



NOTA TÉCNICA Nº 148

Solicitante: Juiz (a) Dra. Joriza Magalhães

Pinheiro

Número do processo: 0157018-15.2018.8.06.0001

Data: 30/08/2018

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	
1. Considerações teóricas-----	
2. Eficácia do medicamento e evidências científicas-----	
3. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	
4. Sobre o registro na ANVISA -----	
5. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	
7. Custo da medicação-----	
8. Esclarecimentos -----	
9. Conclusões-----	
10. Referências-----	



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de pedido de avaliação a respeito do uso do medicamento CANABIDIOL RSHO GOLD LABEL HEMP CBD 24% - 10 MG por ampola de 1ML = 240MG para paciente de 12 anos com diagnóstico de epilepsia, paralisia cerebral e síndrome de Ohtahara, que utilizou previamente ÁCIDO VALPROICO, OXACARBAMAZEPINA, CLOBAZAM, LAMOTRIGINA, FENITOINA, TOPIRAMATO sem obter controle das crises.

Medicamentos solicitados: CANABIDIOL RSHO GOLD LABEL HEMP CBD 24% - 10 MG por ampola de 1ML = 240MG

1) Considerações teóricas

A Síndrome de Ohtahara, também chamada de Encefalopatia Epiléptica Precoce, é um tipo raro de epilepsia (convulsões) que acomete crianças logo ao nascer. Ocorre em 0,2% das crianças com epilepsia. Em alguns casos, as crises convulsivas são observadas ainda no ventre da mãe. Com frequência, a Síndrome de Ohtahara associa-se a má formação cerebral complexa. A epilepsia na Síndrome de Ohtahara costuma ser de difícil controle, acarretando

elevada morbidade, impactando sobremaneira na qualidade de vida e eventualmente expondo a criança acometida a risco de complicações graves e óbito. O tratamento invariavelmente demanda uso de várias drogas anticonvulsivantes e nem sempre é efetivo.



Na definição proposta pela International League Against Epilepsy, as epilepsias resistentes a tratamento são aquelas em que ocorre falha de resposta a adequado ensaio clínico com dois anticonvulsivantes tolerados e apropriadamente usados (seja como monoterapia ou em combinação) para alcançar remissão de crises de modo sustentado (Fisher RS et al. A practical clinical definition of epilepsy, *Epilepsia* 2014; 55:475-482). A questão da definição de refratariedade aos tratamentos disponíveis tem sido muito discutida e despertado grande interesse para a tomada de decisão quanto à indicação de cirurgias ablativas que, por sua natureza, são irreversíveis. Nesse contexto, de acordo com Eliana Garzon, para se considerar um paciente com epilepsia intratável de forma medicamentosa o controle satisfatório das crises não poderia ser obtido com nenhuma das drogas antiepilépticas (DAE) usadas isoladamente ou em combinação até doses ou níveis sub-tóxicos. Sendo assim a intratabilidade é um conceito relativo que deve ser baseado na probabilidade de que o controle das crises não ocorrerá com outras drogas uma vez que não se obteve controle satisfatório com algumas das DAE previamente usadas. Estudos em adultos e crianças sugerem que a probabilidade de remissão completa de crises não adequadamente controladas, após o uso de duas ou três DAE consideradas potencialmente eficazes, é de 5% a 10%.

Apesar de um grande número de drogas antiepilépticas, existe um consenso de que não ocorreram progressos substanciais no controle de crises epilépticas nos últimos 40 – 50 anos, desde a introdução da carbamazepina e do valproato (Löscher & Schmidt, 2011; Beyenburg et al., 2010). Nos últimos 30 anos foram introduzidas mais de 15 drogas antiepilépticas, de terceira geração, mas, ainda assim, 20 a 30% dos pacientes com epilepsia não têm suas crises controladas por medicações (Sillanpää et al., 2006; Brodie et al., 2012). Muitos desses pacientes têm indicação de neurocirurgia,



que varia desde a retirada de parte de um lobo cerebral até completa hemisferectomia, na tentativa de controle das crises. Entretanto, muitos dos pacientes resistentes ao tratamento antiepiléptico também não preenchem os critérios clínicos para a indicação de cirurgia e diversos dos pacientes operados não remitem completamente das crises.

