

Nota Técnica 27173

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

Paciente

Idade: 4 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Bento Gonçalves/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

Tecnologia 27173

CID: G40.4 - Outras epilepsias e síndromes epiléticas generalizadas

Diagnóstico: Q85.1 Esclerose tuberosa e 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

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

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)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Canabidiol

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou 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 [\(7\)](#).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

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: -

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 recaptação 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 avaliada

Conclusão

Tecnologia: Canabidiol

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: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_EletroestimulacaoNervoVago_Epilepsia.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_EletroestimulacaoNervoVago_Epilepsia.pdf\)](#)
- [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, Geffrey 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.](#)

NatJus 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 deveras 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).