha constatado que las compañías farmacéuticas utilizan diversas estrategias comerciales: amplían indicaciones, prolongan patentes, incrementan precios durante su monopolio y esmerilan la competencia, entre otras²³. La promoción de usos por fuera de lo autorizado (*off-label*) es una estrategia ampliamente utilizada, que opera desde mecanismos muy visibles (promoción publicitaria en medios de comunicación) hasta formas más difíciles de regular (congresos, capacitaciones para profesionales o ensayos

de siembra)²⁴. Esto ocurrió con diversos MAC, como la gabapentina; por ejemplo, documentos desclasificados a partir de un juicio ganado por el Estado contra la industria en los EE.UU. permitieron conocer la estrategia de ampliación de mercado, que promovía una supuesta eficacia en 48 indicaciones diferentes, la mayoría de las cuales no habían sido estudiadas²³. De hecho, la mayoría de los medicamentos administrados por vía oral para la prevención de la migraña fueron desarrollados originalmente para la epilepsia, siendo muchos de ellos promocionados inadecuadamente para tal indicación.

Fue resonante el uso de la palabra “milagro” para referirse a los efectos del CBD en epilepsia, tanto en medios de comunicación²⁵ como en ambientes científicos, talleres y publicaciones²⁶. Este tipo de relatos incrementó la demanda sin medir consecuencias³, pese a que los ensayos clínicos

GRÁFICO 4. Análisis de impacto presupuestario, terapia Complementaria con CBD* vs. otros MAC† (lamotrigina, levetiracetam y topiramato) para pacientes de Argentina con epilepsia resistente de cualquier etiología (N=17 338 pacientes, precio de salida de laboratorio, diciembre de 2021, dólares estadounidenses, tasa de difusión 25%-50%-75%).



* CBD: Cannabidiol; † MAC: Medicamentos anticrisis.

controlados aleatorizados demostraron que el CBD comparado con placebo sólo reduce la frecuencia, sin erradicar por completo las crisis ni mejorar la calidad de vida¹⁴.

El Ministerio de Salud de la Nación realizó compras centralizadas para proveer CBD a pacientes con cobertura exclusiva de salud pública, logrando una reducción del 48,3% en el costo. Las compras en escala pueden realizarse mancomunadamente entre diferentes financiadores, y hay experiencia regional e internacional que da muestra de su éxito²⁷.

Las extraordinarias reducciones de precio obtenidas mediante compras en escala, así como las que ocurren al aparecer competidores, son indicios que sugieren costos de producción considerablemente menores, con importantes márgenes de ganancia y el posicionamiento de la industria farmacéutica como una de las más redituables^{23,28}. La falta de transparencia y la imprecisión para conocer en detalle la cadena de valor han llevado a definirla como la “caja negra” de los medicamentos²³.

Las fallas de mercado hacen necesaria la intervención estatal para garantizar precios razonables y accesibilidad a los medicamentos²⁷. Los sistemas de precios de referencia internacionales y la fijación de precios basada en el valor son estrategias utilizadas a nivel mundial. Países europeos, Australia y Brasil optan por una regulación de precios o topes²⁹. La OMS recomienda utilizar las ETS como herramienta de apoyo para tomar decisiones sobre reembolso, fijación de precios y negociación²⁷. Una dificultad para establecer una regulación sobre la base del valor radica en estimar el precio adecuado cuando un medicamento tiene distintas indicaciones terapéuticas.

Existen experiencias que fijan un precio promedio y otras que plantean un precio diferente según cada indicación, lo que acarrea complicaciones operativas²⁷. Otras dificultades se relacionan con los sesgos de publicación, el uso inadecuado de comparaciones con placebo y la manipulación de estudios, lo que pone en riesgo la capacidad de la ETS para capturar el verdadero valor^{30,31}. Pese a que el CBD en epilepsia lleva ya varios años en estudio, el informe de ETS realizado para CONETEC no puede aseverar que CBD sea más efectivo o más seguro que los otros 23 MAC disponibles en Argentina.

Diversos autores y parte de la sociedad manifiestan una mirada crítica a lo que se denominó científicización, o postura dominante sobre lo que es o no es científicamente válido³². Dado que esta no solo refuerza una preferencia entre los usuarios por productos y medicamentos desarrollados científicamente con precisión o farmacéuticización, priorizando datos objetivables y soluciones técnicas, y descontextualizando y despolitizando problemas, sino que además consiente la inacción institucional debido a datos insuficientes³, este colectivo considera que los ensayos clínicos controlados aleatorizados son parte de la estrategia de marketing de los laboratorios. No espera pues este aval para consumir derivados del cannabis preferentemente artesanales³ y encuentra respaldo en el decreto de reglamentación de la Ley Nacional, que autoriza el autocultivo y el consumo de formas artesanales de cannabis con fines medicinales, incluida la epilepsia.

