

NOTA TÉCNICA Nº 1603/2022 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5015072-81.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 20/07/2022
- 1.5. Data da Resposta: 21/07/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 14/03/2016 – 06 anos
- 2.2. Sexo: F
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Síndrome de Baraitser-Winter – CID 10 Q87

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: medicamento
Purodiol 50mg/ml (Canabidiol) – tomar 0,8ml de 12/12h

4.2. Princípio Ativo: Canabidiol

4.3. Registro na ANVISA: NÃO

No Brasil, a importação de produtos à base de CBD e THC – substâncias presentes na planta da cannabis e que atualmente são as mais estudadas em pesquisas de saúde foi regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) por meio da RDC 17/2015. Para importar o produto, é necessário uma autorização prévia da agência, mediante um documento emitido pela Anvisa para que pessoas físicas possam importar, para o tratamento de sua saúde, produtos derivados de Cannabis. Os critérios estão na RDC nº 335/2020. A autorização vale por dois anos e, durante esse período, os pacientes ou seus representantes legais podem importar o produto autorizado.

RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 335, DE 24 DE JANEIRO DE 2020 (Publicada no DOU nº 18, de 27 de janeiro de 2020) Em abril de 2020 a ANVISA autorizou a produção e comercialização do produto à base de Canabidiol.

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 (Resolução publicada no dia 22.abr.2020, no Diário Oficial).

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou, dia 15/4/2021, a autorização de dois novos produtos à base de Cannabis. Os produtos aprovados foram soluções de uso oral à base de canabidiol nas concentrações de 17,18 mg/mL e 34,36 mg/mL, com até 0,2% de THC e, portanto, deverão ser prescritos por meio de receituário tipo B.

Há uma lista com 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 e 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)

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

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

Como antiepiléticos: ácido valproico (valproato de sódio); carbamazepina; clobazam; clonazepam; etossuximida; fenitoína; fenobarbital; gabapentina; lamotrigina, levetiracetam, primidona, topiramato, vigabatrina.

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: NÃO

4.7 Dose diária recomendada: Purodiol 50mg/ml, tomar 0,8ml de 12/12h

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

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.”

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Controle de crises convulsivas e melhora da qualidade de vida.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Baraitser-Winter é uma doença genética caracterizada por uma série de características faciais exclusivas e outras doenças cardíacas. Foi identificado pela primeira vez em 1988. É uma anomalia congênita com múltiplas síndromes, deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento e fala limitada a zero são alguns dos sintomas mais graves da síndromes. O desenvolvimento anormal da massa cinzenta do cérebro também é uma condição importante associada a essa síndrome específica, e esse desenvolvimento anormal se correlaciona com a gravidade da deficiência intelectual.

As características faciais únicas da síndrome incluem uma cabeça pequena, olhos bem espaçados, pálpebras caídas, testa estreita, uma crista no meio da testa, uma boca larga, sobrancelhas arqueadas, um nariz curto, uma ponta plana do nariz e fenda labial ou palatina. Outras possíveis condições de saúde associadas à síndrome incluem perda auditiva, epilepsia, defeitos cardíacos e hérnias.

O relatório médico encaminhado informa que a criança, de 6 anos, tem uma síndrome genética com sintomas leves, atraso de desenvolvimento e crises convulsivas. A criança desenvolve-se bem e tem o quadro clínico compensado inclusive as crises convulsivas com o uso de anticonvulsivante lacosamida e do produto com canabidiol. Porém não descreve o uso dos outros vários anticonvulsivantes disponíveis no SUS que podem ser usados em associações, como estratégia terapêutica. Descreve suspensão do levetiracetam sem informar a razão.

Apesar de ter um quadro sindrômico e com epilepsia, não há informe da utilização das várias drogas disponíveis e nem do porquê da introdução do canabidiol, sem esgotar as estratégias disponíveis.

Consideramos desfavoravelmente à solicitação por não haver esgotado tratamento disponível e falta de segurança do uso do canabidiol em crianças, descrito nos estudos clínicos.

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:

Verloes A, Drunat S, Pilz D, et al. Baraitser-Winter Cerebrofrontofacial Syndrome. 2015 Nov 19 [Updated 2022 Mar 24]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327153/>

Chacon-Camacho OF, Barragán-Arévalo T, Villarroel CE, Almanza-Monterrubbio M, Zenteno JC. Previously undescribed phenotypic findings and novel ACTG1 gene pathogenic variants in Baraitser-Winter cerebrofrontofacial syndrome. *Eur J Med Genet.* 2020;63:103877. [PubMed]

Cianci P, Fazio G, Casagrande S, Spinelli M, Rizzari C, Cazzaniga G, Selicorni A. Acute myeloid leukemia in Baraitser-Winter cerebrofrontofacial syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;2017;173:546–9. [PubMed]

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 e dispensa. Diário Oficial da União. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Reuniao_Conitec/2021/20210614_ata_97_Conitec.pdf

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Epilepsia. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf

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

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

Arca Fiocruz, maio 2020, informe técnico: O uso de Cannabis Medicinal para transtornos mentais: evidências de eficácia e segurança. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/41228/2/Informe%20Cannabis%20-%20transtorno%20mental.pdf>

Villas Bôas, Glauco de Kruse¹; Rezende, Mayara de Azeredo. Discussão sobre o acesso aos medicamentos derivados da Cannabis à luz da Inovação em Saúde no Brasil; 2020. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/43710/2/glauco_kruse_et_all.pdf.

Vega-García A, Feria-Romero I, García-Juárez A, Munguia-Madera AC, Montes-Aparicio AV, Zequeira-Muñoz E, Garcia-Albavera E, Orozco-Suárez S. Cannabinoids: A New Perspective on Epileptogenesis and Seizure Treatment in Early Life in Basic and Clinical Studies. *Front Behav Neurosci.* 2021 Jan 12;14:610484. doi: 10.3389/fnbeh.2020.610484.

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.

Epilepsia. Portaria Conjunta SAS/SCTIE no 17. Brasília, DF.: Diário Oficial da União, 27 jun 2018; 2018. p. 1–68.

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.

ABE – Associação Brasileira de Epilepsia. Uso do Canabidiol para tratamento de epilepsia. São Paulo, 2017

Arnóbio Barros Santosa, Jackelyne Roberta Scherfb, Rafael de Carvalho Mendes; Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática 1Acta Brasiliensis 3(1):30-34, 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