Nota Técnica 304030

Data de conclusão: 22/01/2025 20:39:43

Paciente

Idade: 45 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 6ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 304030

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? 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: para tratamento de epilepsia, há múltiplos fármacos disponíveis pelo SUS, como: a?cido valproico/valproato de so?dio, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etossuximida, fenitoi?na, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, primidona e vigabatrina. Há, ainda, possibilidade de cirurgia da epilepsia [2].

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 e? um dos canabinoides mais abundantes presentes nas plantas do ge?nero Cannabis. Atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2 e inibidor da recaptac?a?o e metabolismo da anandamida [8]. Nos u?ltimos anos, estudos in vitro e in vivo sugeriram efeito antiepile?ptico do CBD, por mecanismos de ac?a?o ainda na?o bem esclarecidos, possivelmente na?o relacionados com a interac?a?o com receptores canabinoides. Atualmente o FDA (Food and Drug Administration), órgão dos EUA responsável pelo registro de medicamentos, aprovou o uso do canabidiol (especificamente para o produto Epidiolex®) para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut, a síndrome de Dravet ou complexo de esclerose tuberosa em pacientes com 1 ano de idade ou mais [13].
Em 2016, foi publicado um estudo aberto, não controlado, que avaliou o efeito de um medicamento experimental contendo extrato purificado de CBD (10). Foram incluídos exclusivamente pacientes com diagnóstico de ET e com epilepsia refratária em uso de antiepilépticos, dieta cetogênica e estimulação do nervo vago. O desfecho foi a frequência semanal de crises epilépticas de qualquer natureza reportadas pelo paciente ou responsáveis antes e após o uso do medicamento. Como resultados, a frequência semanal de crises de todos os tipos após três meses de uso do medicamento caiu de 22 (IIQ 14,8 a 57,4) para 13,3 (IIQ 5,1 a 22,1) crises por semana. Os pais reportaram melhora da cognição em 85,7% dos casos e melhora comportamental em 66,7%. Os efeitos adversos foram leves e transitórios. Pela própria metodologia utilizada, esse estudo está sujeito a inúmeros vieses, o que o qualifica como evidência de muito baixa qualidade.
Ensaio clínico randomizado [9], duplo-cego e controlado por placebo foi realizado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do canabidiol em pacientes com diagnóstico de ET e convulsões inadequadamente controladas com o uso de ao menos um anticonvulsivante, com ou sem estimulação do nervo vago ou dieta cetogênica. Foram elegíveis para o estudo 224 participantes, com idade entre 1 e 65 anos. Os participantes foram randomizados para receber uma formulação farmacêutica de canabidiol (Epidiolex) de 25mg/kg/dia (n=75), 50mg/kg/dia (n=73) ou placebo (n=76). Nem todos os pacientes atingiram ou permaneceram na dose designada. Durante o tratamento de 16 semanas, a frequência média de convulsões

associadas à ET para participantes que receberam 25mg/kg de canabidiol por dia foi reduzida em 48,6% (IC95%, 40,4%-55,8%), 47,5% (IC95%, 39,0%-54,8%) para o grupo que recebeu 50mg/kg/dia e 26,5% (IC95%, 14,9%-36,5%) para o grupo placebo. Os eventos adversos mais comuns foram diarreia, perda de apetite e sonolência, além de níveis elevados das transaminases hepáticas, que ocorreram mais frequentemente com canabidiol do que com placebo. No geral, 201 participantes completaram o tratamento e a principal razão para descontinuação do estudo foi por evento adverso ao canabidiol. Entre as doses do estudo, a dose de 25mg/kg/dia apresentou melhor perfil de segurança.

Um ensaio de extensão aberto subsequente com 199 pacientes [10], que completaram o estudo anterior, com idade entre 1 e 57 anos, teve por objetivo avaliar a segurança e eficácia do canabidiol ao longo do tempo. A redução média das convulsões associadas à ET em 48 semanas de tratamento com canabidiol (dose modal média de 27 mg/kg por dia) foi de 54%. Mais de 80% dos pacientes/cuidadores e médicos relataram uma melhora no estado geral da condição do paciente com 26 semanas. A maioria dos pacientes (92%) apresentou evento adverso, sendo os mais comuns diarreia, convulsão e diminuição do apetite, com gravidade leve a moderada. Ressalta-se que, pelo tipo de estudo, não foi incluído um comparador placebo, medidas de eficácia e os resultados reportados pelos pacientes foram avaliados em relação à linha base de pré-randomização do estudo, portanto, a exposição ao canabidiol variou entre os participantes, dependendo do grupo que foram randomizados. Os resultados de eficácia também podem ter sido afetados por uma mudança nos medicamentos concomitantes do paciente, especialmente pela adição de um novo antiepiléptico. O ensaio foi realizado com um produto em específico, não se aplicando a outros produtos contendo canabidiol.

