

# Nota Técnica 27173

Data de criação: 18/02/2021 10:01:57

Data de conclusão: 18/02/2021 10:09:15

## Paciente

---

**Idade:**

1 ano

**Sexo:**

Masculino

**Cidade:**

Bento Gonçalves/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Q85.1 Esclerose tuberosa e G40.4 Outras epilepsias e síndromes epiléticas generalizadas.

**CID:**

G40.4 - Outras epilepsias e síndromes epiléticas generalizadas

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):**

Exames de imagem e laudo médico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

Canabidiol

**Via de administração:**

ORAL

**Posologia:**

Canabidiol 2000mg/30ml 1 vez ao dia. Tomar 12 gotas via oral de 12/12h.

**Uso contínuo?**

Sim

**Duração do tratamento:**

(Indeterminado)

**Registro na ANVISA?**

Não

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?**

Não

**Oncológico?**

Não

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?**

Não

**O medicamento está disponível no SUS?**

Não

---

**Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:**

Canabidiol

**Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

Estão disponíveis outros fármacos antiepilépticos e suas combinações, cirurgia e dieta cetogênica, de acordo com o Protocolo Clínica e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia [\(7\)](#).

**Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:**

O medicamento pleiteado não está previsto na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA, portanto, não existem genéricos e similares disponíveis na lista supracitada.

---

**Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:**

Canabidiol

**Laboratório:**

Carmen's Medicinals / VitaLeep / Carduz

**Marca Comercial:**

-

**Apresentação:**

Canabidiol 2000mg/30ml

**Preço de Fábrica:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

-

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

---

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:**

Canabidiol

**Dose Diária Recomendada:**

VER POSOLOGIA\*

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

-

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

**Fonte do custo da tecnologia:**

ORÇAMENTO DE IMPORTAÇÃO JUNTADO AO PROCESSO

---

### **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 recaptção 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. Nessa linha, atualmente a única medicação derivada da cannabis com registro na ANVISA e aprovação de uso pela CONITEC é o Mevatyl® (Canabidiol 25 mg + Tetraidrocanabinol 27 mg), autorizado para uso em pacientes com Esclerose Múltipla grave [\(9\)](#).

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.

A primeira fase de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo visando avaliar a eficácia e a segurança do canabidiol para o tratamento de epilepsia refratária em pacientes com diagnóstico de ET foi recentemente apresentada em conferência internacional da Sociedade Americana de Epilepsia; contudo, os dados oficiais ainda não foram publicados (11). Nela, 224 pacientes com diagnóstico de ET foram randomizados para receber Epidiolex 25 mg/kg/dia (n= 75), 50 mg/kg/dia (n= 73) ou placebo (n= 76). O desfecho primário foi mudança na frequência média das crises ao longo de 16 semanas de tratamento. Em comunicado divulgado pela empresa patrocinadora do estudo, e comercializadora do fármaco, descreveu-se redução na frequência de convulsões em pacientes manejados com Epidiolex quando comparados ao grupo placebo (48,6% e 47,5% vs. 26,5%, P= 0,0009 e P= 0,0018 respectivamente).

Com relação especificamente ao uso de CBD para manejo de espasmos infantis, foi encontrado estudo clínico, aberto, sem comparador e seguimento de 14 dias (12). Foram incluídas nove crianças de seis a 36 meses com espasmos infantis sem resposta a tratamentos prévios. O desfecho principal foi a ausência de espasmos ao final do seguimento. Apenas uma criança respondeu ao tratamento com CBD solução oral 20 mg/Kg/dia.

#### **Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Ver benefícios no item anterior.

#### **Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:**

Não avaliado

## **Conclusão**

---

#### **Conclusão Justificada:**

Não favorável

#### **Conclusão:**

A eficácia e a segurança do produto pleiteado não foi devidamente avaliada para a condição clínica da parte autora. Até o momento, o único estudo de eficácia publicado é de muito baixa qualidade metodológica, o que não permite fazer qualquer recomendação a partir dele. Apesar disso, é interessante observar que nele foram incluídos apenas pacientes refratários ao tratamento farmacológico e também ao tratamento com dieta cetogênica e estimulação de nervo vago, situação diferente da condição atual do caso em tela. De acordo com diretrizes internacionais e com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia, ainda existem alternativas terapêuticas disponíveis. Em acréscimo, embora a ANVISA autorize a importação, o produto não está registrado e, por esse motivo, não é possível assegurar sua segurança.

