

NOTA TÉCNICA Nº 1534/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 17ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5000765-04.2023.4.03.6128
- 1.4. Data da Solicitação: 25/04/2023
- 1.5. Data da Resposta: 09/05/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 24/11/2006 – 16 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Epilepsia e síndromes epiléticas – CID10 G40.

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento
- Lamotrigina 100mg
 - Spark 250mg
 - Canabidiol 50mg/ml
- 4.2. Princípio Ativo e Registro na ANVISA:

Medicamento	Princípio Ativo	Registro Anvisa
Lamotrigina 100mg	LAMOTRIGINA	1004311390089
Spark 250mg	LEVETIRACETAM	1004313830035
Canabidiol 50mg/ml	Canabidiol	Autorização sanitária

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).

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 nº 660/2022, 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.

4.3. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS e se existe Genérico ou Similar:

Medicamento	Disponível no SUS	Genérico ou Similar
Lamotrigina 100mg	Sim	Sim
Spark 250mg	Sim	sim
Canabidiol 50mg/ml	Não	Não

4.4. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Anti epilépticos: Ácido valproico (valproato de sódio): Carbamazepina: Clobazam , clonazepam, Etossuximida: Fenitoína: Fenobarbital: Gabapentina: **Lamotrigina, Levetiracetam, Primidona, Topiramato, Vigabatrina.**

4.5. Custo da tecnologia:

Medicamento	Preço Máximo ao Governo	Preço Máximo ao Consumidor
Lamotrigina 100mg	R\$ 76,34	R\$ 164,03
Spark 250mg	R\$ 28,74	R\$ 48,80
Canabidiol 50mg/ml	NA	NS

4.6. Laboratório/apresentação

Medicamento	Laboratório	Apresentação
Lamotrigina 100mg	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	100 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30
Spark 250mg	EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.	250 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30
Canabidiol 50mg/ml	NA	NA

4.7. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CEMED. Referência abril de 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.8. Recomendações da CONITEC: os membros do plenário presentes à 97ª Reunião Ordinária da Conitec 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:

Os estudos mostram resultados positivos no tratamento de epilepsia de difícil controle com medicamentos à base de canabidiol.

Em um estudo foi encontrada uma média de redução de mais de 50% das crises convulsivas em todos os estudos que envolveram síndromes epiléticas graves, refratárias e de difícil controle, onde os pacientes já vinham fazendo uso de até 7 medicações disponíveis para tratamento e ainda sem controle efetivo das crises. Nesse contexto é relevante citar os 9 pacientes que ficaram livres de algum tipo de crise e 11 pacientes completamente livres de crises convulsivas, de um total de 315 que fizeram uso de canabidiol com intenção de tratamento.

Outros fatores positivos foram os relatos subjetivos de melhora do comportamento e cognição, o baixo custo comparado aos demais fármacos, boa tolerabilidade e efeitos colaterais compatíveis com as demais DAE (drogas antiepiléticas).

Em estudos realizados no Brasil, onde pacientes foram tratados com canabidiol ou placebo, verificou-se que a quantidade de crises epiléticas diminuiu em pacientes tratados com o princípio ativo, enquanto os tratados com placebo não tiveram nenhum tipo de alteração. Também há relatos de outros estudos com resultados satisfatórios, 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.

Os resultados mostraram que, dos artigos selecionados, todos concordam que o canabidiol (CBD) possui alguma ação anticonvulsivante na epilepsia. Relatam também vários efeitos colaterais, e os estudos são de curto prazo, não temos estudos de longa duração. São necessários mais estudos e com melhor qualidade para consenso sobre eficácia e segurança.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Controle de crises convulsivas e melhora da qualidade de vida do paciente.

5.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O relatório médico encaminhado informa que se trata de um adolescente com 16 anos e quadro de epilepsia com convulsões parciais e focais, em uso de 2 anticonvulsivante e canabidiol, com pouco controle de crises. não nos traz nenhuma outra informação sobre tempo de uso dos medicamentos, outros medicamentos utilizados, e estratégia global de tratamento e medidas não medicamentosas.

A Conitec não recomenda uso de canabidiol para tratar epilepsia refratária, mas não temos informação se é de fato refratária esse quadro desse paciente. Consideramos que não foram esgotadas as opções terapêuticas para esse quadro clínico descrito e concluímos desfavoravelmente à solicitação de canabidiol.

Levetiracetam e lamotrigina estão disponíveis no SUS.

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

(x) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas –
Epilepsia. <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>

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;

Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação no 355/2018. Estimulação elétrica do nervo vago na terapia adjuvante ao tratamento farmacológico em crianças e adultos com epilepsia focal ou generalizada refratária a pelo menos dois esquemas com medicamentos anticonvulsivantes. Brasília, DF.; 2018. p. 51. Samanta D. Cannabidiol: A Review of Clinical Efficacy and Safety in Epilepsy. Pediatr Neurol. 2019;96:24–9.

U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves First Drug Comprised of an Active Ingredient Derived from Marijuana to Treat Rare, Severe Forms of Epilepsy. FDA News Release. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC no 327, de 9 de dezembro de 2019. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensa. Diário Oficial da União. 2019.

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