

Nota Técnica 793

Data de conclusão: 12/11/2019 10:23:34

Paciente

Idade: 8 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: -

Vara/Serventia: 5a Vara Federal de Porto Alegre/RS

Tecnologia 793

CID: Q85.1 - Esclerose tuberosa

Diagnóstico: Esclerose tuberosa e epilepsia refratária

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Avaliação clínica e exame de ressonância magnética.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

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)

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 6.000mg/60mL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Outros fármacos antiepilépticos e suas combinações, cirurgia e dieta cetogênica, de acordo com o Protocolo Clínica e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

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 recaptação e metabolismo da anandamida(8). Nos últimos anos, estudos *in vitro* e *in vivo* vêm sugerindo um efeito antiepilético 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 antiepiléticos, 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 avaliada

Conclusão

Tecnologia: canabidiol 6.000mg/60mL

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>

NatJus 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 epilépticos que posteriormente evoluem para uma epilepsia refratária em mais de 75% dos casos(3). As crises epilépticas 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 antiepilépticos 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.