Nota Técnica 97617

Data de conclusão: 27/09/2022 19:52:23

Paciente

Idade: 8 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Cruz do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santa Cruz do Sul

Tecnologia 97617

CID: G40.5 - Síndromes epilépticas especiais

Diagnóstico: G40.5

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: Canabidiol

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Canabidiol

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para tratamento de epilepsia, há múltiplos fármacos disponíveis pelo SUS (por exemplo, ácido valproico/valproato de sódio, carbamazepina, clobazam, etossuximida, fenitóina, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, topiramato e vigabatrina), bem como cirurgia da epilepsia (1). Não consta em laudo médico informações acerca da dose utilizada, do tempo de uso em dose otimizada e do motivo da interrupção de forma a caracterizar refratariedade.

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 CBD é um dos canabinoides mais abundantes presentes nas plantas do gênero cannabis. Atua como antagonista dos receptores CB1 e CB2 e inibidor da recaptação e metabolismo da anandamida (5). 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.

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 (6). 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).

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 (7). 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%).

O produto pleiteado é registrado na ANVISA sob a categoria "Produto da cannabis", não estando sujeito à regulação de preços, conforme Lei nº 10.742/2003. Não existe, portanto, base oficial de valor que seja possível estimar o custo. Em consulta ao Banco de Preços em Saúde foram recuperadas compras federais do produto comercializado pela Prati-Donaduzzi entre os anos de 2020 e 2021. A média ponderada do preço de um frasco de 30 ml de canabidiol 200 mg/mL foi de R\$ 1.797,00. Considerando a posologia prescrita, foi elaborada a tabela acima.

A CONITEC realizou análise de custo-efetividade considerando uma coorte hipotética de crianças e adolescentes com síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet com epilepsia refratária (4). Constatou-se que o uso de CBD como terapia adjuvante resulta em uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) por crise evitada e QALY ganho de, respectivamente, R\$ 1,6 mil e R\$ 3,6 milhões. Pontuou-se em relatório que os valores seriam ainda maiores se considerado que "o benefício clínico não é confirmado tanto para crises evitadas, quanto para QALY ganho".

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: até o momento, indeterminado para a condição em tela

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

Conclusão

Tecnologia: Canabidiol

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência de possível benefício do uso do canabidiol 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. Ademais, em parecer, além da eficácia clínica inconclusiva e dos eventos adversos, considerou-se resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados.

Por fim, apesar de existir um produto com autorização sanitária junto à ANVISA que cumpre com as especificações de concentração conforme prescrição, o próprio fabricante afirma, em bula, não haver estudos clínicos completos que comprovem a eficácia e segurança do item, além de incertezas quanto à sua segurança à longo prazo quando utilizado como tratamento médico.

Há evidências científicas? Sim

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

- Referências bibliográficas:** [1. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf](#)
- [2. Fernandes J, Schmidt M, Monte T, Tozzi S, Sander J. Prevalence of epilepsy: the Porto Alegre study. *Epilepsia*. 1992;33\(Suppl 3\):132.](#)
- [3. Steven C Schachter. Overview of the management of epilepsy in adults . UpToDate. 2020. 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](#)
- [4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos. Maio de 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_621_Canabidiol_EpilepsiaRefrataria.pdf](#)
- [5. 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.](#)
- [6. 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*. 2018;78\(17\):1791–804.](#)
- [7. 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.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudos médicos (Evento 1, INIC1, Página 24 e Evento 25, LAUDO3, Página 1), a parte autora, com 6 anos de idade, possui diagnóstico de epilepsia refratária. Sem maiores especificações, relata-se que fez uso de “todas as alternativas disponíveis no SUS”. Atualmente, está em tratamento medicamentoso com oxcarbazepina 15 mL de manhã e 22 mL de noite, fenobarbital 4% 75 gotas à noite e canabidiol 1,2 mL pela manhã e 1,2 mL de noite. Apresentou resposta satisfatória ao tratamento pleiteado.

A epilepsia caracteriza-se por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epilépticas (1). A crise epiléptica, por sua vez, consiste na ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. As crises epilépticas podem ser classificadas em focais e em generalizadas. Enquanto as crises epilépticas 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 (2).

O objetivo do tratamento de pacientes com epilepsia é reduzir o número de crises epilépticas, evitar os efeitos colaterais do tratamento e manter ou restaurar a qualidade de vida do paciente (1,3). Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde recomenda-se carbamazepina, fenitoína e ácido valproico como primeira linha de tratamento. Aproximadamente metade dos pacientes não terão suas crises epilépticas controladas pelo

primeiro fármaco utilizado. 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 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.