



NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS

NOTA TÉCNICA

CANABIDIOL / EPILEPSIA RESISTENTE/REFRATÁRIA

PROCESSO: 1063587-27.2022.4.01.3400

Vara/ Serventia: 3ª Vara Federal Cível da SJDF

1. PACIENTE:

1.1. Nome:

M.A.A.

1.2. Data de nascimento:

27/11/1981 – 40 anos

1.3. Sexo:

Feminino

1.4. Diagnóstico:

Epilepsia de difícil controle (G40.8 e G43.8).

1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados:

Exames descritos em relatório médico (ID 1332967791 - Pág. 38) anexado aos autos:

Ressonância Magnética de crânio (27/06/2017): Assimetria de hipocampo com leve redução na altura do hipocampo esquerdo, achado pode corresponder a esclerose hipocampo. Material hipertenso em T2 preenchendo a mastoídeo (até o momento sem acesso cirúrgico).

Cintilografia de perfusão cerebral (27/03/2015): Perfusão cerebral superficial, heterogênea discreta hipoperfusão, sobretudo em regiões temporais.

1.6. Resumo da história clínica:

Segundo relatórios médicos exarados pelo médicos Iran da Costa Bessa, CRM/DF 332, e Tiago Damaceno, CRM/DF 19.551, em 11/08/2021 e 11/04/2022, respectivamente, trata-se de paciente de 40 anos portadora de epilepsia de difícil controle, com crises convulsivas desde os 9 anos, com relato de não ter realizado tratamento durante a infância. Aos 24 anos, apresentou novamente quadro de epilepsia, além de enxaquecas frequentes. Encontra-se em uso de Keppra (levetiracetam) 1000mg 3 vezes ao dia e Hempflex full 3000mg, 5ml 2 vezes ao dia, a base de canabidiol.

Apresenta relato de até 8 crises convulsivas por semana, do tipo generalizada; foi referido que passou por vários esquemas terapêuticos como ácido valpróico, topiramato, carbamazepina, hidantal e gabapentina. Apresentou efeito colateral grave, porém não descrito em relatório médico,

com carbamazepina e foi refratária às demais medicações. Alérgica a dipirona e diazepam.

Médicos assistentes informam que paciente apresentou melhora parcial dos sintomas com redução das crises convulsivas. Diante do quadro, prescrevem tratamento à base de canabidiol para melhora dos sintomas e da qualidade de vida.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Tipo da Tecnologia:

“Produto à base de cannabis”, segundo critério da ANVISA

2.2. Princípio Ativo:

Canabidiol

2.3. Via de administração:

Via oral

2.4. Posologia

Foi prescrito (ID 1332967791 - Págs. 30 e 31) Hempflex Full 3000mg, 5ml 2 vezes ao dia – 5 frascos ao mês, por tempo indeterminado.

2.5. Registro na ANVISA?

Sim, na espécie de autorização sanitária

2.6. Situação do registro:

Excepcional.

2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Não se pode afirmar, pois a autorização para comercialização concedida pela Anvisa não apresenta indicação específica; como dito anteriormente, trata-se de autorização sanitária.

2.8. Oncológico?

Não.

2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante? (sim/não/não sabe/não informado)

Não. O SUS disponibiliza no momento de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Epilepsia que não consta o canabidiol, porém, entidades federativas, como a Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, disponibilizam a medicação atendendo o Protocolo Clínico "Atendimento ao paciente com Epilepsia", no qual estabelece os regulamentos para aquisição de produtos derivados do canabidiol.

2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS?

Depende da unidade da federação. A apresentação citada no relatório médico não consta nas especificações da lista do Protocolo Clínico "Atendimento ao paciente com Epilepsia".

2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Pelo Ministério da Saúde, conforme o PCDT, são fornecidos: Carbamazepina, Clobazam, Nitrazepam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, ácido valpróico, gabapentina, topiramato, lamotrigina,

vigabatrina, oxcarbazepina, lacosamida, levetiracetam, cirurgia e dieta cetogênica.