A cinco años de sancionada la Ley de Uso Medicinal de Cannabis en Argentina, se observan grandes avances en el proceso productivo farmacéutico local. La reglamentación

completa de la ley y el interés por reunir evidencias para decidir coberturas abogan por un uso racional de los medicamentos, específicamente del CBD. El aval al autocultivo con fines medicinales reconoce derechos a quienes desconfían de los estudios financiados por la industria, las recomendaciones de agencias regulatorias y sociedades científicas. El CBD podría ser útil en pacientes con ERF y ciertos síndromes específicos, pero sólo mostró ser más eficaz que el placebo, con incremento de eventos adversos y costos.

La autorización de nuevos medicamentos se basa principalmente en la eficacia, mientras que la evaluación de sus efectos indeseados y sus costos se deja para después

de la comercialización; así, los efectos son sobreestimados a consecuencia de su promoción, la falta de información independiente y el escaso conocimiento de la efectividad en la vida real.

Aún se deben afrontar importantes desafíos en Argentina. Los aprendizajes sobre el comportamiento de los actores locales y las estrategias de la industria con otros medicamentos para la epilepsia deben capitalizarse. La experiencia proveniente de otros sistemas de salud y el uso de herramientas regulatorias disponibles pueden servir de guía para apoyar la toma de decisiones orientada a un uso racional de medicamentos.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES: No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES: Todos los autores han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

Cómo citar este artículo: Hasdeu S, Álvarez J, Milone C, Sanguine V, Lamfre L, Iusef Venturini N. Cannabidiol para la epilepsia resistente a fármacos en Argentina: Evaluación de tecnología sanitaria. *Rev Argent Salud Pública*. 2022;14:e80. Publicación electrónica 30 de Jun de 2022.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hasdeu S, Álvarez J, Torales S. Regulación, evaluación y uso racional de tecnologías sanitarias: el caso de los derivados de cannabis medicinal. *Rev Argent Salud Pública* [Internet]. 2019 [citado 26 Abr 2022];10(38):29-33. Disponible en: <https://rasp.msal.gov.ar/index.php/rasp/article/view/527>
- Ley 27350. Investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados [Internet]. Buenos Aires: Boletín Oficial de la República Argentina; 2017 [citado 26 Abr 2022]. Disponible en: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/273801/norma.htm>
- Sobo EJ. Parent use of cannabis for intractable pediatric epilepsy: Everyday empiricism and the boundaries of scientific medicine. *Soc Sci Med* [Internet]. 2017 [citado 26 Abr 2022];190:190-198. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28865255/>
- Reyes F. Las claves del uso del cannabis medicinal en niños con trastornos neurológicos. *Infobae* [Internet]. 24 Oct 2021 [citado 26 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.infobae.com/america/ciencia-america/2021/10/24/las-claves-del-uso-del-cannabis-medicinal-en-ninos-con-trastornos-neurológicos/>
- López A. La cadena de valor del cannabis: situación y tendencias internacionales, y oportunidades para la Argentina. Serie de Documentos para el Cambio Estructural. Documentos de Trabajo N° 1 [Internet]. Buenos Aires: Consejo para el Cambio Estructural, Ministerio de Desarrollo Productivo de la Nación; 2021 [citado 26 Abr 2022]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/dt_1_-_la_cadena_de_valor_del_cannabis.pdf
- Lancman G, Virk M, Shao H, Mazumdar M, Greenfield JP, Weinstein S, et al. Vagus nerve stimulation vs. corpus callosotomy in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: a meta-analysis. *Seizure*. 2013;22(1):3-8. doi: 10.1016/j.seizure.2012.09.014.
- Kang HC, Kim YJ, Kim DW, Kim HD. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia*. 2005;46(2):272-279. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.48504.x.
- Kochen S. Uso del cannabis en la Epilepsia. Situación actual a nivel internacional y nuestro país. *Revista Argentina de Psiquiatría*. 2016;XXVII:457-462.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Usos Terapéuticos de los Cannabinoides [Internet]. Buenos Aires: ANMAT; 2016 [citado 26 Abr 2022]. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/ets/>

[ets_cannabinoides.pdf](#)

