

Nota Técnica 4335

Data de criação: 09/07/2020 11:00:34

Data de conclusão: 09/07/2020 12:03:48

Paciente

Idade:

6 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Santa Rosa/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

1ª Vara Federal de Santa Rosa

Diagnóstico

Diagnóstico:

Síndromes Epilépticas Especiais

CID:

G40.5 - Síndromes epilépticas especiais

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

Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

Canabidiol

Via de administração:

Via Oral

Posologia:

Uso oral contínuo de Canabidiol 2% (óleo de CBD) 2mL a cada 12 horas em uso contínuo.

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:

De acordo com diretrizes internacionais e com o Protocolo Clínica e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia, ainda teríamos como possíveis alternativas terapêuticas para o caso em questão a cirurgia e dieta cetogênica.

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

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

Canabidiol

Laboratório:

-

Marca Comercial:

Epifractan

Apresentação:

Canabidiol 2% (óleo de CBD) 2mL

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

Canabidiol

Dose Diária Recomendada:

4mL

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

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 recaptção e metabolismo da anandamida (6). Nos últimos anos, estudos in vitro e in vivo vem sugerindo um efeito antiepiléptico do CBD, por mecanismos de ação ainda não bem esclarecidos, possivelmente não relacionados com a interação com receptores canabinoides (3,7). O FDA (Food and Drug Administration), órgão dos EUA responsável pelo registro de medicamentos, aprovou o uso do canabidiol apenas para o controle de crises epilépticas na síndrome de Lennox-Gastaut e epilepsia mioclônica da infância grave. Não encontramos ensaios clínicos publicados que tenham avaliado a eficácia do canabidiol no controle das crises epilépticas na síndrome de Rett.

Uma revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de estimar a eficácia e a segurança do canabidiol 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 canabidiol (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 $P = 0,025$).

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:

Argumentos que sustentam a presente conclusão técnica:

- Apesar de a ANVISA conceder autorização especial para a importação do fármaco em situações especiais, o medicamento pleiteado não está devidamente registrado em nossa agência sanitária, de forma que sua eficácia e segurança não foram adequadamente avaliadas;
- Existe evidência de benefício da associação do canabidiol ao esquema terapêutico em uso para o controle de crises epilêpticas refratárias em duas situações clínicas específicas: síndrome de Lennox-Gastaut e síndrome de Dravet. De acordo com os laudos médicos e demais documentos juntados ao processo, a parte autora não apresenta nenhuma das duas condições;
- Ainda que não fosse suficiente essa ausência de conhecimento sobre a eficácia, a segurança, especialmente em longo prazo, não foi comprovada. Essa questão é importante uma vez em que há evidência sobre o impacto negativo em longo prazo do consumo de derivados da Cannabis no sistema nervoso, especialmente por crianças e adolescentes [\(9.10\)](#). A questão está longe de ser fechada e ensaios clínicos randomizados e controlados com acompanhamento de longo prazo precisam ser feitos para termos a certeza do benefício e da segurança da intervenção na situação em questão;
- A parte autora já faz uso de canabidiol 2% e, a despeito disso, houve piora das crises epilêpticas; em outras palavras, não houve resposta ao fármaco. Assim, mesmo que houvesse evidência, essa situação configura falha terapêutica. A médica assistente afirma que essa piora clínica deveu-se à "perda de qualidade" do canabidiol produzido pela empresa Revivid Pure. Esse argumento não é sustentado por nenhum dado concreta, além da impressão da médica, e a hipótese de não resposta ao canabidiol é mais plausível do que a perda de qualidade do medicamento.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

1. [Schultz RJ. Rett syndrome: Genetics, clinical features, and diagnosis. In: Patterson MC, Dashe JF, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019.](#)
2. [Rebecca J Schultz, PhD, RN, CPNPDaniel G Glaze. Rett syndrome: Treatment and prognosis. In: UpToDate. UpToDate; 2019.](#)
3. [Wilfong A. Seizures and epilepsy in children: Refractory seizures and prognosis. In: Nordli DR, Dashe JF, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2020.](#)
4. [Wilfong A. Epilepsy syndromes in children. In: Nordli DR, Dashe JF, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2020.](#)
5. [SCTIE/MS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Epilepsia \[Internet\]. CONITEC. Ministério da Saúde; 2019 \[cited 2020 Jun 19\]. Available from: \[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf\)](#)
6. [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 Jul;175:133–50.](#)
7. [Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy \[Internet\]. Vol. 373, New England Journal of Medicine. 2015. p. 1048–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1407304>](#)
8. [Lattanzi S, Brigo F, Trinkka 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 Nov;78\(17\):1791–804.](#)
9. [Silins E, Horwood LJ, Patton GC, Fergusson DM, Olsson CA, Hutchinson DM, et al. Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. Lancet Psychiatry. 2014 Sep;1\(4\):286–93.](#)
10. [Hurd YL, Manzoni OJ, Pletnikov MV, Lee FS, Bhattacharyya S, Melis M. Cannabis and the Developing Brain: Insights into Its Long-Lasting Effects. J Neurosci. 2019 Oct 16;39\(42\):8250–8.](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

De acordo com o laudo médico, a parte autora apresenta alteração no gene CDKL5, o que provoca atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, com comprometimento do tônus, marcha e linguagem, bem como crises epiléticas desde o primeiro mês de vida, refratárias a múltiplos

tratamentos (já fez uso, pelo menos, dos seguintes medicamentos: lamotrigina, topiramato, vigabatrina, fenobarbital, clonazepam, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina e ácido valproico). Já está em uso regular de canabidiol 2% 4mL ao dia da empresa Revivid Pure. No entanto, a médica assistente afirma que os produtos dessa empresa perderam a qualidade e a paciente apresentou piora do controle das crises, necessitando trocar para o canabidiol produzido por uma indústria Uruguaia (evento 13, OUT2).

A descrição é compatível com a síndrome de Rett, que consiste em uma síndrome rara que afeta quase que exclusivamente mulheres. Não há tratamento específico e o manejo consiste no controle dos sintomas e condições associadas. A história natural de crianças com a síndrome de Rett típica é de um período inicial de desenvolvimento normal, seguido por uma regressão parcial ou completa, com acometimento motor e de linguagem. Segue-se um período de deterioração lenta, porém a maioria dos pacientes chega à idade adulta. As principais causas de morte são doenças respiratórias e complicações das crises convulsivas (1).

Crise epiléptica é um distúrbio da eletrogênese do tecido cerebral que resulta de descargas anormais e sincronizadas dos neurônios. A depender da localização dessas descargas, pode desencadear sintomas neurológicos focais, com ou sem perda da consciência, ou crises generalizadas, cuja principal manifestação é uma crise convulsiva tônico-clônica. Epilepsia é o diagnóstico que se estabelece quando o paciente apresenta uma predisposição a apresentar crises epiléticas de maneira espontânea. Uma das causas bem documentadas de epilepsia é a síndrome de Rett. O controle das crises epiléticas de pacientes com síndrome de Rett costuma responder ao uso de antiepiléticos convencionais em monoterapia, porém, cerca de 20% necessitam de associação de fármacos ou outras estratégias, como dieta cetogênica (2-4). De fato, a dieta cetogênica é recomendada como estratégia terapêutica para o controle de crises epiléticas na síndrome de Rett pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Epilepsia (5).