Com o advento da Lei nº. 5.625/2016, norma referente ao Programa de Prevenção à Epilepsia e Assistência Integral às Pessoas com Epilepsia no Distrito Federal, foi incluído no Protocolo Clínico "Atendimento ao paciente com Epilepsia" o fornecimento do Canabidiol, sendo este produto exclusivamente destinado para tratamento de Epilepsia. Isto posto, o produto Canabidiol é padronizado na SES/DF, sendo dispensado pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica Asa Sul: estação do metrô da 102-Sul; Ceilândia: EQNM 18/20, bloco A e C, Área Especial na Praça do Cidadão e Gama: Praça 01, sh, Setor Leste). Para o fornecimento dos medicamentos neste serviço, os pacientes devem estar enquadrados nos critérios estabelecidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, ou pelos protocolos clínicos da SES DF. Os protocolos clínicos são documentos oficiais com embasamento técnico-científico que estabelecem para cada condição clínica como deve ser realizados o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento dos pacientes, incluindo orientações sobre medicamentos, exames e outras terapias.

2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar:

Não se trata de medicamento. Existem produtos de outras marcas contendo a mesma substância.

2.13. Custo da tecnologia (DF - ICMS17%):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	Preço vendido ao consumidor
Canabidiol (THC menor que 0,3%)	GreenCare	Hempflex CBD	50mg/ml com dosador oral 60ml	RS 1.178.00

Custo anual do tratamento:

Tendo em vista tratar-se de produto importado, existem custos extras. Nos autos, consta que teria, por exemplo, a taxa de importação de R\$189,00 no orçamento. É referido que em caso de mais de 6 unidades, não haveria cobrança do frete. Mensalmente, o custo somente com o produto seria de R\$5.890,00, e anualmente, R\$70.680,00. Portanto, sem considerar os demais custos ou taxas.

2.14. Fonte de custo da tecnologia:

Informações colhidas dos autos.

3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA:

3.1. Sobre Epilepsia

A epilepsia é uma doença cerebral crônica, caracterizada por convulsões recorrentes. Essas convulsões são episódios curtos de movimentos involuntários que podem afetar uma parte do organismo (convulsões parciais) ou todo o organismo (convulsões generalizadas) e às vezes acompanham a perda de consciência e do controle do esfíncter. Os episódios de convulsão ocorrem devido às descargas elétricas excessivas de

aglomerados neurocelulares, que podem ocorrer em diferentes partes do cérebro, podendo variar de episódios muito breves de ausência ou contrações musculares para convulsões prolongadas e severas, bem como de frequência. Indivíduos epiléticos tendem a ter mais problemas físicos (como fraturas e contusões de trauma relacionado com convulsões) e maiores taxas de transtornos psicossociais, incluindo ansiedade e depressão, além de maior risco de morte prematura.

As causas da patologia podem estar relacionadas com acidente vascular encefálico, traumas na região da cabeça, abuso de álcool, doenças neurodegenerativas, distúrbios neurocutâneos, encefalopatias, tumores cerebrais, infecções, anormalidades cromossômicas, distúrbios metabólicos hereditários e resposta autoimune. Pacientes com epilepsia podem apresentar comorbidades associadas, incluindo: problemas cardiovasculares e gastrointestinais, doenças pulmonares crônicas, fraturas e diabetes.

A epilepsia resistente ao tratamento ou refratária é definida pela *International League Against Epilepsy* (ILAE) como falha de resposta a dois anticonvulsivantes tolerados e apropriadamente usados (seja como monoterapia ou em combinação) para alcançar remissão de crises de modo sustentado.

A epilepsia pode ser identificada por sinais clínicos, que deverão ser analisados com o histórico familiar. A partir das suposições, o especialista sugere a realização de exames físicos como a tomografia axial computadorizada e a ressonância magnética, para saber qual é a área do cérebro e quais alterações estruturais são comprometidas, e a eletroencefalografia (EEG).

3.2. Sobre o tratamento geral da epilepsia

O tratamento farmacológico junto com a educação em saúde são as bases para o tratamento integral à pessoa com epilepsia.

O tratamento com as medicações antiepiléticas carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e valproato em monoterapia e em dose adequada pode controlar as crises epiléticas em 50% dos casos. Um incremento no controle das crises de aproximadamente 20% pode ser obtido com duoterapia usando drogas de primeira geração ou com associação de drogas de segunda geração - topiramato, lamotrigina, gabapentina, clobazam ou clonazepam.

