Nota Técnica 90116

Data de conclusão: 15/08/2022 17:11:07

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Esteio/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Lajeado

Tecnologia 90116

CID: G12.2 - Doença do neurônio motor

Diagnóstico: esclerose lateral amiotrófica

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: único tratamento modificador do curso da doença é Riluzol, e o mesmo está disponível no SUS. Para tratamentos dos sintomas associados o PCDT de ELA prevê diversos fármacos [5], e o PCDT de Espasticidade prevê o uso de toxina botulínica quando necessário [6]

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, bem como inibidor da recaptação e metabolismo da anandamida, com efeito na modulação da dor através de propriedades anti-inflamatórias [7].
Primeiramente, cabe destacar que até o momento inexistem quaisquer estudos clínicos que sugiram efeito do CBD ou de outros canabinóides como modificador do curso clínico da ELA. Há estudos iniciais, em modelos in vitro ou em modelos animais, que sugerem que componentes da cannabis podem apresentar características antioxidantes, anti-inflamatórias e de neuroproteção; no entanto, é inadequada a extrapolação desses achados para a prática clínica sem a devida investigação científica adequada. A própria Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrELA) publicou parecer sobre o tema: “Frisamos, com toda a nossa expertise, não somente pelo grande atendimento dessa clientela, mas com base em artigos científicos atuais, que o CBD isolado ou associado com THC (Tetrahydrocannabinol) não se apresenta como droga modificadora da doença” [8,9].
Uma vez que o laudo cita “melhora do movimento”, podemos revisar evidências sobre o uso de canabinóides em espasticidade associada à doença. Existem opiniões divergentes sobre a ocorrência de espasticidade na esclerose lateral amiotrófica clássica, com alguns autores relatando que que rigidez ou espasticidade estariam raramente presentes na esclerose lateral amiotrófica em comparação com a esclerose lateral primária, porém outros trabalhos demonstrando maior prevalência quando considerado auto-relato de pacientes, sem validação clínica [10]. Quando presente, espasticidade usualmente é tratado com baclofeno, dantroleno, benzodiazepínicos, gabapentina ou levetiracetam [11].
Recentemente, estudo de fase II investigou o uso de canabinóides nesse cenário clínico. Trata-se do estudo CANALS [12], um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido em quatro centros terciários de atendimento a doenças do neurônio motor na Itália. Pacientes elegíveis tinham idade entre 18-80 anos; apresentavam sintomas de espasticidade por doença do neurônio motor há pelo menos 3 meses e estavam em regime de antiespasticidade com dose estável por pelo menos 30 dias antes da entrada no estudo. No total, 59 pacientes foram randomizados para receber placebo ou spray oral de nabiximol (cada

