

Nota Técnica 95688

Data de conclusão: 15/09/2022 18:16:19

Paciente

Idade: 3 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Farroupilha/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 Bento Gonçalves

Tecnologia 95688

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: para tratamento de epilepsia, há múltiplos fármacos disponíveis pelo SUS (por exemplo, ácido valproico/valproato de sódio, carbamazepina, clobazam, etossuximida, fenitóina, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, topiramato e vigabatrina), bem como cirurgia da epilepsia (1).

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 CBD é um dos canabinoides mais abundantes presentes nas plantas do gênero cannabis. Atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2 e inibidor da recaptação e metabolismo da anandamida (7). 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 na Síndrome de Dravet.

Os maiores ensaios clínicos que avaliaram o uso de canabidiol em pacientes com Síndrome de Dravet foram estudos que utilizaram o medicamento Epidiolex®, uma solução oral de canabidiol em concentração de 100 mg/ml. Os estudos iniciais foram o GWPCARE 1 e o GWPCARE 2, que avaliaram o uso deste tratamento em pacientes com síndrome de Dravet, como é o caso da parte autora (9,10). Os estudos GWPCARE 3, GWPCARE 4 e GWPCARE 5 vieram posteriormente e buscaram avaliar este medicamento em pacientes com Lennox-Gastaut. Estes estudos foram apreciados por duas revisões sistemáticas com metanálise que são sumarizadas a seguir.

Em revisão sistemática com metanálise, 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 (9), foram selecionados ensaios clínicos randomizados, duplo ou uni-cegos, controlados por placebo, com o CBD (ou o placebo) como tratamento 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. Os três estudos incluídos tratam-se dos ensaios clínicos supracitados, sendo estes o GWPCARE 1, 3 e 4, que 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 (Epidiolex®, GW Pharmaceuticals) 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 $P=0,025$).

A segunda revisão sistemática com metanálise que avaliou a eficácia do tratamento adjuvante (associado ao tratamento medicamentoso convencional) com canabidiol no controle das crises epiléticas de pacientes com diagnóstico específico de síndrome de Dravet foi publicada em 2020. Os ensaios clínicos incluídos e resultados encontrados não são diferentes da revisão anteriormente descrita. Em suma, a metanálise mostrou resposta benéfica no uso da tecnologia pleiteada quando comparada ao placebo (Razão de risco de 1,69 IC95%1,21-2,36; $P=0,002$ para desfecho redução de 50% na frequência mensal de crises). Quanto aos eventos adversos também observou-se sonolência, diminuição do apetite, diarreia e aumento das aminotransferases séricas (10).

Ademais, estudo observacional (ou seja, de qualidade metodológica inferior aos incluídos nas revisões descritas anteriormente) acompanhou 607 crianças e adultos com diagnóstico de epilepsia resistente ao tratamento, sendo 58 deles diagnosticados com síndrome de Dravet (11). A dose média de CBD utilizada foi de 25 mg/kg/d. Após 96 semanas de seguimento, 24% dos participantes interromperam 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 epiléticas 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 epilético (7%), pneumonia (5%) e vômitos (3%).

O produto pleiteado é registrado na ANVISA sob a categoria “Produto da 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, realizada em 26/07/2022, foram recuperadas compras federais realizadas entre os anos de 2021 e 2022. A média ponderada do preço de um frasco de 30ml de canabidiol 200 mg/mL (código CATMAT BR0452935) foi de R\$ 1.826,96. Considerando a posologia prescrita de 1 mL de canabidiol ao dia, seriam necessários 13 frascos para um ano de tratamento, resultando em um valor anual de R\$23.750,48.

Em avaliação específica do uso de canabidiol nas síndromes de Lennox Gastaut e de Dravet, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido entendeu 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. Na análise de custo-efetividade, após diversos ajustes no modelo submetido pelo demandante e consideradas algumas limitações nos pressupostos do modelo, as Razões de Custo-Efetividade Incremental (RCEIs) estimadas foram de £32.471,00 e £33.721,00 por QALY ganho, respectivamente para as síndromes de Dravet e Lennox–Gastaut (12,13).

A CONITEC apreciou análise de custo-efetividade considerando uma coorte hipotética de crianças e adolescentes com síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet com epilepsia refratária (8). Estimou-se que o uso de CBD como terapia adjuvante resulta em 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”.