A chance de controlar as crises após o uso de dois antiepiléticos adequadamente escolhidos, tolerados e utilizados (em mono ou politerapia) é de 10%. Estas pessoas devem ser avaliadas quanto a outras terapias não farmacológicas e cirúrgicas.

Quanto aos tratamentos não medicamentosos, há o tratamento cirúrgico. A literatura tem evidências de que a estimulação de nervo vago é uma alternativa terapêutica para populações adultas e pediátricas com epilepsia refratária a tratamento medicamentoso e cirúrgico. As indicações para uso do estimulador de nervo vago seguem as orientações, que incluem:

- Pacientes que falharam no controle de crises mesmo após uso de duas drogas (primeira, segunda e terceira geração) em doses apropriadas e adequadamente selecionadas.
- Pacientes em que o tratamento cirúrgico foi contraindicado, após avaliação em centros terciários.

- Pacientes com status epilepticus superrefratário.

Pacientes serão avaliados pelo Centro de Referência em Epilepsia a fim de ratificar e dar seguimento a indicação do uso de estimulador de nervo vago.

3.3. Sobre o Canabidiol

A *Cannabis sativa* é uma herbácea da família das Canabiáceas (Cannabaceae) amplamente cultivada em muitas partes do mundo. A planta contém centenas de produtos químicos produzidos pelo seu metabolismo secundário, alguns deles com propriedades promissoras no tratamento de doenças, dentre os quais os mais conhecidos são os canabinoides. Há mais de 90 tipos de canabinoides, incluindo o THC (Tetrahydrocannabinol), o primeiro componente da Cannabis sativa a ser descoberto e estudado, bem conhecido pelos seus efeitos psicoativos, e o Canabidiol (CBD), que hoje é o canabinoide mais estudado para fins terapêuticos. As propriedades do CBD motivaram diversos estudos sobre os seus potenciais efeitos no tratamento de sintomas como dor, ansiedade e náusea, assim como no tratamento de doenças como Epilepsia, Depressão, Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer e Esclerose Múltipla.

O canabidiol e o delta-9-tetrahydrocannabinol são as substâncias mais conhecidas derivadas da Cannabis sativa, sendo a primeira bastante estudada há alguns anos, especialmente com relação aos efeitos terapêuticos para casos de epilepsia e outras doenças neurológicas. Diferente do principal canabinoide psicoativo na maconha, o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), o canabidiol não produz euforia nem intoxicação.

Canabinoides têm seu efeito principalmente ao interagir com receptores específicos nas células do cérebro e do corpo: o receptor CB1, encontrado principalmente nos neurônios e células gliais em várias partes do cérebro, e o receptor CB2, encontrado principalmente no sistema imune. Os efeitos eufóricos do THC são causados pela sua ativação dos receptores CB1. O CBD tem uma afinidade muito baixa por esses receptores (100 vezes menos que o THC) e quando se liga a ele produz pouco ou nenhum efeito. Há evidência crescente que o canabidiol age em outros sistemas de sinalização cerebral, e que isso pode ser importante para seus efeitos terapêuticos.

Inúmeros estudos durante as últimas duas décadas relataram que o canabidiol tem atividade anticonvulsivante, reduzindo a severidade de convulsões em modelos animais. Além disso, houve vários estudos de caso e relatos anedóticos sugerindo que o canabidiol pode ser efetivo no tratamento de crianças com epilepsia resistente a medicamentos.

Considerando a resolução do Conselho Federal de Medicina nº2113/2014, que regulamentou o uso compassivo do canabidiol como terapêutica médica no tratamento da epilepsia, o Canabidiol poderá ser disponibilizado para crianças, adolescentes e adultos com epilepsias catastróficas, não controladas por medicações de primeira, segunda e terceira geração e sem indicação cirúrgica, mediante relatório médico detalhado. Tal relatório deve conter histórico do paciente (descrição do tipo de crise, da síndrome epiléptica, exames complementares – EEG e RM, histórico e doses de medicamentos antiepilépticos usados previamente, contexto atual de frequência de crises e impacto familiar) que será avaliado conforme critérios estabelecidos na resolução do CFM (estabelecidos neste protocolo). O uso da medicação será liberado após emissão de parecer pelo

Centro de Referência em Epilepsia da SES-DF e aprovação deste protocolo. A dispensação do medicamento será dada conforme fluxo da Diretoria de Assistência Farmacêutica.

