

Nota Técnica 793

Data de criação: 08/11/2019 15:00:57
Data de conclusão: 12/11/2019 10:23:34

Paciente

Idade:

4 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Porto Alegre/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

5a Vara Federal de Porto Alegre/RS

Diagnóstico

Diagnóstico:

Esclerose tuberosa e epilepsia refratária

CID:

Q85.1 - Esclerose tuberosa

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

Avaliação clínica e exame de ressonância magnética.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

canabidiol 6.000mg/60mL

Via de administração:

via oral

Posologia:

1mL via oral a cada 12 horas.

Uso contínuo?

Não informado

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 6.000mg/60mL

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Outros fármacos antiepilépticos e suas combinações, cirurgia e dieta cetogênica, de acordo com o Protocolo Clínica e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia.

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

Medicamentos descritos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

canabidiol 6.000mg/60mL

Laboratório:

Revivid

Marca Comercial:

Revivid Pure®

Apresentação:

6.000mg/60mL

Preço de Fábrica:

2.756,00

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-
Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

canabidiol 6.000mg/60mL

Dose Diária Recomendada:

2mL

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

Orçamento de uma importadora apresentado pela parte autora.

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

canabidiol 6.000mg/60mL

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(8). Nos últimos anos, estudos *in vitro* e *in vivo* vêm sugerindo um efeito antiepiléptico do CBD, por mecanismos de ação ainda não bem esclarecidos, possivelmente não relacionados com a interação com receptores canabinoides(9). Duas revisões sistemáticas sugerem benefício no controle de crises com o uso de CBD para pacientes com a síndrome de Lennox-Gastaut e síndrome de Dravet(10,11). A *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA aprovou a venda de um produto contendo CBD com a indicação para pacientes com epilepsia refratária nas duas condições previamente enunciadas.

Em relação ao produto pleiteado pela parte autora (Revivid Pure[®]), não há estudos em pacientes com ET. Em 2016, foi publicado o resultado de um estudo aberto, não controlado, para avaliar o efeito de um medicamento experimental que contém extrato purificado de CBD (12). Os critérios de inclusão foram diagnósticos de ET e epilepsia refratária em uso de antiepilépticos, dieta cetogênica e estimulação do nervo vago. O desfecho foi a frequência semanal de crises epiléticas 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 – 57,4) para 13,3 (IIQ 5,1 – 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.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora do controle das crises epiléticas.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Trata-se de um medicamento experimental, sem evidência robusta de eficácia para o tratamento da condição da parte autora e sem registro na ANVISA, não sendo possível assegurar sua segurança. O único estudo de eficácia encontrado é de muito baixa qualidade metodológica, o que não permite fazer qualquer recomendação a partir dele. Apesar disso, 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 do caso em questão. 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(5,6). A estimulação do nervo vago é outra alternativa que já foi avaliada pela CONITEC, que recomendou sua incorporação(7).

Há evidências científicas?

Não

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

Não

Referências bibliográficas:

1. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. Lancet [Internet]. 2008 Aug 23 [cited 2019 Oct 22];372(9639):657–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722871>
2. Randle SC. Tuberous sclerosis complex: A review. Pediatr Ann. 2017;46(4):e166–71.
3. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. Lancet Neurol [Internet]. 2015 Jul [cited 2019 Oct 22];14(7):733–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442215000691>
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 [Internet]. 2017 May [cited 2019 Oct 22];70(Pt A):245–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28457992>
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 [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Oct 22];22(5):738–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379817320573>
6. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. 2018.

7. CONITEC. Relatório de Recomendação no. 367 - Estimulação elétrica do nervo vago na terapia adjuvante de pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia. Ministério da Saúde; 2018.
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* [Internet]. 2017 Jul [cited 2019 Oct 22];175:133–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28232276>
9. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Sep 10 [cited 2019 Oct 22];373(11):1048–58. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1407304>
10. 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* [Internet]. 2018 Nov 3 [cited 2019 Oct 22];78(17):1791–804. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30390221>
11. 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* [Internet]. 2018 Oct 21 [cited 2019 Oct 22];32(10):905–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30132269>
12. Hess EJ, Moody KA, Geffrey AL, Pollack SF, Skirvin LA, Bruno PL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* [Internet]. 2016 Oct [cited 2019 Oct 22];57(10):1617–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27696387>

NATS/NAT-Jus Responsável:

TelessaudeRS/UFRGS

Instituição Responsável:

TelessaudeRS/UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

Justificativa para a prescrição

Paciente acompanha com a médica assistente desde aproximadamente um ano de vida. Apresenta os diagnósticos de Esclerose Tuberosa (ET), Epilepsia e Transtorno do Espectro Autista. Anexa laudo de ressonância magnética de crânio que demonstra múltiplas alterações sugestivas de ET. Evoluiu com crises epilépticas refratárias a diferentes classes e combinações de fármacos antiepilépticos. Já fez uso de ácido valproico, oxcarbazepina, fenobarbital, topiramato, levetiracetam, vigabatrina, benzodiazepínicos e corticoide. Atualmente faz uso de carbamazepina, vigabatrina, levetiracetam e everolimus.

A Esclerose Tuberosa (ET; OMIM #191100) é uma doença genética autossômica dominante causada por mutações nos genes *TSC1* ou *TSC2*, com prevalência estimada em crianças menores de 10 anos entre 1:12.000 a 1:14.000(1). A apresentação clínica é muito variada e inclui tumores em múltiplos órgãos, incluindo encéfalo, pele, coração, rins e pulmões. Quando acomete o sistema nervoso, as manifestações incluem epilepsia, dificuldade de aprendizado, transtornos comportamentais e autismo(2). 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 epiléticos que posteriormente evoluem para uma epilepsia refratária em mais de 75% dos casos(3). As crises epiléticas precoces estão associadas usualmente com formas mais graves de retardo mental(4).

A primeira linha de tratamento da epilepsia associada à ET é a vigabatrina e o tratamento hormonal com ACTH ou corticosteroides a segunda linha (3,5,6). Como a evolução da doença costuma ser para a refratariedade da epilepsia, a combinação de múltiplos fármacos antiepiléticos costuma ser utilizada, como topiramato, carbamazepina e oxcarbazepina, bem como o uso de inibidores do mTOR, como o everolimus(5). Outras estratégias terapêuticas descritas na literatura incluem cirurgia, dieta cetogênica e estimulação do nervo vago. Esta última apresenta inclusive um relatório de recomendação da CONITEC favorável a sua incorporação como terapia adjuvante de pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos sem indicação de cirurgia(7).

Custo

O único medicamento comercializado no Brasil que contém CBD é Mevatyl[®], que contém ainda uma quantidade significativa do canabinoide THC e é usado para o tratamento da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla. Para o produto pleiteado pela parte autora, CBD com zero concentração de THC, não existe base oficial de valor que seja possível estimar o custo, além do orçamento de importação juntado ao processo.

Conforme a prescrição da médica assistente e de acordo com o orçamento apresentado pela parte autora, o custo mensal do tratamento é R\$2.756,00 e o anual R\$33.072,00.