#### **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. Curatolo P, Bombardieri R. Tuberous sclerosis. Handb Clin Neurol. 2007;87:129–51.](#)

3. [Stephanie Randle. Tuberous sclerosis complex: Genetics, clinical features, and diagnosis. Uptodate. 2020.](#)
4. [Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. Lancet Neurol. 2015;14\(7\):733–45.](#)
5. [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.](#)
6. [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.](#)
7. [Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. \[Internet\]. 2018. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/junho/28/Portaria-Conjunta.pdf>](#)
8. [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: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\\_EletoestimulacaoNervoVago\\\_Epilepsia.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\_EletoestimulacaoNervoVago\_Epilepsia.pdf\)](#)
9. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Mevatyl® \(canabidiol + tetraidrocanabinol\) para o tratamento da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla. \[Internet\]. 2017. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Sintese\\\_Evidencias/2017/SE\\\_041\\\_Mevatyl\\\_Espasticidade.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Sintese\_Evidencias/2017/SE\_041\_Mevatyl\_Espasticidade.pdf\)](#)
10. [Hess EJ, Moody KA, Geoffrey AL, Pollack SF, Skirvin LA, Bruno PL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. Epilepsia. 2016;57\(10\):1617–24.](#)
11. [van der Poest Clement E, Jansen FE, Braun KP, Peters JM. Update on drug management of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. Pediatr Drugs. 2020;1–12.](#)
12. [Hussain SA, Dlugos DJ, Cilio MR, Parikh N, Oh A, Sankar R. Synthetic pharmaceutical grade cannabidiol for treatment of refractory infantile spasms: A multicenter phase-2 study. Epilepsy Behav. 2020;102:106826.](#)

**NATS/NAT-Jus Responsável:**

NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:**

TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?**

Não

**Outras Informações:**

Aos 7 meses de vida, o autor recebeu o diagnóstico de Síndrome de West e, logo a seguir, de Esclerose Tuberosa. As crises convulsivas, características da síndrome, apresentaram refratariedade terapêutica ao manejo medicamentoso com múltiplos fármacos, como ácido valpróico, prednisolona e clobazam. Nesse contexto, foi prescrito canabidiol, medicamento pleiteado em processo.

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). Esclerose Tuberosa (ET), diagnóstico principal da parte autora, é uma síndrome neurocutânea hereditária causada por mutações nos genes TSC1 ou TSC2 (2), cuja prevalência estimada, em crianças menores de 10 anos, varia entre 1:12.000 e

1:14.000 (3). A apresentação clínica da ET é de veras heterogênea, podendo ocasionar tumores em múltiplos órgãos, como o encéfalo, pele, coração, rins e pulmões. Quando acomete o sistema nervoso central, as manifestações clínicas incluem epilepsia, dificuldade de aprendizado e transtornos comportamentais. A epilepsia afeta cerca de 85% dos pacientes e costuma manifestar-se já no primeiro ano de vida, usualmente na forma de crises focais e espasmos epilépticos que posteriormente evoluem para uma epilepsia refratária em mais de 75% dos casos (4). As crises epilépticas precoces estão associadas usualmente com formas mais graves de retardo mental (5).

Recomenda-se, como primeira linha de tratamento da epilepsia associada à ET, o medicamento vigabatrina (4,6,7). Como a evolução da doença costuma ser para a refratariedade da epilepsia, a combinação de múltiplos fármacos antiepilépticos costuma ser utilizada, como topiramato, carbamazepina e oxcarbazepina, bem como o uso de inibidores do mTOR, como o everolimus (6). Outras estratégias terapêuticas descritas na literatura incluem cirurgia, dieta cetogênica e estimulação do nervo vago (8).