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. 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. As publicações de Devinsky (2018) e Thiele (2019) apresentaram os resultados para pacientes com SD (n=264) e SLG (n=366), respectivamente. Durante o estudo de extensão, todos os pacientes passaram a receber canabidiol na concentração de 100 mg/mL, com via de administração oral, na dose máxima de 30mg/kg/dia, divididos em duas doses diárias, adicionado à terapia antiepiléptica.

Em relação aos desfechos de segurança, oito estudos relataram a ocorrência de 22 óbitos entre os 1.487 pacientes que receberam canabidiol por até 3 anos de acompanhamento. A frequência de eventos adversos foi superior no grupo que recebeu canabidiol comparada à frequência observada no grupo placebo dos estudos clínicos randomizados (ECR), com acompanhamento por 14 semanas. Lattanzi (2018) apontou que, em conjunto, pacientes que receberam canabidiol tiveram 22% mais eventos adversos que pacientes que receberam placebo (RR 1,22; IC 95% 1,11 a 1,33; $p < 0,001$; $I^2 = 11,5\%$). Nos estudos observacionais, a frequência de pacientes que recebeu canabidiol e apresentaram eventos adversos ficou entre 79% e 98%. Apenas o estudo de Neubauer e colaboradores (2018) relataram que apenas 8% dos pacientes acompanhados por 24

semanas relataram a ocorrência de eventos adversos. Os eventos adversos mais comuns reportados nos ECR, que apresentaram frequência maior no grupo canabidiol do que no grupo placebo, foram: sonolência, diminuição do apetite, diarreia e aumento de aminotransferases. Nos estudos observacionais, além desses eventos adversos, reportaram-se como mais frequentes: pirexia, convulsão, vômitos, infecção do trato respiratório superior, estado de mal epilético e fadiga.

Vários produtos à base de cannabis foram propostos para o tratamento da dor, incluindo a dor neuropática. Estes produtos incluem a erva cannabis inalada e vários sprays ou comprimidos contendo ingredientes ativos da cannabis obtidos a partir da planta ou produzidos em laboratórios (sinteticamente). Numa metanálise de estudos que testaram produtos de cannabis para tratar adultos com dor neuropática crônica, foram encontrados 16 estudos que envolveram um total de 1750 pessoas. Os estudos duraram de 2 até 26 semanas e compararam diferentes medicamentos à base de cannabis. Dez estudos compararam um spray aplicado dentro da boca, que continha uma combinação de tetrahydrocannabinol (THC) derivado da planta (o principal constituinte psicoativo da cannabis) mais canabidiol (CBD) (um ingrediente anti-inflamatório da cannabis) versus um preparado idêntico sem efeito (placebo). Dois estudos compararam a erva cannabis inalada versus um placebo, e dois estudos compararam o THC derivado da planta cannabis versus um placebo. Um estudo comparou um canabinoide produzido artificialmente que simula os efeitos do THC (nabilona) versus um placebo. Um estudo comparou a nabilona versus um analgésico (dihidrocodeína). Todos os medicamentos à base de cannabis agrupados em conjunto foram melhores do que o placebo para reduzir a intensidade da dor, problemas de

sono e estresse psicológico (evidência de qualidade muito baixa a moderada). Não houve diferença entre todos os medicamentos à base de cannabis agrupados versus o placebo na melhora da qualidade de vida relacionada com a saúde, no abandono dos medicamentos por falta de efeito, e na frequência de efeitos colaterais graves (evidência de baixa qualidade). Os efeitos adversos principais foram sonolência, tontura, e queixas mentais (como confusão) com o uso de todos os medicamentos à base de cannabis agrupados do que com o uso do placebo (evidência de baixa qualidade). Existe evidência de qualidade moderada que mais pessoas abandonam o tratamento devido a efeitos colaterais nos grupos que usaram medicamentos à base de cannabis do que nos grupos que usaram placebo. Os possíveis benefícios dos medicamentos à base de cannabis (erva cannabis, THC derivado da planta ou sintético, spray oral de THC/CBD) para o tratamento da dor neuropática crônica podem ser superados pelos seus potenciais danos.

