

NOTA TÉCNICA Nº 1364/2024- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Jundiaí
- 1.3. Processo nº 5000326-56.2024.4.03.6128
- 1.4. Data da Solicitação: 13/03/2024
- 1.5. Data da Resposta: 02.05.2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 06/07/2022 – 01 ano
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Jundiaí/SP
- 2.4. Histórico da doença: Síndrome de Dravet – CID10 G40.8

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTOS
FINTEPLA 2,2MG/ML
DIACOMIT 250MG
CANABIDIOL DA PRATI DONADEZZI 20MG/ML

4.2. Princípio Ativo:

4.3. Registro na ANVISA:

Cloridrato de fenfluramina não tem registro na Anvisa

Stiripentol não tem registro na Anvisa

Quanto ao canabidiol:

Em abril de 2020 a ANVISA autorizou a produção e comercialização do produto à base de Cannabidiol.

O regulamento prevê que o comércio será feito exclusivamente mediante receita médica de controle especial. As regras variam de acordo com a concentração de tetra-hidrocanabinol (THC). Nas formulações com concentração de THC de até 0,2%, o produto deverá ser prescrito por meio de receituário tipo B, com numeração fornecida pela Vigilância Sanitária local e renovação de receita em até 60 dias.

Já os produtos com concentrações de THC superiores a 0,2% só poderão ser prescritos a pacientes terminais ou que tenham esgotado as alternativas terapêuticas de tratamento.

A permissão de comercialização concedida pela Anvisa (Agência de Vigilância Sanitária) ao canabidiol da Prati-Donaduzzi (200 mg/ml) não é propriamente um registro, mas uma autorização sanitária. Ela tem 5 anos de validade e não pode ser estendida.

EM Maio 2022:

Lista dos 18 produtos de Cannabis aprovados pela Anvisa até o momento, conforme dispõe a RDC 327/2019. Destaca-se que, desses 18 produtos, oito são à base de extratos de Cannabis sativa e dez do fitofármaco canabidiol:

- Extrato de Cannabis sativa Greencare (160,32 mg/mL).
- Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa (160,32 mg/mL).
- Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa (79,14 mg/mL).
- Canabidiol Prati-Donaduzzi (20 mg/mL; 50 mg/mL e 200 mg/mL).
- Canabidiol NuNature (17,18 mg/mL).
- Canabidiol NuNature (34,36 mg/mL).
- Canabidiol Farmanguinhos (200 mg/mL).
- Canabidiol Verdemed (50 mg/mL).
- Canabidiol Belcher (150 mg/mL).
- Canabidiol Aura Pharma (50 mg/mL).
- Canabidiol Greencare (23,75 mg/mL).
- Canabidiol Verdemed (23,75 mg/mL).
- Extrato de Cannabis sativa Promediol (200 mg/mL).
- Extrato de Cannabis sativa Zion Medpharma (200 mg/mL).
- Extrato de Cannabis sativa Cann10 Pharma (200 mg/mL).
- Extrato de Cannabis sativa Greencare (79,14 mg/mL).
- Extrato de Cannabis sativa Ease Labs (79,14 mg/mL).
- Canabidiol Active Pharmaceutica (20 mg/mL).
- Canabidiol Ease Labs 100 mg/mL;
- Canabidiol Collect (20 mg/mL);
- Canabidiol Mantecorp Farmasa (23,75 mg/mL); e
- Extrato de Cannabis sativa Cannabr 10 mg/mL.

Nota técnica da Anvisa, de 2019:

<https://www.gov.br/anvisa/pt.br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/controlados/nota-tecnica-39-de-2021-produtos-cannabis>

Cabe esclarecer que os produtos aqui listados foram analisados pela Anvisa unicamente no que diz respeito a critérios mínimos de regularidade do estabelecimento produtor e distribuidor junto à autoridade competente em seu país de origem para as atividades de produção, distribuição ou comercialização, conforme determina o Art. 4º da RDC nº660/2022, abaixo transcrito.

Ressalta-se que se tratam de produtos sem registro na Anvisa e que não tiveram sua eficácia, qualidade ou segurança avaliada pela Agência. Sua importação foi autorizada de forma excepcional, para uso próprio de pessoa física previamente cadastrada na Agência.

Observação:

Em julho de 2022, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA autorizou o uso de estiripentol (DIACOMIT) para pacientes com síndrome de Dravet com 6 meses ou mais e em uso de clobazam. Anteriormente, o estiripentol foi aprovado para pacientes com

2 anos ou mais nos EUA, o que significava que poderia haver um atraso no acesso a este medicamento após um diagnóstico de síndrome de Dravet em crianças menores de 2 anos, o processo para obter aprovação pode ser difícil mesmo para crianças com apenas alguns meses de idade

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS:

R: Não estão disponíveis no SUS

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

R: Como anti epilépticos: Ácido valproico (valproato de sódio); Carbamazepina; Clobazam; clonazepam, Etossuximida; Fenitoína; Fenobarbital; Gabapentina; Lamotrigina, Levetiracetam, Primidona, Topiramato, Vigabatrina.