acionamento de 100 μL fornecia 2,7 mg de delta-9-THC e 2,5 mg de canabidiol; os participantes estavam orientados a se medicar de acordo com um esquema de escalonamento predefinido, até um máximo de 12 acionamentos em 24h). O desfecho primário avaliado foi mudança na Modified Ashworth Scale, escala específica de avaliação de espasticidade que vai de 0 a 5 (sendo 5 indicativo de pior espasticidade). No final da fase duplo-cego, os escores MAS tinham melhorado em média 0,11 (DP 0,48) no grupo nabiximol e se deteriorado em média 0,16 (0,47) no grupo placebo (estimativa de efeito ajustado -0,32; IC95% de –0,57 a –0,069; p=0,013). Ainda, 16 (55%) dos 29 participantes do grupo de intervenção avaliaram sua impressão de mudança como melhorada, em comparação com quatro (13%) de 30 no grupo placebo (p=0,001 para comparação geral entre os grupos). Não houve diferença significativa em outros desfechos avaliados, e o fármaco foi bem tolerado.
Em 2019 o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), do Reino Unido, publicou revisão sobre uso medicinal de produtos derivados de cannabis. Para o tratamento de espasticidade, o comitê entendeu que havia evidência suficiente apenas para uso em pacientes com esclerose múltipla, e recomenda oferecer um teste de quatro semanas de uso de spray THC:CBD para tratar espasticidade grave em adultos com esclerose múltipla, se outros tratamentos farmacológicos para espasticidade não estiverem sendo eficazes (e se a empresa fornecer spray THC:CBD de acordo com esquema especial de financiamento) [13].
Especificamente para a apresentação pleiteada, de CBD isolado, não foram identificados estudos clínicos que avaliassem pacientes com ELA.
Quanto à comparação da apresentação pleiteada com a apresentação disponível no mercado brasileiro, ambas se tratam de apresentação de CBD isolado, sem componente THC, ambos de origem vegetal, diferindo apenas na concentração (100mg/ml do produto pleiteado, e apresentações disponíveis de 20mg/ml, 50mg/ml ou 200mg/ml nos produtos Prati Donaduzzi).
O produto pleiteado é registrado na ANVISA sob a categoria “Produto de cannabis”, não estando sujeito à regulação de preços, conforme Lei nº 10.742/2003. Não existe, portanto, base oficial de valor que seja possível estimar o custo. Em consulta ao Banco de Preços em Saúde foram recuperadas compras federais do produto comercializado pela Prati-Donaduzi entre os anos de 2020 e 2021. A média ponderada do preço de um frasco de 30ml de canabidiol 200 mg/mL foi de R$ 1.797,00. Considerando este e o menor valor orçado pela parte para um frasco da apresentação pleiteada, construímos a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento
Não foram identificados estudos econômicos para o cenário em tela.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: para a apresentação pleiteada e no caso em tela, indeterminado.

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

Conclusão

Tecnologia: Canabidiol

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inexistem evidências derivadas de estudos clínicos de que CBD ou outros canabinóides tenham qualquer impacto no curso clínico de ELA.
Quanto ao uso para tratamentos de sintomas, existe evidência de apenas um estudo, que utilizou composição diferente da pleiteada, sugerindo benefício discreto em escala de avaliação

de espasticidade e percepção do paciente no curto prazo, sem evidência de impacto em qualidade de vida ou outros desfechos de maior relevância clínica.
Compreende-se o desejo de buscar novas opções para o quadro clínico em tela, e canabidiol tem sido visto como tecnologia promissora para o tratamento de diversas condições de saúde, porém encontra-se ainda em fases iniciais de investigação científica. Considerando o atual conjunto de evidências disponível, entende-se que não se justifica o uso de recursos públicos escassos na intervenção pleiteada, e portanto impõe-se o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Lauren B Elman, Leo McCluskey. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and other forms of motor neuron disease. In UpToDate, available at www.uptodate.com/contents/clinical-features-of-amyotrophic-lateral-sclerosis-and-other-forms-of-motor-neuron-disease

2. Nestor Galvez-Jimenez. Symptom-based management of amyotrophic lateral sclerosis. In UpToDate, available at https://www.uptodate.com/contents/symptom-based-management-of-amyotrophic-lateral-sclerosis

3. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. N Engl J Med. 1994 Mar 3;330(9):585-91. doi: 10.1056/NEJM199403033300901. PMID: 8302340.

4. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet. 1996 May 25;347(9013):1425-31. doi: 10.1016/s0140-6736(96)91680-3. PMID: 8676624.

5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica. Brasília, Ministério da Saúde, 2021. http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Publicacoes_MS/20210713_Publicacao_ELA.pdf

6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Espasticidade. Novembro/2016. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio_Espasticidade_CP_42_2016.pdf

7. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, Abate M, Faggiana G, Proto MC, Fiore D, Laezza C, Bifulco M. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. Pharmacol Ther. 2017 Jul;175:133-150. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.041. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28232276.

8. Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica, Filiada à International Alliance of ALS/MND Associations. Parecer da ABRELA sobre Uso da Cannabis em pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica. https://www.abrela.org.br/wp-content/uploads/2020/07/Parecer-ABrELA-Cannabis.pdf

9. Orsini, M., Oda, A. L., Oliveira, A. B., Moreno, A. M., & Azizi, M. A. A. (2019). Esclerose Lateral Amiotrófica e Canabidiol. Revista Neurociências, 27, 1–3. https://doi.org/10.34024/rnc.2019.v27.10175

10. de Visser M. Evidence for treatment of spasticity in motor neuron disease. Lancet Neurol. 2019 Feb;18(2):130-131. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30493-9. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30554829.