Uma revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de estimar a eficácia e a segurança de medicamentos à base de cannabis em comparação com placebo ou medicamentos convencionais para tratamento da dor neuropática crônica. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, comparando tratamento de cannabis medicinal (medicamentos derivados de plantas e sintéticos à base de cannabis) contra placebo ou outros tratamentos para dor neuropática crônica em adultos, com uma duração de tratamento de pelo menos duas semanas e pelo menos 10 participantes por grupo de tratamento. De um total de 1881 estudos, apenas 16 apresentaram os critérios de inclusão e foram utilizados para a análise de eficácia e de segurança. O percentual de pacientes que relataram alívio da dor de 50% ou mais foi maior nos pacientes em

tratamento com medicamentos à base de cannabis (20,9% vs. 17,3%; diferença de risco de 0,05; intervalo de confiança de 95% entre 0,00 a 0,09 e $P=0,04$; $I^2=29\%$), ao mesmo tempo mais participantes saíram dos estudos devido a eventos adversos com medicamentos à base de cannabis do que com placebo ou medicamentos convencionais para tratamento da dor (10% vs. 5%; diferença de risco de 0,04; intervalo de confiança de 95% entre 0,02 a 0,07; $P=0,0009$; $I^2=25\%$). Não houve diferença entre os grupos na melhora da qualidade de vida relacionada com a saúde, no abandono dos medicamentos por falta de efeito, e na frequência de efeitos adversos graves. Alguns efeitos adversos, particularmente sonolência, sedação, confusão e psicose, podem limitar a utilidade clínica dos medicamentos à base de cannabis. Cabe ressaltar, que os estudos incluídos foram de baixa qualidade metodológica e também não foram usadas escalas validadas para avaliação da dor, o que exige cuidado na interpretação dos resultados.

Em outra revisão sistemática, foram incluídos 79 estudos e 6462 pacientes foram randomizados para o uso de canabinoides ou placebo para tratamento da dor crônica, não mostrando diferença significativa na redução da dor entre os grupos (37% vs. 31%; odds ratio 1,41; intervalo de confiança de 95% entre 0,99 e 2,00 e $P=0,64$; $I^2=47$). Entretanto, os pacientes tratados com canabinoides apresentaram risco aumentado para eventos adversos graves a curto prazo.

4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA:

Nas epilepsias refratárias, o tratamento tem como objetivo a redução das crises epiléticas totais ou até mesmo, de forma ideal, a sua remissão.

Existe bastante controvérsia quanto aos vários aspectos na terapêutica, como a melhor dose, duração do tratamento e objetividade no efeito, os quais permanecem incertos. Os estudos mostraram que eventos adversos foram raros, mostrando segurança no uso, porém ainda sem conclusão quanto aos efeitos a longo prazo.

5. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE:

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) avaliou o uso do Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos. O Plenário da Conitec observou que especialmente as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut apresentam-se como encefalopatias progressivas extremamente debilitantes, que cursam com dezenas de crises diárias e comprometimento motor e cognitivo, tratamento com a combinação de múltiplos anticonvulsivantes, e ausência de possibilidade de melhora espontânea. Observou-se também as opções terapêuticas disponíveis para esse perfil de pacientes no SUS resultam da combinação de diversos anticonvulsivantes, sem o atingimento do controle das crises epilépticas e que há crescente utilização de produtos de cannabis, por meio de importação ou uso de óleos artesanais, autorizados via judicialização. Observou-se, por outro lado, que a melhor evidência disponível sobre o uso do canabidiol em crianças e adolescentes com epilepsia refratária aos medicamentos antiepilépticos incluiu poucos pacientes e apresentou benefício clínico questionável e aumento importante de eventos adversos e descontinuação do tratamento, com resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados. Ressaltou-se que a avaliação econômica

apontou possibilidade importante de que o efeito do canabidiol não seja superior ao comparador.