4.7. Recomendações da CONITEC:

Não há recomendação da Conitec para uso de stiripentol ou fenfluramina.

Quanto ao canabidiol:

R: Os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do Canabidiol para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária aos tratamentos convencionais, no SUS. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação no 616/2021.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

R: O canabidiol, também conhecido por CBD, é um dos constituintes químicos de uma planta denominada Cannabis, que apresenta potencial terapêutico para algumas doenças, dentre essas a epilepsia. O CBD atua em uma parte do cérebro chamada “sistema endocanabinoide”, que, entre outras coisas, exerce funções reguladoras no Sistema Nervoso Central (SNC). Vale ressaltar que a substância não promove a alteração da consciência, pois não possui propriedade psicoativa. O uso do CBD vem sendo estudado como alternativa ao tratamento cirúrgico e à estimulação elétrica do nervo vago para pacientes refratários aos medicamentos antiepilépticos, que representam cerca de 30% das pessoas com epilepsia.

O óleo da Cannabis sativa, que apresenta como um dos seus principais componentes o canabidiol (CBD), substância com ação ansiolítica (reduz a ansiedade), antipsicótica, neuro-protetora, anti-inflamatória, antiepiléptica e hipnótica que não apresenta reações de dependências: nota da SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE, 2015, relatório da ANVISA.

Embora com resultados promissores, ainda não existem estudos a longo prazo que avaliem risco/ benefício em adolescentes e jovens. Os resultados até então não são conclusivos.

Os estudos mostram resultados positivos no tratamento de epilepsia de difícil controle com medicamentos à base de canabidiol, porém com um número pequeno de pacientes.

Ainda há a necessidade de mais estudos, com um número maior de pacientes para uma avaliação da eficácia terapêutica do canabidiol em curto e longo prazo, bem como a avaliação de seus efeitos adversos nestes períodos.

Segundo a Conitec: “ a evidência disponível incluiu poucos pacientes, benefício clínico questionável, aumento de eventos adversos e suspensão do tratamento, com resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados.”

O Estudo 1 (N=119) foi um estudo de 3 -braços, multicêntrico, aleatorizado, -com dupla ocultação, de grupos paralelos, controlado por -placebo que consistiu num período inicial de 6- semanas seguido de um período de ajuste da dose de 2-semanas e um período de manutenção de 12-semanas, perfazendo um total de 14 semanas de tratamento. Os doentes elegíveis foram aleatorizados na proporção de 1:1:1 para receber uma de duas doses de fenfluramina (0,7 mg/kg/dia ou 0,2 mg/kg/dia, máximo 26 mg/dia) ou placebo. A idade média (desvio padrão) dos doentes incluídos no Estudo 1 foi de 9,0 (4,7) anos, variando entre 2 e 18 anos. A maioria dos doentes tinha ≥ 6 anos de idade (73,9 %) e a minoria tinha < 6 anos de idade (26,1 %), eram do sexo masculino (53,8 %) e de raça branca (82,4 %). Todos os doentes incluídos no estudo tinham sido tratados com pelo menos um medicamento antiepilético, com ou sem estimulação dos nervos vagais e/ou dieta cetogénica, sem que tivesse sido atingido um controlo adequado. Os doentes estavam a tomar entre um e cinco medicamentos antiepiléticos quando começaram a participar no estudo. Os medicamentos antiepiléticos concomitantes mais frequentemente utilizados (≥ 25 % no total) eram o valproato (59,6 %), o clobazam (58,8 %) e o topiramato (25,2 %). No Estudo 1, a mediana da frequência inicial das crises convulsivas por 28 dias foi de 34,0, 17,5 e 21,2 no grupo placebo, no grupo tratado com 0,2 mg/kg/dia de fenfluramina e no grupo tratado com 0,7 mg/kg/dia de fenfluramina, respetivamente. O Estudo 2 (anteriormente conhecido como 1504) (N=87) foi um estudo de 2 -braços, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, de grupos paralelos, controlado por placebo, que consistiu num período inicial de 6 -semanas seguido de um período de ajuste da dose de 3 -semanas e de um período de manutenção de 12 -semanas, perfazendo um total de 15 semanas de tratamento. Os doentes elegíveis foram aleatorizados na proporção de 1:1:1 para receber 0,4 mg/kg/dia de fenfluramina (máximo 17 mg/dia) ou placebo adicionado ao seu regime padrão estável de estiripentol (com clobazam e/ou valproato) e possivelmente com outros medicamentos -antiepiléticos. A idade média (desvio padrão) dos doentes incluídos no Estudo 2 foi de 9,1 (4,80) anos, num intervalo de 2 a 19 anos. A maioria dos doentes tinha ≥ 6 anos de idade (72,4 %) e a minoria tinha < 6 anos de idade (27,6 %), eram do sexo masculino (57,5 %) e, quando indicado, de raça branca (59,8 %). Todos os indivíduos incluídos no estudo tinham sido tratados com pelo menos um medicamento antiepilético, incluindo o estiripentol, com ou sem estimulação dos nervos vagais e/ou dieta cetogénica, sem que tivesse sido atingido um controlo adequado. A mediana da frequência inicial das crises convulsivas 11 por 28 dias foi de 10,7 e 14,3 no grupo placebo e no grupo tratado com 0,4 mg/kg/dia de fenfluramina, respetivamente.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

R: Objetiva-se o controle ou diminuição da frequência das crises epiléticas, com perfil de efeitos colaterais satisfatório, permitindo melhora da qualidade de vida.