Como as convulsões costumam ser medicamente refratárias, outras opções de tratamento são frequentemente consideradas:

1. A dieta cetogênica tem sido útil em algumas crianças.
2. A estimulação do nervo vago também parece ser eficaz em alguns pacientes com LGS, levando a uma redução de mais de 50% na frequência de convulsões (particularmente para convulsões tônicas e atônicas)

O canabidiol (CBD) é uma das 113 substâncias químicas canabinoides encontradas na Cannabis sativa. Diferentemente do principal canabinoide psicoativo na maconha, o delta-9- tetraidrocanabinol (THC), o canabidiol não produz euforia nem intoxicação. Inúmeros estudos se acumularam nos últimos anos evidenciando que o canabidiol pode ter efeitos terapêuticos por sua ação cerebral, entre eles, uma atividade anticonvulsivante. Todavia, são escassos estudos mais relevantes, do tipo ensaio clínico randomizado, avaliando segurança e eficácia do canabidiol no tratamento de crises convulsivas. Os estudos publicados em literatura foram conduzidos em pequeno número e envolveram quantitativo reduzido de sujeitos. Apesar de ter se mostrado seguro, o canabidiol como anticonvulsivante ainda carece de maiores estudos com vistas a melhor definição de eficácia para o tratamento de epilepsia de difícil controle.

2) Eficácia do medicamento e evidências científicas

O efeito antiepiléptico foi um dos primeiros efeitos farmacológicos do CBD, descrito em roedores por um grupo de pesquisadores brasileiros, no início



dos anos 1970.

O primeiro estudo prospectivo, duplo cego, controlado por placebo, foi realizado com 15 pacientes portadores de epilepsia de lobo temporal, com crises convulsivas secundariamente generalizadas, resistentes aos tratamentos habituais. Neste estudo, o CBD SGAS 915 Lote 72 | CEP: 70390-150 | Brasília-DF | FONE: (61) 3445 5900 | FAX: (61) 3346 0231| <http://www.portalmedico.org.br> (200 a 300 mg/dia) ou placebo foi adicionado à medicação que os pacientes vinham utilizando, por um período de até 18 semanas. Quatro dos oito pacientes tratados com CBD evidenciaram melhora significativa da sua condição, mantendo-se praticamente isentos de crises na maior parte do estudo. Outros três pacientes, em tratamento com CBD, apresentaram melhora parcial em sua condição clínica e apenas um dos oito pacientes não mostrou melhora. Além disso, três pacientes tratados com CBD mostraram melhora no eletroencefalograma (EEG). Entre os pacientes que receberam o placebo, apenas um melhorou, enquanto sete permaneceram inalterados. O CBD foi bem tolerado por todos os participantes (Cunha et al., 1980).

Em 2013, uma droga que contém o CBD como seu ingrediente ativo recebeu a SGAS 915 Lote 72 | CEP: 70390-150 | Brasília-DF | FONE: (61) 3445 5900 | FAX: (61) 3346 0231| <http://www.portalmedico.org.br> designação de Droga Órfã (DO) pelo FDA para o tratamento da síndrome de Dravet - uma forma rara e grave de epilepsia infantil resistente a drogas. Sete estudos de acesso expandido foram concedidos pelo FDA, dos EUA, para o tratamento com esta droga (Epidiolex) em crianças que sofrem de síndromes epiléticas intratáveis.