Resultados de eficácia e segurança a longo prazo do canabidiol também foram relatados em uma coorte (4 anos) do programa de acesso expandido [11,12]. Os participantes receberam canabidiol altamente purificado, aumentando de 2-10mg/kg/dia até a tolerância ou dose máxima de 25-50mg/kg/dia. Dos 35 pacientes com ET, 24% abandonaram o estudo durante o período, principalmente, pela falta de eficácia. A idade média dos pacientes foi de 12,4 anos (variação: 1,8–31,2 anos) e utilizaram uma mediana de 3 anticonvulsivantes concomitantes. A dose média de canabidiol utilizada foi de 40mg/kg/dia. A redução percentual mediana na frequência das crises durante as primeiras 48 semanas variou de 48–55% para crises convulsivas, 61–75% para crises focais e 44–56% para crises totais; e o padrão geral de resposta foi mantido durante 192 semanas. Eventos adversos foram relatados por 94% dos pacientes e eventos graves por 47%. Os mais comuns foram sonolência, diarreia, convulsões e vômitos.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
CANABIDIOL RSHO X (Real Scientific Hemp Oil® X) - Canabidiol isolado	Solução oral na concentração de 6000mg -(200mg/mL) - Frasco de 30mL	24	R$ 612,69	R$ 14.704,56
Frete				R$ 189,00
Total				R$ 14.893,56

* Cálculo com base na prescrição e orçamento anexados ao processo (Evento 1, OUT6; Evento 1, INIC1; Evento 1, OUT8).

O produto pleiteado não está registrado na ANVISA sob a categoria “Produto de Cannabis”. A parte possui autorização excepcional para importação deste produto, de acordo com a RDC nº 660/2022.
Considerando a prescrição e o orçamento juntados aos autos, estima-se que o custo para um ano de tratamento seja de R$ 14.893,56. Contudo, há de se considerar a variação do dólar para importação, por tratar-se de produto importado, que pode elevar o custo total estimado.
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 [7]. Situação para a qual há evidência de eficácia do CBD de melhor qualidade se comparada a condição do caso em tela. 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. No relatório, foi apontado que os valores seriam ainda maiores se considerado que "o benefício clínico não é confirmado tanto para crises evitadas, quanto para QALY ganho". Em cinco anos, o impacto acumulado ficaria em torno de R$ 400 mil reais.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: possível redução dos eventos convulsivos relacionados à Esclerose Tuberosa.

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

Conclusão

Tecnologia: Canabidiol.

