Nota Técnica 91049

Data de conclusão: 19/08/2022 15:57:38

Paciente

Idade: 7 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Sarandi/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 Carazinho

Tecnologia 91049

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

Diagnóstico: Outras epilepsias e síndromes epilépticas generalizadas

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: 1.797,00

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 epilépticas na síndrome de Lennox-Gastaut e epilepsia mioclônica da infância grave.
Uma revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de estimar 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). Ou seja, a condição clínica da parte autora não foi avaliada.
Na ausência de diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut, tem-se evidências científicas limitadas. Nessa linha, estudo observacional (ou seja, de qualidade metodológica inferior aos incluídos na revisão descrita anteriormente) acompanhou 607 crianças e adultos com diagnóstico de epilepsia resistente ao tratamento (9). A dose média de CBD utilizada foi de 25

mg/kg/d. Após 96 semanas de seguimento, 24% dos participantes interrompeu o tratamento, predominantemente por ausência de eficácia (15%) e por eventos adversos (5%). Cerca de metade dos participantes apresentou redução de, pelo menos, metade das crises epilépticas ao longo do tempo. Em contrapartida, 88% dos participantes experimentaram algum evento adverso associado ao tratamento, como diarreia (29%), sonolência (22%) e convulsão (17%). Dentre eles, 33% apresentou evento adverso grave, como convulsão (9%), estado de mal epiléptico (7%), pneumonia (5%) e vômitos (3%).
Produto de mesma composição à pleiteada 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. Para a elaboração da tabela acima, consultamos o 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.
Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de CBD na condição em questão para a realidade brasileira. A CONITEC realizou análise de custo-efetividade considerando uma coorte hipotética de crianças e adolescentes com síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet com epilepsia refratária (3). Constatou-se que o uso de CBD como terapia adjuvante resulta em uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) por crise evitada e QALY ganho de, respectivamente, R$ 1,6 mil e R$ 3,6 milhões. Pontuou-se em relatório que os valores seriam ainda maiores se considerado que "o benefício clínico não é confirmado tanto para crises evitadas, quanto para QALY ganho".

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: redução de cerca de um quarto dos eventos convulsivos mensais para casos de síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet. Indeterminado nas demais condições clínicas.

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

Conclusão

Tecnologia: Canabidiol

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Argumentos que sustentam a presente conclusão técnica:

- Se diagnosticado com síndrome de Lennox-Gastaut, existe evidência 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, mesmo nessa 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 descontinuação do tratamento (3). Ademais, em parecer, além da eficácia clínica duvidosa e dos eventos adversos, considerou-se resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados com RCEI por crise evitada e QALY ganho de, respectivamente, R$ 1,6 mil e R$ 3,6 milhões.

- Na ausência de diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut, ou de síndrome de Dravet, não há evidências científicas com qualidade suficiente para embasar eficácia e

assegurar segurança do produto canabidiol para controle de epilepsia.

- Apesar de existir um produto registrado junto à ANVISA que cumpre com as especificações de concentração conforme prescrição, o próprio fabricante afirma, em bula, não haver estudos clínicos completos que comprovem a eficácia e segurança do item, além de incertezas quanto à sua segurança à longo prazo quando utilizado como terapia médica.

Em função disso, reforça-se que o parecer segue desfavorável mesmo diante da devida comprovação de refratariedade aos tratamentos disponíveis pelo SUS. Ou seja, ainda que comprovado que a parte autora esgotou as alternativas terapêuticas disponíveis pelo SUS, dada a frágil evidência garantindo a eficácia e a segurança do produto, bem como a relação de custo-efetividade considerada elevada pela CONITEC, o presente parecer técnico manteria o posicionamento desfavorável ao provimento judicial do produto.
É digno de nota, ainda que, mesmo cientes de que a parte iniciou tratamento, apresentou melhora descrita em laudo médico e pleiteia a manutenção do tratamento, ratificamos o presente parecer desfavorável. Trata-se, nesse ponto, uma decisão particularmente complexa. Apesar dos benefícios descritos, a decisão alicerça-se na literatura médica a fim de evitar vieses. Dentre eles, destaca-se o viés de causalidade, em que há um fator de confusão que distorce a associação real entre exposição e desfecho. Tal viés é reduzido em, por exemplo, estudos randomizados, nos quais as variáveis de confusão estão igualmente distribuídas entre grupos. Ou seja, no caso em tela, é possível que o produto canabidiol seja uma variável confundidora e que tal benefício deva-se a, por exemplo, mudanças do ambiente, da alimentação, da trajetória natural da doença ou de outros medicamentos. Ainda, a ausência de cegamento possibilita interferência da relação médico-paciente na análise de benefícios.

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
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
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 DS, Kang HC. 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/overvie

w-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. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. Epilepsia. 2018;59(8):1540–8.

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 médico (Evento 49, LAUDO4, Página 1), o caso em tela possui diagnóstico de epilepsia de difícil controle secundária à síndrome de West. Consta, ainda, que "o controle do quadro (das crises e o desenvolvimento da linguagem) somente foi obtido com a adição de solução de canabidiol a 1%, 30 gotas de 12 em 12h, via oral, ao esquema de valproato 200 mg de 8 em 8h". Coloca-se que não houve resposta adequada a outros anticonvulsivantes utilizados, sem descrição da dose máxima, do tempo de uso e do motivo de interrupção.
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). Por sua vez, 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).