Na Recomendação final da Conitec, em sua 97ª Reunião Ordinária, no dia 06 de maio de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do canabidiol para crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos no SUS, sem prejuízo a novas solicitações de incorporação futuras. Os membros da Conitec consideraram que não há evidências suficientes para justificar a incorporação de um produto de cannabis específico, considerando: a) grande variabilidade de apresentação dos produtos de cannabis; b) não comprovação de intercambialidade ou equivalência entre os produtos disponíveis e os que foram utilizados nos estudos clínicos; c) incertezas quanto a eficácia e magnitude do efeito dos produtos de cannabis para a indicação proposta; d) incertezas quanto a custo-efetividade e impacto orçamentário, com potencial de expansão da utilização para indicações além da população-alvo avaliada; e) relato de representante de pacientes com a condição clínica específica, indicando coerência com os eventos adversos identificados na literatura científica.

6. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS INTERNACIONAIS PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE:

O uso de canabidiol para epilepsia refratária foi avaliado pelas agências de ATS da Inglaterra (*National Institute for Health and Care Excellence - NICE*), Escócia (*Scottish Medicines Consortium - SMC*) e Argentina (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica – ANMAT*). Após aprovação sanitária do medicamento Epidiolex® no Reino Unido, NICE e SMC recomendaram favoravelmente a sua utilização exclusivamente para

as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut. A avaliação conduzida pela ANMAT considerou apenas evidências clínicas de eficácia e segurança, concluindo por uma recomendação forte a favor da utilização de produtos purificados de canabidiol para síndrome de Dravet.

7. RESPOSTA AOS QUESITOS DO JUÍZO:

Solicitadas informações junto ao NATJUS/DF acerca da indicação do medicamento HEMPFLEX 3.000 (Laboratório GreenCare – Miami-EUA), que é pleiteado pela parte autora para o tratamento da doença que lhe acomete - outras epilepsias (CID: G40.8) e outras formas de enxaqueca (CID: G43.8), conforme relatórios médicos acostados (ID 1332967791). Na oportunidade, constar do pedido os seguintes questionamentos:

7. 1. Considerando as condições descritas nos relatórios acostados aos autos, a parte autora mostra-se elegível para tratamento com o medicamento pleiteado?

Sim, a requerente é portadora de epilepsia e apresenta resposta inadequada e insuficiente aos medicamentos antiepiléticos disponíveis no SUS, conforme relatado nos relatórios médicos acostados aos autos; desta forma, enquadra-se no diagnóstico de epilepsia de difícil controle, sendo, portanto, elegível para o uso da medicação.

7.2. Há medicamento aprovado pela ANVISA e oferecido pelo SUS que pode ser substituto terapêutico para a parte autora, considerando o quadro clínico descrito nos relatórios médicos acostados aos autos (ID 1332967791)?

Existem diversas medicações antiepiléticas disponibilizadas no SUS e recomendadas pelo PCDT para epilepsia (2018): valproato de sódio, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, primidona, topiramato e vigabatrina. Segundo os relatórios médicos, a paciente apresentou refratariedade e/ou efeitos adversos com a maioria das medicações disponíveis. Entretanto, medicações como lamotrigina e levetiracetam não foram mencionadas nos relatórios.

Outra alternativa ao tratamento de epilepsia refratária disponível no SUS é o tratamento cirúrgico, ao qual não há menção de contraindicação nos relatórios. **Desta forma, ainda existem outras opções terapêuticas no SUS para a condição clínica da paciente.**

Outra alternativa para substituição é o próprio canabidiol disponível em outras apresentações. Em algumas unidades da federação, como no Distrito Federal, atendendo o Protocolo Clínico "Atendimento ao paciente com Epilepsia", o qual estabelece os regulamentos para aquisição de produtos derivados do canabidiol de forma gratuita pelo SUS, existe a recomendação de medicamentos à base de canabidiol como opção terapêutica em casos de epilepsia refratária, mas de marca e apresentação diferente da solicitada em demanda.

7.3. É possível que seja estabelecido um comparativo (custo x efetividade), entre o medicamento indicado no item anterior e o medicamento pleiteado HEMPFLEX 3.000 (Laboratório GreenCare – Miami-EUA)?

Não existem estudos comparativos de custo-efetividade envolvendo tal medicamento.

7.4. Quais os riscos caso a parte autora não utilize o medicamento requerido HEMPFLEX 3.000 (Laboratório GreenCare – Miami-EUA)?