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há estudos que demonstram a redução das crises epilépticas associadas à esclerose tuberosa, contudo as evidências são limitadas e os resultados de eficácia ainda podem ter sofrido interferência pelo fato do uso concomitante com outros medicamentos antiepilépticos. Além disso, eventos adversos com o uso de canabidiol, que implicam na segurança do produto, foram relatados pela maioria dos participantes dos estudos.
Ressalta-se que a CONITEC foi desfavorável à incorporação do canabidiol 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, em relação síndrome de Lennox-Gastaut e síndrome de Dravet, com resultados de custo-efetividade e impacto orçamentários elevados. Pode-se inferir, portanto, que para a condição em tela, seu custo também estaria além de um limiar de custo-efetividade razoável para um país de média renda, como o Brasil.
Ademais, em relação especificamente ao produto de canabidiol pleiteado, embora a ANVISA autorize a importação, o produto não está registrado e, por esse motivo, não é possi?vel assegurar sua seguranc?a e eficácia. E para justificar seu custo elevado, faz-se necessário comprovar eficácia superior às alternativas disponíveis no SUS.
Compreende-se o desejo de buscar novas opções para o quadro clínico em tela. Os produtos derivados de Cannabis são promissores no tratamento de diversas condições de saúde, contudo, apesar de existir produto registrado junto à ANVISA, seguem em fases iniciais de investigação científica.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Randle S. Tuberous sclerosis complex: Clinical features. UpToDate. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/tuberous-sclerosis-complex-clinical-features?search=esclerose+tuberosa&source=search_result&selectedTitle=1%7E110&usage_type=default&display_rank=1
2. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-no-17-de-21-de-junho-de-2018-epilepsia.pdf
3. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. Lancet Neurol. 2015;14(7):733–45.
4. Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, Murray D, Byars AW, Bing NM, et al. Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. Epilepsy Behav. 2017;70:245–52.
5. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, Aronica E, Ferreira JC, Feucht M, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: updated clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol. 2018;22(5):738–48.
6. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Gerador de pulso para nervo vago na terapia adjuvante em pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia. [Internet]. 2018. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Eletroestimulacao_NervoVago_Epilepsia_CP16_2018.pdf
7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos. [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20210319_relatorio_canabidiol_epilepsia_refrataria_cp_12.pdf
8. 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.
9. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulska K, et al. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2021; 78:285.
10. Thiele EA, Bebin EM, Filloux F, Kwan P, Loftus R, et al. Long-term cannabidiol treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: An open-label extension trial. Epilepsia 2022; 63:426.
11. Weinstock A, Bebin ME, Checketts D, Clark G, Szaflarski J, et al. Long-term Efficacy and Safety of Cannabidiol (CBD) in Patients with Tuberous Sclerosis Complex (TSC): 4-year Results from the Expanded Access Program (EAP). Abstract 137. Annual Meeting of the American Epilepsy Society 2020.
12. Szaflarski JP, Devinsky O, Lopez M, Park YD, Zentil PP, et al. Long-term efficacy and safety of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsies: Four-year results from the expanded access program. Epilepsia. 2023 Mar;64(3):619-629. doi: 10.1111/epi.17496. Epub 2023 Jan 10. Erratum in: Epilepsia. 2024 Feb 29;: Erratum in: Epilepsia. 2024 Mar 19;: PMID: 36537757.
13. Epidiolex (cannabidiol) prescribing information. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/210365Orig1s011lbl.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1, OUT6), a parte autora, com 42 anos de idade, possui diagnóstico de esclerose tuberosa. Em função disso apresenta epilepsia de difícil controle e deficiência intelectual. Relata-se que a parte apresenta crises epilépticas diárias com frequentes episódios de generalização secundária, apesar do uso de doses elevadas de múltiplos medicamentos antiepilépticos, como vigabatrina, oxcarbazepina e clobazam. Ao longo dos anos, fez uso de valproato de sódio, clonazepam, acetazolamida, fenitoína, topiramato e lamotrigina. Foi-lhe, então, prescrito canabidiol, em razão da gravidade do seu problema. Nesse contexto, pleiteia o fornecimento judicial do produto canabidiol.
A esclerose tuberosa (ET) é uma doença genética, autossômica dominante, progressiva, que acomete 1 a cada 6-10 mil nascidos vivos. Pacientes portadores de ET apresentam variantes patogênicas dos genes TSC1 e/ou TSC2, resultando na superativação da via mTOR e consequente formação de tumores benignos em múltiplos órgãos. Suas manifestações mais comuns incluem uma ou mais lesões cutâneas, características da ET, em quase todos os pacientes, lesões no sistema nervoso central (incluindo hamartomas e tumores de células gigantes subependimárias), manifestações neurológicas (epilepsia, déficit cognitivo, dificuldade de aprendizado, transtorno do espectro autista), linfangioleiomiomatose, tumores cardíacos benignos e manifestações renais. O diagnóstico pode ser realizado clinicamente ou por meio de testes genéticos [1].
A epilepsia, por sua vez, caracteriza-se por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epilépticas. A crise epiléptica consiste na ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de atividade neuronal anormal excessiva ou sincro?nica. As crises epilépticas podem ser classificadas em focais e em generalizadas. Enquanto que as crises epile?pticas focais começam em área localizada do ce?rebro, gerando manifestações cli?nicas 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 to?nico-clo?nicas) ou na?o motoras (por exemplo, crises de ause?ncia) com perda de consciência [2].
A epilepsia afeta cerca de 85% dos pacientes e costuma manifestar-se ja? no primeiro ano de vida, usualmente na forma de crises focais e espasmos epile?pticos que posteriormente evoluem para uma epilepsia refrata?ria em mais de 75% dos casos [3]. As crises epile?pticas precoces esta?o associadas usualmente com formas mais graves de retardo mental [4].
Recomenda-se, como primeira linha de tratamento da epilepsia associada a? ET, o medicamento vigabatrina [2,3,5]. Como a evoluc?a?o da doenc?a costuma ser para a refratariedade da epilepsia, a combinac?a?o de mu?ltiplos fa?rmacos antiepile?pticos costuma ser utilizada, como topiramato, carbamazepina e oxcarbazepina, bem como o uso de inibidores do mTOR, como o everolimus [5]. Outras estrate?gias terape?uticas descritas na literatura incluem cirurgia, dieta cetoge?nica e estimulac?a?o do nervo vago [6].