11. Dorst J, Ludolph AC, Huebers A. Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2017 Oct 9;11:1756285617734734. doi: 10.1177/1756285617734734. PMID: 29399045; PMCID: PMC5784546.

12. Riva N, Mora G, Sorarù G, Lunetta C, Ferraro OE, Falzone Y, Leocani L, Fazio R, Comola M, Comi G; CANALS Study Group. Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol. 2019 Feb;18(2):155-164. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30406-X. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30554828.

13. Chang-Douglass S, Mulvihill C, Pilling S; Guideline Committee. Cannabis-based medicinal products: summary of NICE guidance. BMJ. 2020 Apr 21;369:m1108. doi: 10.1136/bmj.m1108. PMID: 32317246.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudos médicos, trata-se de paciente com diagnóstico de esclerose lateral amiotrófica (ELA). Não há maiores informações sobre evolução do caso ou quadro clínico e sintomas atuais. Laudo descreve que paciente está em uso de Riluzol. Pleiteia uso de Canabidiol, especificamente na apresentação “FitoCBD 300mg/30ml Free THC”, com prescritor citando objetivos de “melhora da qualidade e tempo de vida”, e “aumento do risco de morte” com interrupção do uso. Laudo anexado ao processo após meses de uso da medicação cita “melhora significativa de seus movimentos”, sem maiores detalhes e sem scores de avaliação da doença, e indica manutenção do tratamento “com o objetivo de retardo da evolução da doença” [1].
A esclerose lateral amiotrófica é uma doença neurodegenerativa progressiva, atualmente incurável, que causa fraqueza muscular, incapacidade e, eventualmente, morte. O termo "esclerose lateral amiotrófica" é derivado da combinação do achado do exame clínico de amiotrofia com o achado patológico de esclerose lateral. Embora já tenha sido presumido ser

um distúrbio motor puro, hoje se entende que há também degeneração de outras regiões do cérebro, como neurônios corticais frontais e temporais. A ELA é a forma mais comum de doença do neurônio motor e inclui patologias dos neurônios motores superiores e inferiores [1]. A manifestação clínica inicial da ELA pode ocorrer em qualquer segmento do corpo, sendo a fraqueza assimétrica dos membros a apresentação mais comum (80%). O curso progressivo da ELA pode eventualmente produzir um ou ambos os aspectos da doença com risco de vida: insuficiência respiratória neuromuscular e disfagia. A maioria dos pacientes com ELA morre dentro de três a cinco anos após o diagnóstico. No entanto, uma sobrevida mais longa não é rara; aproximadamente 30 por cento dos pacientes com ELA estão vivos cinco anos após o diagnóstico, e 10 a 20 por cento sobrevivem por mais de 10 anos [2]. Os fatores associados a uma sobrevida mais favorável sem insuficiência respiratória incluem uma idade mais jovem no início dos sintomas, maior atraso do início dos sintomas até o diagnóstico, maior pontuação na escala de classificação funcional da ELA, maior capacidade vital forçada na apresentação, e início dos sintomas nos membros em vez de sintomas bulbares [1].

Riluzol é a única droga conhecida a ter algum impacto na sobrevivência na ELA, com evidências advindas de dois ensaios multicêntricos randomizados [3,4]. O restante do manejo se baseia no apoio sintomático, incluindo cuidado multidisciplinar, com atenção especial ao manejo das funções respiratória alimentar. Pode haver espasticidade muscular, que em extremo pode ser desconfortável ao paciente e impactar coordenação motora. Nesses casos, um medicamento anti espasticidade oral (por exemplo, baclofeno, tizanidina) é indicado como uma opção sintomática de primeira linha. Injeções de neurotoxina botulínica podem ser úteis quando a terapia oral não é eficaz ou bem tolerada [2]. Dados preliminares sugerem que os canabinóides podem ter efeitos modestos na espasticidade e na dor, embora sejam necessários mais estudos para entender se os efeitos são clinicamente significativos [2].