Não se pode afirmar que existe risco para a paciente caso não se utilize a medicação requerida. O tratamento da epilepsia de difícil controle envolve diversos medicamentos utilizados conjuntamente. A não utilização do produto fará com que a equipe médica assistente otimize o tratamento, ou com associações com outros fármacos ou com mudanças de doses das medicações já prescritas. A autora deverá ser acompanhada por equipe de neurologia especializada em epilepsia de difícil controle para avaliar, caso preencha critérios, o tratamento cirúrgico.

Além disso, conforme relatórios médicos, mesmo com o uso do medicamento pleiteado, a autora não apresentou remissão das crises convulsivas, apesar da diminuição dos eventos. O papel de tal fármaco, dentro do arsenal terapêutico global da epilepsia, ainda precisa de evidências científicas mais robustas para mostrar objetividade dos seus efeitos.

7.5 Apresente outros elementos que considere importantes para a análise do caso.

O caso em questão envolve uma paciente com epilepsia de difícil controle com relato de uso prévio de inúmeras medicações anticonvulsivantes usuais, como ácido valpróico, carbamazepina, topiramato, hidantal. De acordo com as diretrizes de tratamento da epilepsia, uma parte dos

pacientes é resistente/refratária às medicações habituais e apresenta necessidade de combinação terapêutica para obter efeito desejado, assim como usar medicamentos de outras classes, como lamotrigina, não citada no relatório médico.

O produto derivado de cannabis, nas epilepsias refratárias, é recomendado com o objetivo de reduzir a frequência das crises convulsivas e idealmente alcançar a remissão da doença. Existem controvérsias quanto aos vários aspectos na terapêutica: a prescrição da melhor dose, a duração do tratamento e a objetividade no efeito, os quais ainda permanecem incertos. Os eventos adversos observados em estudos foram raros, o que mostra segurança no uso desta medicação, entretanto, ainda se mantêm incertos os efeitos a longo prazo.

O uso da cannabis pela paciente em questão é descrito pelo CFM como “compassivo”, uma vez que se caracteriza pelo seu uso devido ao insucesso terapêutico com outros medicamentos padronizados em quadro epilético conhecido como resistente/refratário. Cabe ressaltar que o uso do canabidiol para o quadro em questão ainda é baseado em estudos heterogêneos de baixa qualidade metodológica cercado de várias incertezas quanto a sua eficácia e segurança.

A CONITEC avaliou o uso do canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléticos. O Plenário da Conitec observou que especialmente as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut apresentam-se como encefalopatias progressivas extremamente debilitantes, que cursam com dezenas de crises diárias e comprometimento motor e cognitivo, tratamento com a combinação de múltiplos anticonvulsivantes, e ausência de possibilidade de

melhora espontânea. Os membros da Conitec consideraram que não há evidências suficientes para justificar a incorporação de um produto de cannabis específico, considerando: a) grande variabilidade de apresentação dos produtos de cannabis; b) não comprovação de intercambialidade ou equivalência entre os produtos disponíveis e os que foram utilizados nos estudos clínicos; c) incertezas quanto a eficácia e magnitude do efeito dos produtos de cannabis para a indicação proposta; d) incertezas quanto a custo-efetividade e impacto orçamentário, com potencial de expansão da utilização para indicações além da população-alvo avaliada; e) relato de representante de pacientes com a condição clínica específica, indicando coerência com os eventos adversos identificados na literatura científica.

Existe protocolo próprio da SES/DF para o tratamento da epilepsia. De acordo com tal protocolo, o canabidiol poderá ser disponibilizado para crianças, adolescentes e adultos com epilepsias catastróficas, não controladas por medicações de primeira, segunda e terceira geração e sem indicação cirúrgica mediante relatório médico detalhado. Tal relatório deve conter histórico do paciente (descrição do tipo de crise, da síndrome epiléptica, exames complementares – EEG e RNM, histórico e doses de medicamentos antiepilépticos usados previamente, contexto atual de frequência de crises e impacto familiar) que será avaliado conforme critérios estabelecidos na resolução do CFM (estabelecidos neste protocolo). O uso da medicação será liberado após emissão de parecer pelo Centro de Referência em Epilepsia da SES-DF e aprovação deste protocolo. A dispensação do medicamento será dada conforme fluxo da Diretoria de Assistência Farmacêutica.