5.3. Parecer

Favorável Canabidiol

Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O relatório médico encaminhado informa que trata-se de uma criança com 1 ano de idade e diagnóstico de epilepsia de difícil controle, síndrome de Dravet, em uso de alguns anticonvulsivantes e ainda sem controle das crise. Relata que houve melhora da frequência e intensidade das convulsões com introdução do produto com canabidiol, porém sem controle total.

Os outros medicamentos solicitados (estiripentol e fenfluramina) apesar de terem indicação clara na literatura médica para crianças com esse diagnóstico com bom controle do quadro clínico, não têm registro na Anvisa, o que impede a sua liberação judicial.

A Síndrome de Dravet é uma patologia que exige frequentemente associação de vários anticonvulsivantes para controle, e as drogas solicitadas são promissoras.

Existe evidências clínicas de boa eficácia da fenfluramina e stiripentol e cabe ao juiz a decisão de liberar medicamentos sem registro na Anvisa.

Quanto ao canabidiol, existem estudos com resultados promissores para patologias com convulsões de difícil controle e em face à melhora da criança com uso do produto com canabidiol concluímos favoravelmente a essa solicitação.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

SIM, com potencial risco de vida

SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Frampton JE. Stiripentol: A Review in Dravet Syndrome. *Drugs*. 2019 Nov;79(16):1785-1796. doi: 10.1007/s40265-019-01204-y. PMID: 31617141.

Eschbach K, Knupp KG. Stiripentol for the treatment of seizures in Dravet syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019 May;12(5):379-388. doi: 10.1080/17512433.2019.1605904. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31017478.

Initiating stiripentol before 2 years of age in patients with Dravet syndrome is safe and beneficial against status epilepticus. Catherine Chiron, Nicole Chemaly, Laurent Chancharme, Rima Nababout. *Developmental Medicine & Child Neurology* Volume 65, Issue 12

First published: 17 May 2023

Stiripentol efficacy and safety in Dravet syndrome: a 12-year observational study. Kenneth A Myers, Paul Lightfoot, Shekhar G Patil, J Helen Cross, Ingrid E Scheffer. *Developmental Medicine & Child Neurology* Volume 60, Issue 6

First published: 23 February 2018

Simon K, Sheckley H, Anderson CL, Liu Z, Carney PR. A review of fenfluramine for the treatment of Dravet syndrome patients. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2021 Dec 16;3:100078. doi: 10.1016/j.crphar.2021.100078. PMID: 34988433; PMCID: PMC8695265.

Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, Devinsky O, Cross JH, Guerrini R, Talwar D, Miller I, Farfel G, Galer BS, Gammaitoni A, Mistry A, Morrison G, Lock M, Agarwal A, Lai WW, Ceulemans B; FAiRE DS Study Group. *Lancet.* 2019 Dec 21;394(10216):2243-2254. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32500-0. Epub 2019 Dec 17.

Federal Drug administration USA

<https://www.fda.gov/drugs>

The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. Gray RA, Whalley BJ. *Epileptic Disord.* 2020 Jan 1;22(S1):10-15. doi: 10.1684/epd.2020.1135. PMID: 32053110

Cannabinoids: A New Perspective on Epileptogenesis and Seizure Treatment in Early Life in Basic and Clinical Studies.

Vega-García A, Feria-Romero I, García-Juárez A, Munguia-Madera AC, Montes-Aparicio AV, Zequeida-Muñoz E, Garcia-Albavera E, Orozco-Suárez S. *Front Behav Neurosci.* 2021 Jan 12;14:610484. doi: 10.3389/fnbeh.2020.610484. eCollection 2020.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475–82.

Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Peltola J, Roulet E, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522–30.

Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas -Epilepsia. Portaria Conjunta SAS/SCTIE no 17. Brasília, DF.: Diário Oficial da União, 27 jun 2018; 2018. p. 1–68. 415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Newton CR. Incidence of epilepsy. A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2011;77:1005–12.

Gomes M. Mortality from epilepsy. Brazil (capitals), 1980-2007. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(2-A):166–9.

Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T, Neuroscience L. Epilepsy: new advances. *Lancet.* 2014;

Samanta D. Cannabidiol: A Review of Clinical Efficacy and Safety in Epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2019;96:24–9.

Zhao T, Feng X, Liu J et al. Evaluate the Efficacy Metanálise 90 publicações 17 fármacos Eficácia and Safety of Anti- Epileptic Medications for Partial Seizures of Epilepsy: A Network Meta-Analysis. *J Cell Biochem* 2017; 118: 9; 2850-64

Eisenstein M. The reality behind cannabidiol's medical hype. *Nature.*

2019;572(7771):S2–S4.

CONITEC. Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a Medicamentos antiepilépticos, maio, 2021. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_621_Canabidiol_EpilepsiaRefrataria.pdf

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP