Nota Técnica 76101

Data de conclusão: 12/05/2022 19:20:33

Paciente

Idade: 10 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Guaíba/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 76101

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

Diagnóstico: Outras epilepsias e síndromes epilépticas generalizadas, e Outras formas de paralisia cerebral.

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: O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia prevê diversos fármacos para o tratamento da epilepsia, entre eles ácido valproico/valproato de sódio, carbamazepina, clobazam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, topiramato e vigabatrina, utilizados tanto em monoterapia quanto em combinações diversas (11). Ademais, há possibilidade de 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.
Os maiores ensaios clínicos que avaliaram o uso de canabidiol em pacientes com Lennox-Gastaut foram estudos que utilizaram o medicamento EPIDIOLEX®, uma solução oral de canabidiol em concentração de 100 mg/ml (9,12). Existem estudos utilizando outras formulações de CBD, porém, esses estudos, na sua maioria, são estudos observacionais com menor impacto e aplicabilidade clínica (13,14).
Os estudos iniciais desta série do EPIDIOLEX® foram o GWPCARE 1 e o GWPCARE 2, que avaliaram o uso desta medicação em pacientes com síndrome de Dravet, demonstrando bons resultados (15,16). Os estudos GWPCARE 3, GWPCARE 4 e GWPCARE 5 vieram posteriormente e buscaram avaliar este medicamento em pacientes com Lennox-Gastaut (17). Em 2017, foi publicado por Devinsky et al. os resultados do GWPCARE 3 (2). Nesse ensaio clínico multicêntrico, randomizado e duplo-cego, foram incluídos 225 pacientes com diagnóstico de Lennox-Gastaut, que estavam em uso de medicações antiepilépticas em dose estável, e que apresentavam ao menos 2 eventos convulsivos por semana. Destes indivíduos, 76 receberam 20 mg/kg/d de CBD ao dia, 73 receberam 10 mg/kg/d de CBD ao dia e 76 receberam placebo, sendo as medicações prévias mantidas de forma concomitante ao longo do estudo. Foram avaliadas as quantidades basais de eventos convulsivos de cada paciente durante quatro semanas antes do início da intervenção, para comparação ao final. O desfecho principal do ensaio foi a redução percentual dos eventos convulsivos em relação ao basal por cada 28 dias. A randomização deste estudo se mostrou adequada, com os grupos

apresentando similaridade de características entre si (inclusive similaridade das medicações de uso prévio), a idade média dos pacientes foi de 15 anos, sendo que apenas 11% apresentaram menos de 5 anos de idade. A redução mediana de eventos convulsivos foi de 41,9% no grupo de CBD 20 mg/kg/d, 37,2% no grupo CBD 10 mg/kg/d e 17,2% no grupo placebo. A diferença percentual entre o grupo CBD 20 mg/kg/d e placebo foi de 21% (IC95% 6,7 a 34,8; P=0,005) e a diferença entre o grupo CBD 10 mg/kg/d e placebo foi de 19% (IC95% 7,7 a 31,2; P=0,002). Efeitos adversos foram registrados em 94% dos pacientes do grupo CBD 20 mg/kg/d, 84% no grupo 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 (18). Esse estudo também avaliou pacientes com Lennox-Gastaut e o critério de seleção de pacientes foi similar ao estudo GWPCARE 3. Foram randomizados 171 pacientes, sendo 86 deles destinados a receber CBD 20 mg/kg/d e 85 destinados ao placebo. O desfecho primário foi a redução percentual na frequência mensal de crises comparada com o basal (basal aferido quatro semanas antes do início da intervenção). Os grupos apresentaram características similares após randomização, a idade média dos pacientes era 15 anos, sendo que 13% apresentavam menos de 5 anos de idade. O grupo que recebeu CBD teve uma redução mediana de 48% enquanto o grupo placebo teve uma redução de 20% nas crises, tendo o uso de 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 1 4,97; P=0,0043). Eventos adversos graves foram constatados em 23% dos pacientes do grupo CBD e em 5% no grupo placebo. Dos efeitos adversos graves no grupo CBD, um paciente faleceu devido à síndrome do desconforto respiratório e outro apresentou apnéia obstrutiva do sono. O efeito adverso mais comum no grupo CBD foi alteração laboratorial compatível com dano hepatocelular. Posteriormente, estudo de metanálise realizada por Lattanzi et al. avaliou os estudos GWPCARE 3 e 4 em conjunto e ratificou os achados positivos em relação ao uso de CBD, tendo mais indivíduos deste grupo atingido mais de 50% de redução das crises [RR 2,12 (IC95% 1,48–3,03); P<0,001] (9).

Thiele et al. publicou o resultado do GWPCARE 5 em 2019. Esse estudo utilizou 366 pacientes que haviam completado os GWPCARE 3 ou 4 e que aceitaram dar seguimento ao uso de EPIDIOLEX®. Seu objetivo principal foi avaliar a segurança e a tolerabilidade a longo prazo (um a três anos) do tratamento adjuvante com CBD (19). Necessidade de tratamento de efeitos adversos foi necessário em 92 a 94% dos pacientes. Os efeitos adversos mais comuns foram diarreia, sonolência e convulsão. Efeitos adversos graves foram registrados em 25%, sendo o status epiléptico o mais comum. Quatro óbitos foram registrados devido a insuficiência ventilatória e pneumonia. Alterações de AST e ALT foram registradas em 21% dos indivíduos do estudo e que recebiam concomitantemente ácido valpróico. Em relação à manutenção da redução das crises a longo prazo, este estudo demonstrou que ao final de 48 semanas os pacientes mantiveram taxas de redução de eventos semelhantes aos encontrados nos demais estudos GWPCARE, atingindo redução de 60% das crises ao final deste período, comprovando que o efeito se mantém a longo prazo.

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 epilépticas 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 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 Dec;4(6):1001–19.

2. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. N Engl J Med. 2018 May 17;378(20):1888–97.

3. Rodrigues MM, Vilanova LCP. Tratado De Neurologia Infantil. EDITORA ATHENEU; 2016. 1264 p.

4. UpToDate [Internet]. [cited 2020 Jul 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epilepsy-syndromes-in-children?search=lennox&sectionRank=1&usage_type=default&anchor=H8&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1

5. Lennox-Gastaut Syndrome. Available from: https://www.dynamed.com/condition/lennox-gastaut-syndrome

6. Lennox-Gastaut Syndrome Information Page | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. [cited 2020 Jul 30]. Available from: https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Lennox-Gastaut-Syndrome-Information-Page

7. Kim HJ, Kim HD, Lee JS, Heo K, Kim D-S, Kang H-C. Long-term prognosis of patients with Lennox–Gastaut syndrome in recent decades. Epilepsy Res. 2015 Feb 1;110:10–9.

8. 8. Hempflex 3000 – GreenCare Store [Internet]. [cited 2020 Jul 30]. Available from: https://loja.greencare.store/produto/hempflex-3000/

9. Lattanzi S, Brigo F, Cagnetti C, Trinka E, Silvestrini M. Efficacy and Safety of Adjunctive Cannabidiol in Patients with Lennox–Gastaut Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. CNS Drugs. 2018 Oct 1;32(10):905–16.

10. 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. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210222_Relatorio_Canabidiol_Epilepsia_refrataria_CP_12.pdf

11. CONITEC. M. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia [Internet]. Março 2019. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf

12. EPIDIOLEX® (cannabidiol) [Internet]. [cited 2020 Aug 1]. Available from: https://www.epidiolex.com/about-epidiolex

13. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox–Gastaut syndrome. Epilepsy Behav. 2015 Jun 1;47:138–41.

14. Pamplona FA, da Silva LR, Coan AC. Potential Clinical Benefits of CBD-Rich Cannabis Extracts Over Purified CBD in Treatment-Resistant Epilepsy: Observational Data Meta-analysis [Internet]. Vol. 9, Frontiers in Neurology. 2018. Available from: http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.00759

15. GWPCARE2 A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cannabidiol (GWP42003-P) in Children and Young Adults With Dravet Syndrome [Internet]. [cited 2020 Aug 2]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02224703

16. Devinsky O, Cross JH, Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):699–700.

17. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C, Del Giovane C, et al. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs. 2018 Nov;78(17):1791–804.

18. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2018 Mar 17;391(10125):1085–96.

19. Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Halford JJ, Gunning B, Devinsky O, et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. Epilepsia. 2019 Mar 11;60(3):419–28.

20. 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/

21. Guidance | NICE. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome. Technology appraisal guidance [TA614]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta614

22. Guidance | NICE. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. Technology appraisal guidance [TA615]. Disponível em https://www.nice.org.uk/guidance/ta615

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 médico neurologista pediátrico (Evento 1, LAUDO7, Página), o caso em tela, com oito anos de idade, possui diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut. Nas primeiras 24 horas de vida apresentou encefalopatia hipóxico-isquêmica com crises convulsivas. Aos 5 meses, evoluiu com uma forma grave de epilepsia conhecida como Síndrome de West e, atualmente, recebeu o diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut, caracterizada por crises convulsivas de difícil controle. De fato, realizou tratamento prévio com ácido valpróico (sem eficácia esperada e com evento adverso importante, plaquetopenia), clobazam (sem eficácia esperada), fenobarbital (sem eficácia esperada), prednisolona (resposta parcial) e topiramato (com resposta parcial, mas náusea associada ao tratamento). Nesse contexto, pleiteia o produto canabidiol.
A síndrome de Lennox-Gastaut é uma encefalopatia epiléptica, geralmente diagnosticada antes dos oito anos de idade e que costuma persistir na vida adulta em 90% dos casos, sendo sua incidência estimada de 2 casos para cada 100.000 indivíduos (1,2). É caracterizada por convulsões, déficit cognitivo grave e alterações de eletroencefalograma (EEG) com atividade de base lenta, ponta-onda lenta < 3 Hz, e usualmente pode ser a evolução de outras síndromes, como a de West (3,4). As opções de tratamento mais consolidadas envolvem: manejo medicamentoso (com ácido valpróico, clobazam, fenitoína, lamotrigina, topiramato, felbamato ou rufinamida), manejo dietético (com instituição de dieta cetogênica) e manejo cirúrgico (que inclui calosotomia, estimulação vagal e ressecções corticais focais). Entretanto, boa parte dos pacientes não vai alcançar controle absoluto das crises epilépticas apesar do uso de terapêutica otimizada (5–9).