- Sociedad Argentina de Neurología Infantil; Liga Argentina Contra la Epilepsia; Grupo de Trabajo de Epilepsia de la Sociedad Neurológica Argentina. Documento conjunto. Cannabis y Epilepsia [Internet]. Buenos Aires: SANI; 2017 [citado 26 Abr 2022]. Disponible en: http://www.saniargentina.com.ar/doc/documento_cannabis.pdf
- Appendino JP. Position Statement on the Use of Medical Cannabis for the Treatment of Epilepsy in Canada. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 2019 [citado 26 Abr 2022];46(6):645-652. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31466531/>
- Decreto 883/2020. Investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados [Internet]. Buenos Aires: Boletín Oficial de la República Argentina; 2020 [citado 26 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/237208/20201112>
- Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud/Ministerio de Salud de la Nación. Proceso de Priorización para Evaluación de Tecnologías Sanitarias 2021. Informe Final [Internet]. Buenos Aires: CONETEC/MSAL; 2021 [citado 26 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2021/07/conetec-informe-priorizacion-2021.pdf>
- Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud/Ministerio de Salud de la Nación. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N° 17: Cannabidiol en epilepsia resistente a fármacos [Internet]. Buenos Aires: CONETEC/MSAL; 2022 [citado 26 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-17-cbd-epilepsia-resistente-farmacos.pdf>
- Equator-network.org [Internet]. Oxford: Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research network; 2022 [citado 31 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.equator-network.org>
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline [CG137] [Internet]. Londres: NICE; 2012 [actualizado 12 May 2021; citado 26 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-pdf-35109515407813>

¹⁸ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management [Internet]. Edimburgo: SIGN; 2020 [citado 31 May 2021]. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/epilepsies-in-children-and-young-people-investigative-procedures-and-management/>

¹⁹ Organización Mundial de la Salud. Epilepsia. Datos y cifras [Internet]. Ginebra: OMS; 2022 [citado 26 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

²⁰ Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-685. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.

²¹ Organización Mundial de la Salud. World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children – 8th List, 2021 [Internet]. Ginebra: OMS; 2021 [citado 26 Abr 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345534/WHO-MHP-HPS-EML-2021.03-eng.pdf>

²² Banco Interamericano de Desarrollo. Pichon-Riviere A, Drummond M, García Martí S, Augustovski F. Aplicación de la evidencia económica en la evaluación de tecnologías sanitarias y la toma de decisiones sobre asignación de recursos sanitarios en América Latina: siete temas clave y una propuesta preliminar de implementación. Nota técnica del BID; 2286 [Internet]. Washington DC: BID; 2021 [citado 26 Abr 2022]. Disponible en: <https://publications.iadb.org/es/aplicacion-de-la-evidencia-economica-en-la-evaluacion-de-tecnologias-sanitarias-y-la-toma-de>

²³ Angell M. The truth about the drug companies: How they deceive us and what to do about it. Nueva York: Random House Trade Paperbacks; 2005.

²⁴ Mello MM. Shifting terrain in the regulation of off-label promotion of phar-

maceuticals. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 [citado 26 Abr 2022];360(15):1557-1566. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19357413/>

²⁵ Roffo J. Cannabis medicinal: el aceite “milagroso” ya es una demanda cotidiana en las consultas médicas. *Diario Clarín*. 31 Mar 2019.

²⁶ Verma R. Cannabis, a Miracle Drug with Polyvalent Therapeutic Utility: Preclinical and Clinical-Based Evidence. *Med Cannabis Cannabinoids* [Internet]. 2021 [citado 26 Abr 2022];4(1):43-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34676349/>

²⁷ Rintoul A. Medicines with one seller and many buyers: strategies to increase the power of the payer. *BMJ* [Internet]. 2020 [citado 26 Abr 2022];369:m1705. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32434753/>

²⁸ Rovira Forns J. Precios de los medicamentos: cómo se establecen y cuáles son sus sistemas de control. *Salud Colect* [Internet]. 2015 [citado 26 Abr 2022];11(1):35-48. Disponible en: <http://revistas.unla.edu.ar/saludcolectiva/article/view/414/430>

²⁹ Pereira L. Challenges in the Regulation of High-Cost Treatments: An Overview From Brazil. *Value Health Reg Issues* [Internet]. 2019 [citado 26 Abr 2022];20:191-195. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733406/>

³⁰ Hasdeu S, Tortosa F. Riesgo de sesgo de publicación en intervenciones terapéuticas para la COVID-19. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2021 [citado 26 Abr 2022];45:e157. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55364>

³¹ Ioannidis J. Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2016 [citado 26 Abr 2022];73:82-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26934549/>

³² De Sousa Santos B. Una epistemología del Sur. Ciudad de México: CLACSO-Siglo XXI; 2009.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.