Nota Técnica 59674

Data de conclusão: 05/01/2022 19:49:05

Paciente

Idade: 30 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 59674

CID: G40 - Epilepsia

Diagnóstico: Epilepsia

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: Por exemplo, fenitoína, lamotrigina, topiramato, clobazam, valproato de sódio e cirurgia

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 (5). 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 (6). 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 (7).
Os maiores ensaios clínicos que avaliaram o uso de canabidiol em pacientes com epilepsias estudaram apenas pacientes com síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet. Esses estudos utilizaram o medicamento EPIDIOLEX®, uma solução oral de canabidiol em concentração de 100 mg/ml (8). Existem estudos utilizando outras formulações de CDB, porém, esses estudos, na sua maioria, são estudos observacionais com menor impacto e aplicabilidade clínica (9,10).
Os estudos iniciais desta série foram o GWPCARE 1 e o GWPCARE 2, que avaliaram o uso desta medicação em pacientes com síndrome de Dravet, demonstrando bons resultados (8).
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 CDB 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% das crises, tendo o uso de CDB 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 CDB obtiveram redução da quantidade das crises pela metade, comparado com 24% do grupo placebo (OR 2,57; IC95% 1,33 4,97; P=0,0043). Eventos adversos graves foram constatados em 23% dos pacientes do grupo CDB 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 CDB, tendo mais indivíduos deste grupo atingido mais de 50% de redução das crises [RR 2,12 (IC95% 1,48–3,03); P<0,001] (8).
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 epiléptico 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.
Metanálise (14) que sumarizou os resultados dos estudos GWPCARE 1 a 4, e assim totalizou 550 pacientes analisados, encontrou diferença de 19,5 pontos percentuais (IC 95% 8,1–31,0; p =0,001) entre o grupo canabidiol 10mg quando comparado ao grupo placebo, e de 19,9 (IC 95% 11,8–28,1; p<0.001) pontos percentuais entre o canabidiol 20mg quando comparado ao grupo placebo (redução a favor do canabidiol em ambas as dosagens). A redução de crises epiléticas em pelo menos 50% ocorreu em 37,2% dos pacientes tratados com canabidiol 20mg e em 21,2% dos pacientes tratados com placebo (risco relativo de 1,76, IC 95% 1,07–2,88). Suspensão do uso por qualquer motivo ocorreu em 11,1% e 2,6% dos participantes usando canabidiol e placebo, respectivamente (risco relativo de 3,54, IC 95% 1,55–8,12).
O uso de medicamentos derivados da Cannabis foi recentemente avaliado pelo National

Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido no tratamento de epilepsias resistentes a tratamentos (15); após avaliação de quatro ensaios clínicos randomizados e onze estudos observacionais, o comitê optou por fazer uma avaliação específica do uso de canabidiol nas síndromes de Lennox Gastaut e de Dravet, e não apresentar recomendação nem contra nem a favor do uso nas demais situações clínicas. As avaliações específicas para as síndromes citadas concluíram que os ensaios clínicos demonstraram redução de episódios convulsivos e recomendaram a tentativa de uso de canabidiol associado a clobazam se as crises não estiverem controladas com uso de dois ou mais fármacos anticonvulsivantes, mantendo o uso dessa associação de fármacos se a frequência de crises se reduzir em pelo menos 30% em relação aos seis meses prévios ao início do uso (16,17).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução dos eventos convulsivos mensais

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

Conclusão

Tecnologia: Canabidiol

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe possível benefício do uso do canabidiol na situação descrita pela parte autora, porém essa conclusão se dá através de extrapolação de evidências obtidas em populações de idades e condições clínicas diferentes daquelas apresentadas pelo paciente. Recentemente a CONITEC foi desfavorável à incorporação do produto pleiteado ao SUS, nas populações em que foi estudado, por considerar que as evidências disponíveis incluíram poucos pacientes, apresentando benefício clínico questionável com aumento importante de eventos adversos e alta incidência da descontinuação do tratamento (4). O parecer considerou também os resultados de custo-efetividade, com RCEI por crise evitada e QALY ganho de, respectivamente, R$1,6 mil e R$ 3,6 milhões para o contexto do SUS. Assim, para o contexto brasileiro e pelas análises aceitas pela CONITEC, o produto hoje estaria fora do limiar de disposição a pagar do país.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. 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
2. Fernandes J, Schmidt M, Monte T, Tozzi S, Sander J. Prevalence of epilepsy: the Porto Alegre study. Epilepsia. 1992;33(Suppl 3):132.
3. Steven C Schachter. Overview of the management of epilepsy in adults [Internet]. UpToDate. 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=epilepsy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Canabidiol 200

mg/mL para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos: relatório parcial. [Internet]. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210222_ReSoc246_CBD_epilepsia.pdf
5. 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.
6. 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
7. Food and Drug Administration. EPIDIOLEX® (cannabidiol) oral solution [Internet]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/210365s005s006s007lbl.pdf
8. 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.
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.
14. 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. 1o de novembro de 2018;78(17):1791–804.
15. NICE Guideline Updates Team, National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). Cannabis-based medicinal products [Internet]. 2019. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552187/
16. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome. :25.
17. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. :25.

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 atestando diagnóstico de epilepsia há 13 anos. Relata-se ocorrência de crises crise tônico-clônico generalizada e crises de ausência desde a primeira infância, atualmente apresentando os seguintes fatores como precipitantes: luminosidade e café. Não há registro de doença psiquiátrica associada ou outra

comorbidade. Encontra-se em tratamento desde 2006 com ácido valpróico e valproato de sódio, tendo crises agudas a cada 2 meses, aproximadamente. De acordo com o relato do médico assistente, tem apresentado crises tônico-clônicas generalizadas acompanhadas de vômito, com duração aproximada de 5 minutos, permanecendo com sonolência, confusão mental e dificuldade para falar após a crise por aproximadamente uma hora. Tais situações têm impacto negativo no seu cotidiano, vida social e profissional. Frente ao quadro, foi prescrito uso de canabidiol, tecnologia pleiteada em processo.

A epilepsia caracteriza-se por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epilépticas (1). A crise epiléptica, por sua vez, consiste na ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. As crises epilépticas podem ser classificadas em focais e em generalizadas. Enquanto que as crises epilépticas focais começam em área localizada do cérebro, gerando manifestações clínicas congruentes com o local acometido, as crises generalizadas originam-se de um ponto da rede neural capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais, gerando importantes manifestações motoras (como em convulsões tônico-clônicas) ou não motoras (por exemplo, crises de ausência) com perda de consciência. Em Porto Alegre, estimou-se que epilepsia acometa 16,5 indivíduos para cada 1.000 habitantes (2).

O objetivo do tratamento de pacientes com epilepsia é reduzir o número de crises epilépticas, evitar os efeitos colaterais do tratamento e manter ou restaurar a qualidade de vida do paciente (1,3). Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde recomenda-se carbamazepina, fenitoína e ácido valproico como primeira linha de tratamento (1). Aproximadamente metade dos pacientes não terão suas crises epilépticas controladas pelo primeiro fármaco utilizado (3). Se constatada ineficácia após período de avaliação de resposta ao tratamento de, pelo menos, três meses em dose máxima tolerada, sugere-se substituição gradual por outro medicamento de primeira linha. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos antiepilépticos. Destaca-se também a existência de tratamentos não-farmacológicos reservados a casos refratários a tratamentos farmacológicos, como a cirurgia da epilepsia e a estimulação do nervo vago. Canabidiol não aparece em diretriz nacional e internacional como alternativa terapêutica embasada em evidências (1,3).