8. Há evidências científicas?

Sim, citadas na discussão anterior e referências bibliográficas de baixa qualidade metodológica.

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

A Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.451 traz a definição de urgência e emergência

“Define-se por URGÊNCIA a ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata.

Define-se por EMERGÊNCIA a constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo, portanto, tratamento médico imediato”.

Assim, de acordo com a definição do CFM, não se pode considerar o caso analisado por esta nota técnica como uma urgência médica.

10. Referências bibliográficas:

1. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Protocolo Clínico Atendimento ao paciente com Epilepsia, 2018. Disponível em [http://www.saude.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2018/04/NEUROLOGIA-1-Protocolo epilepsia.pdf](http://www.saude.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2018/04/NEUROLOGIA-1-Protocolo%20epilepsia.pdf), Acesso em: 16/07/2021

2. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta no 17 de 21 de junho de 2018 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf Acesso em: 16/07/2021

3. Rice J, Cameron M. Cannabinoids for Treatment of MS Symptoms: State of the Evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018 Jun 19;18(8):50.
4. Martin-Santos R, Crippa JA, Batalla A, Bhattacharyya S, Atakan Z, Borgwardt S, Allen P, Seal M, Langohr K, Farré M, Zuardi AW, McGuire PK. Acute effects of a single, oral dose of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des.* 2012;18(32):4966-79.
5. Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R, Seal M, Surguladze SA, O'Carroll C, Atakan Z, Zuardi AW, McGuire PK. Distinct effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Jan;66(1):95-105. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.519. PMID: 19124693.
6. Winton-Brown TT, Allen P, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Fusar-Poli P, Crippa JA, Seal ML, Martin-Santos R, Ffytche D, Zuardi AW, Atakan Z, McGuire PK. Modulation of auditory and visual processing by Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology.* 2011 Jun;36(7):1340-8. doi: 10.1038/npp.2011.17. Epub 2011 Mar 16. Erratum in: *Neuropsychopharmacology.* 2011 Jul;36(8):1778. Bhattacharyya, Sagnik [corrected to Bhattacharyya, Sagnik].
7. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990 Aug 9;346(6284):561-4.

8. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*. 2013 Feb;33(2):195-209. doi: 10.1002/phar.1187. PMID: 23386598.
9. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013 Dec;29(3):574-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.08.037. PMID: 24237632; PMCID: PMC4157067.
10. Hussain SA, Zhou R, Jacobson C, Weng J, Cheng E, Lay J, Hung P, Lerner JT, Sankar R. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: A potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*. 2015 Jun;47:138-41. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.009. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25935511.
11. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM n. 2.113/2014 – Aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. D.O.U. 16/12/2014, seção I, p.183 http://www.saude.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/04/NEUROLOGIA-1-Protocolo_epilepsia.pdf
12. 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.
13. 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.

14. 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 MetaAnalysis. *CNS Drugs* [Internet]. 2018 Oct 21 [cited 2019 Oct 22];32(10):905–16.
15. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2018;1–9.
16. Thiele E, Marsh E, Halford JJ, Roberts C. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019;1–1.
17. Neubauer D, Perkovi M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. *Epilepsy Behav*. 2018;81:79–85.
18. Prati-Donaduzzi. Canabidiol Prati-Donaduzzi 200 mg/mL. Folheto informativo. 2020. p. 1–2.
19. CONITEC. Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a Medicamentos antiepilépticos, Fevereiro, 2021. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210222_Relatorio_Canabidiol_Epilepsia_refrataria_CP_12.pdf
20. Ministerio de Salud. Administración Nacional de Medicamentos A y TM. Cannabinoides y epilepsia. 2017.

21. Scottish Medicines Consortium. Cannabidiol 100mg/ml oral solution (Epidyolex®). 2020.

22. National Institute for Health and Care Excellence N. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome (TA614). 2019.

23. National Institute for Health and Care Excellence N. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox – Gastaut syndrome (TA615). 2019.

24. Wijnen B, Armstrong N, Ramaekers B, Witlox W, Westwood M, Fayter D, et al. Cannabidiol for Adjuvant Treatment of Seizures Associated with Lennox–Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2020 Oct 9;38(10):1043–53. Disponivel em: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-020-00932-4>

11. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

14/11/2022