

Nota Técnica 59353

Data de conclusão: 22/12/2021 20:14:17

Paciente

Idade: 13 anos

Sexo: Masculino

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: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 59353

CID: G40 - Epilepsia

Diagnóstico: Epilepsia

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: Estão disponíveis múltiplas alternativas. Entre elas, ácido valproico/valproato de sódio, carbamazepina, clobazam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, topiramato e vigabatrina para tratamento de 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 canabidiol (CBD) é um dos canabinoides mais abundantes presentes nas plantas do gênero cannabis. Atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2 e inibidor da recaptção e metabolismo da anandamida [\(6\)](#). No Brasil, existe apenas um produto que deriva da cannabis com registro ativo na ANVISA, o Mevatyl® (Canabidiol 25 mg + Tetraidrocannabinol 27 mg) [\(7\)](#). Trata-se, contudo, de uma apresentação diversa à pleiteada em processo. O produto pleiteado, especificamente o Canabidiol 200 mg/mL, possui apenas autorização sanitária da ANVISA permitindo sua comercialização, uma vez que os testes clínicos necessários para o registro definitivo ainda estão em andamento. 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 epiléticas na síndrome de Lennox-Gastaut e na epilepsia mioclônica da infância grave.

Uma revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de estimar a eficácia e a segurança do CBD 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 CBD (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). Ou seja, a condição clínica da parte autora não foi avaliada.

Estudo observacional (ou seja, de qualidade metodológica inferior aos incluídos na revisão descrita anteriormente) acompanhou 607 crianças e adultos com diagnóstico de epilepsia resistente ao tratamento (9). A dose média de CBD utilizada foi de 25 mg/kg/d. Após 96 semanas de seguimento, 24% dos participantes interrompeu o tratamento, predominantemente por ausência de eficácia (15%) e por eventos adversos (5%). Cerca de metade dos participantes apresentou redução de, pelo menos, metade das crises epiléticas ao longo do tempo. Em contrapartida, 88% dos participantes experimentaram algum evento adverso associado ao tratamento, como diarreia (29%), sonolência (22%) e convulsão (17%). Dentre eles, 33% apresentou evento adverso grave, como convulsão (9%), estado de mal epilético (7%), pneumonia (5%) e vômitos (3%).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Indeterminado dado que o produto não foi estudo para a condição clínica da parte autora

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

Conclusão

Tecnologia: Canabidiol

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Argumentos que sustentam a presente conclusão técnica:

- Existe evidência de possível benefício da associação do canabidiol ao esquema terapêutico em uso para o controle de crises epiléticas 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. Mesmo nessas condições, a CONITEC foi desfavorável à incorporação do produto pleiteado 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 (5). Ademais, em parecer, além da eficácia clínica duvidosa e dos eventos adversos, considerou-se resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados.
- 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.
- 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 que há evidência sobre o impacto negativo em longo prazo do consumo de derivados da cannabis no sistema nervoso, especialmente por crianças e adolescentes (10,11).

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:**
1. Carlos A Bacino. Microdeletion syndromes (chromosomes 1 to 11) [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/microdeletion-syndrome-s-chromosomes-1-to-11?search=1p36%20deletion%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
 2. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia [Internet]. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf
 3. Fernandes J, Schmidt M, Monte T, Tozzi S, Sander J. Prevalence of epilepsy: the Porto Alegre study. Epilepsia. 1992;33(Suppl 3):132.
 4. Steven C Schachter. Overview of the management of epilepsy in adults [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 10 de janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=epilepsy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
 5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Canabidiol 200 mg/mL para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos: relatório parcial. [Internet]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Sociedade/20210222_ReSoc246_CBD_epilepsia.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;175:133–50.
 7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Mevatyl® (canabidiol + tetraidrocannabinol) 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
 8. Lattanzi S, Brigo F, Trinko 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;78(17):1791–804.
 9. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. Epilepsia. 2018;59(8):1540–8.
 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;39(42):8250–8.
 11. 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;1(4):286–93.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFGRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, LAUDO9, Página 1), a parte autora, com dez anos de idade, possui diagnóstico de Síndrome Genética 1p36. Por esse motivo, apresenta epilepsia. Apresenta também diagnóstico de autismo com comportamento agressivo. Realizou tratamento prévio com divalproato, topiramato, carbamazepina, clobazam,

clonazepam, metilfenidato, atensina, amitriptilina, imipramina, fluoxetina, fluvoxamina, olanzapina, clozapina, risperidona e lurasidona. Encontra-se, atualmente, em uso de aripiprazol 10 mg/dia, lamotrigina 25 mg/dia e quetiapina 50 mg/dia. Nesse contexto, pleiteia-se o produto canabidiol e os fármacos lamotrigina e quetiapina. Em contato com a prescritora, esclareceu-se que a lamotrigina e o canabidiol foram prescritos com a finalidade principal de tratamento de epilepsia. Essa nota técnica será acerca do medicamento canabidiol.

A Síndrome de Deleção do 1p36, ou Monossomia 1p36, é uma doença genética causada pela deleção de parte da ponta distal do braço curto do cromossomo 1 (1). Caracteriza-se por deficiência intelectual moderada a grave associada a distúrbios craniofaciais (como cabeça anormalmente pequena, olhos fundos, sobrancelhas retas e finas, nariz achatado e queixo pontudo). Em acréscimo, pode ocorrer doenças congênitas cardíacas, renais, oftalmológicas, auditivas, esqueléticas, entre outras. Cerca de metade dos pacientes apresentará epilepsia, como ocorrido com o caso em tela.

A epilepsia caracteriza-se por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epiléticas (2). A crise epilética, por sua vez, consiste na ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. As crises epiléticas podem ser classificadas em focais e em generalizadas. Enquanto que as crises epiléticas focais começam em área localizada do cérebro, gerando manifestações clínicas 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 tônico-clônicas) ou não motoras (por exemplo, crises de ausência) com perda de consciência. Em Porto Alegre, estimou-se que epilepsia acometa 16,5 indivíduos para cada 1.000 habitantes (3).

O objetivo do tratamento de pacientes com epilepsia é reduzir o número de crises epiléticas, evitar os efeitos colaterais do tratamento e manter ou restaurar a qualidade de vida do paciente (2,4). Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde recomenda-se carbamazepina, fenitoína e ácido valproico como primeira linha de tratamento (2). Aproximadamente metade dos pacientes não terão suas crises epiléticas controladas pelo primeiro fármaco utilizado (4). Se constatada ineficácia após período de avaliação de resposta ao tratamento de, pelo menos, três meses em dose máxima tolerada, sugere-se substituição gradual por outro medicamento de primeira linha. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos antiepiléticos. Destaca-se também a existência de tratamentos não-farmacológicos reservados a casos de refratários a tratamentos farmacológicos, como a cirurgia da epilepsia e a estimulação do nervo vago. Canabidiol não aparece em diretriz nacional e internacional como alternativa terapêutica embasada em evidências (2,4).