Cabe comentar que os valores de custo do fármaco e os impactos nos sistemas de saúde podem ser substancialmente diferentes entre os dois cenários (o relatório do NICE não divulga

valor de custo do fármaco ao sistema). Ainda, no modelo econômico submetido ao NICE há consideração sobre o benefício na redução de crises na qualidade de vida dos cuidadores dos pacientes, aspecto que não foi considerado na avaliação brasileira.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em pacientes com as síndromes de Lennox-Gastaut ou Dravet, redução na frequência de eventos convulsivos.

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

Conclusão

Tecnologia: Canabidiol

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: De fato, existe evidência de possível benefício da associação do canabidiol ao esquema terapêutico em uso para o controle de crises epiléticas refratárias na Síndrome de Dravet. Em casos refratários e de difícil manejo, compreende-se a busca, por parte da família e do médico prescritor, por outras opções de tratamento, mesmo que ainda sem evidências consolidadas.

No entanto, justifica-se o parecer desfavorável pelos seguintes motivos:

1- A CONITEC foi desfavorável à incorporação do produto pleiteado ao SUS por considerar que as evidências disponíveis incluíam poucos pacientes, apresentando benefício clínico questionável, com aumento importante de eventos adversos e alta proporção de descontinuação do tratamento.

2- 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. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia \[Internet\]. 2018. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-no-17-pcdt-epilepsia.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2021/portal-portaria-no-17-pcdt-epilepsia.pdf)

2. Andrade DM, Nascimento FA, Nordli DR, Dashe JF. Dravet Syndrome: Genetics, clinical features and diagnosis. [Internet]. UpToDate. 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/dravet-syndrome-genetics-clinical-features-and-diagnosis?search=dravet%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=2~33&usage_type=default&display_rank=2#H687406093

3. 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>

[w-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=epilepsy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2](#)

4. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *N Engl J Med*. 2015;373(11):1048–58.

10. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3).

5. Delgado MR, Riela AR, Mills J, Pitt A, Browne R. Discontinuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy. *Pediatrics*. 1996;97(2):192–7.

6. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314–9.

7. 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.

8. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Mevatyl® (cannabidiol + tetraidrocannabinol) 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

9. 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.

10. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Striano P, Del Giovane C, Silvestrini M. Adjunctive Cannabidiol in Patients with Dravet Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *CNS Drugs*. 2020 Mar;34(3):229–241. doi: 10.1007/s40263-020-00708-6. PMID: 32040850.

11. 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.

12. Guidance I 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>

13. Guidance I 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: Segundo laudo médico (Evento1, LAUDO10, Página 1), o caso em tela, com 1 ano de idade, iniciou crises convulsivas relacionadas a hipertermia no primeiro ano de vida, com intensificação das mesmas e aparecimento mesmo quando afebril. Realizou painel genético de epilepsias confirmando a hipótese diagnóstica de mutação no gene SCN1A, consistente com Síndrome de Dravet. Uma vez que a criança nasceu em agosto/2020, há informação inconsistente no laudo: “em 2019, as crises se agravaram e ocorriam, em média, uma vez por mês, a ponto de cessarem apenas no hospital com medicação intravenosa”. Já fez uso de diferentes esquemas terapêuticos com resposta parcial: fenobarbital, clobazam, ácido valproico e divalproato de sódio. Pleiteia, em processo, o uso de cannabidiol.

A epilepsia caracteriza-se por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epilépticas (1). A Síndrome de Dravet, anteriormente chamada de epilepsia mioclônica

grave da infância, refere-se a um tipo específico de epilepsia, cuja prevalência é de 3% dentro de todas as epilepsias diagnosticadas no primeiro ano de vida. Diferencia-se das demais majoritariamente devido ao diagnóstico genético, comprometimento neurológico marcante e epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso (2).

Crises epilépticas derivam da transmissão transitória de sinais e sintomas decorrentes de atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica e 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. A epilepsia é comum entre os pacientes com paralisia cerebral, estimando-se que ocorra em cerca de 40% desses indivíduos (3).

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 (1,4). 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 (4). 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 (CBD) não aparece em diretriz nacional e internacional como alternativa terapêutica embasada em evidências (1,4).

Muitos pacientes com epilepsia (incluindo Síndrome de Dravet) apresentam diminuição na frequência das crises ao longo do tempo e conseguem atingir controle das crises através do uso de terapia medicamentosa convencional (2,5–6). Entretanto, cerca de 30% vão apresentar controle inadequado das crises, mesmo em uso de anticonvulsivantes (7). Em situações em que há uso de polimedicção e mesmo assim há persistência de eventos convulsivos, pode-se investir em terapêuticas adicionais como cirurgias (lobectomia temporal, ressecção extratemporal, hemisferectomia, calosotomia), dieta cetogênica, estimulação do nervo vago (1,2).