

Nota Técnica 71639

Data de conclusão: 06/04/2022 18:11:28

Paciente

Idade: 16 anos

Sexo: Masculino

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: Juízo Substituto da 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 71639

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? 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: estão disponíveis os fármacos ácido valpróico/valproato de sódio, divalproato, nitrazepam, clobazam, clonazepam, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, gabapentina, vigabatrina, primidona, etossuximida. Há, ainda, possibilidade de cirurgia da epilepsia.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: canabidiol

Custo da tecnologia: 1.858,26

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. Nos últimos anos, estudos in vitro e in vivo sugeriram efeito antiepiléptico do CBD, por mecanismos de ação ainda não bem esclarecidos, possivelmente não relacionados com a interação com receptores canabinoides. Até o momento, o FDA (Food and Drug Administration), órgão dos EUA responsável pelo registro de medicamentos, aprovou o uso do CBD apenas para o controle de crises epiléticas na síndrome de Lennox-Gastaut e epilepsia mioclônica da infância grave.

Acerca da utilização de CBD no manejo de epilepsia refratária em pacientes com diagnóstico de Síndrome de West, uma revisão sistemática estimulou a eficácia e a segurança do CBD como tratamento adjuvante de pacientes com epilepsia através de busca nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials e US National Institutes of Health Clinical Trials Registry (8). Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, duplo ou uni-cegos, controlados por placebo, com o CBD (ou o placebo) como droga de adição a um esquema de fármacos antiepilépticos já em uso. O desfecho primário foi a redução percentual e a proporção de pacientes com 50% ou mais de redução da frequência mensal de qualquer tipo de crise. De um total de 164 estudos, apenas três apresentaram os critérios de inclusão e foram utilizados para a análise de eficácia e de segurança. A intervenção em todos esses estudos foi com uma formulação farmacêutica específica (Epidiolex®, GW Pharmaceuticals) e todos os estudos apresentavam como critérios de inclusão ter o diagnóstico de síndrome de Dravet ou de Lennox-Gastaut. Para essas condições, o uso da formulação específica com canabidiol resultou em melhora do controle das crises: 37,2% apresentaram melhora de pelo menos 50% na frequência mensal de crises com o uso da intervenção, contra 21,2% no grupo placebo (razão de risco 1,76, intervalo de confiança de 95% entre 1,07 a 2,88 e P=0,025).

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

Em 2017, foi publicado por Devinsky et al. os resultados do GWPCARE 3 (10). 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 (11). 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] (8).

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 (12). 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.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em pacientes com as síndromes de Lennox-Gastaut ou Dravet, redução de cerca de um quarto dos eventos convulsivos mensais, embora com incidência alta de eventos adversos graves.

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

Conclusão

Tecnologia: canabidiol

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: De fato, existe evidência, embora ainda em construção, 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, cabe considerar que, 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 alta proporção de descontinuação do tratamento. Ademais, em parecer, além da incerteza sobre eficácia, considerou-se resultados da avaliação de custo-efetividade, com RCEI por crise evitada e QALY ganho estimado em, respectivamente, R\$ 1,6 mil e R\$ 3,6 milhões. Assim, mesmo considerando a terapia pleiteada como eficaz, seu benefício apenas seria obtido frente a um custo muito elevado para a realidade brasileira. Novas informações sobre a efetividade do canabidiol e redução do custo da terapia podem modificar esse cenário no futuro mas, no momento, entende-se que não está 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. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. Lancet. 1841;1:724-5.](#)
[2. Van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4\(6\):1001.](#)
[3. 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: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210222_ReSoc246_CBD_epilepsia.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210222_ReSoc246_CBD_epilepsia.pdf\)](#)

4. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia \[Internet\]. 2018. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf\)](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf)
5. [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.](#)
6. [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.](#)
7. [Steven C Schachter. Overview of the management of epilepsy in adults \[Internet\]. UpToDate. 2020 \[citado 10 de janeiro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=epilepsy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\]\(https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=epilepsy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2\)](#)
8. [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;78\(17\):1791–804.](#)
9. [Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. N Engl J Med. 2017;376\(21\):2011–20.](#)
10. [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.](#)
11. [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.](#)
12. [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.](#)
13. [NICE Guideline Updates Team, National Institute for Health and Care Excellence \(Great Britain\). Cannabis-based medicinal products \[Internet\]. 2019 \[citado 12 de maio de 2021\]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552187/>](#)
14. [Guidance | NICE. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome. Technology appraisal guidance \[TA614\]. \(Published: 18 December 2019\). Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614>](#)
15. [Guidance | NICE. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. Technology appraisal guidance \[TA615\]. :25.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médica neuropediatra (Evento 1, LAUDO6, Página 1), o caso em tela possui diagnóstico de epilepsia refratária no contexto de Síndrome de West e de "possivelmente de Síndrome de Lennox-Gastaut" (Evento 49, RECEIT2, Página 1). Fez uso prévio de clobazam, interrompido por "piora respiratória", e de vigabatrina, cessado por "piora da agitação". Em função disso, iniciou uso do produto canabidiol (Evento 1, RECEIT16, Página 2 e Evento 10, LAUDO2, Página 1) em combinação com ácido valpróico, topiramato e clobazam. Recentemente, foi encaminhado para avaliação neurocirúrgica a fim de procedimento para controle das crises convulsivas. Atualmente,

apresenta boa resposta ao tratamento com canabidiol (Evento 10, LAUDO2, Página 1), que pleiteia em processo.

A síndrome de West consiste na tríade de sintomas: espasmos infantis, interrupção do desenvolvimento psicomotor e hipsarritmia (um padrão característico da doença que aparece no exame eletroencefalográfico) (1). 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 (2-4). É caracterizada por convulsões, déficit cognitivo grave e alterações de eletroencefalograma (EEG) com atividade de base lenta, ponta-onda lenta < 3 Hz, e usualmente é 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) (5,6). Entretanto, boa parte dos pacientes não vai alcançar controle absoluto das crises epilépticas apesar do uso de terapêutica otimizada.

A epilepsia caracteriza-se por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epilépticas (4). 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.

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 (4,7). Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde recomenda-se carbamazepina, fenitoína e ácido valproico como primeira linha de tratamento (4). Aproximadamente metade dos pacientes não terão suas crises epilépticas controladas pelo primeiro fármaco utilizado (7). 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 (4,7).