Um metanálise publicada na Cochrane em março de 2014 que encontrou apenas 4 estudos na literatura e mostrou que a maconha está atualmente licenciada em 22 estados dos Estados Unidos para convulsões ou epilepsia (Hoffman 2010), embora seu uso permaneça proibido por lei federal. A maconha também é legal no Canadá



para uso em epilepsia. Não há acordo na Europa sobre o uso medicinal da maconha ou do THC. De acordo com o Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência, há cinco países europeus onde a maconha medicinal parece ser uma opção legal (OEDT 2002). Essa metanálise teve como resultado que nenhuma conclusão confiável pode ser tirada no momento sobre a eficácia dos canabinóides como tratamento para a epilepsia. A dose de 200 a 300 mg por dia de canabidiol foi administrada com segurança a um pequeno número de doentes geralmente durante curtos períodos de tempo, pelo que a segurança do tratamento com canabidiol a longo prazo não pode ser avaliada com confiabilidade.

A Food & Drug Administration dos EUA aprovou o canabidiol para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut e Dravet em junho de 2018.

3) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza vários anticonvulsivantes para tratamento de epilepsia, entre eles, fenobarbital, ácido valproico, carbamazepina, clobazam, clonazepan, fenitoina, gabapentina, lamotrigina, primidona, topiramato, vigabatrina, etossuximida, levetiracetam.

4) Sobre o registro pela ANVISA.

Não há registro de aprovação pela ANVISA de produtos à base de canabidiol para fins de tratamento de epilepsia de difícil controle. Registre-se que, em 2015, a agência brasileira remanejou a substância canabidiol para a Lista C1 do Controle Especial (Portaria SVS/MS nº 344/98), fazendo com que a mesma deixasse de fazer parte da lista de substâncias proibidas (proscritas). Ainda em 2015, a ANVISA autorizou a importação de medicamentos à base de canabidiol (Resolução ANVISA/RDC Nº 17 DE 06/05/2015). O canabidiol, portanto, para fins de tratamento de epilepsia, não é comercializado no Brasil, sendo possível importação da substância para esta finalidade mediante análise específica de cada caso e autorização pela ANVISA.

5) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não existem até o momento recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de



Tecnologias no SUS (CONITEC) acerca do uso de canabidiol para tratamento de epilepsia de difícil controle.

Analisando Agências Regulatórias de outros países acerca da incorporação de canabidiol para tratamento de epilepsia, não encontrou-se recomendação na Agência Britânica (NICE), nem tão pouco na Agência Americana (NIH).

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

Existe PCDT sobre epilepsia recentemente modificado que traz as seguintes recomendações:

“As recomendações da ILAE(43), baseadas apenas em evidências de eficácia e efetividade para escolha de fármacos antiepilépticos, são as seguintes: Adultos com epilepsia focal – carbamazepina, fenitoína e ácido valproico; • Crianças com epilepsia focal – carbamazepina; • Idosos com epilepsia focal – lamotrigina e gabapentina; • Adultos e crianças com crises TCG, crianças com crises de ausência, epilepsia rolândica e EMJ – nenhuma evidência alcançou níveis A ou B.

Em caso de falha do primeiro fármaco, deve-se tentar sempre fazer a substituição gradual por outro, de primeira escolha, mantendo-se a monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos antiepilépticos conforme evidências de benefício em estudos de nível I e como indicado neste Protocolo. Poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos, por isso, tal conduta não está preconizada neste Protocolo. Em um estudo prospectivo, 47% de 470 pacientes em tratamento inicial se beneficiaram com o primeiro fármaco em monoterapia, 13% com o segundo FAE em monoterapia e apenas 3% com associação de dois fármacos. Entretanto, outros autores relatam controle adici-



onal de crises em 10% a 15% dos pacientes refratários a monoterapia com acréscimo de um segundo fármaco”.

Esse PCDT inclui ainda a dieta cetogênica e a cirurgia neurológica como opções terapêuticas.

Não existem Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde recomendando o uso de canabidiol para tratamento de epilepsia. Com relação a esse tópico, transcrevo o que está descrito no PCDT

“Incluir novos fármacos que podem ser introduzidos no Brasil num futuro próximo (eslicarbazepina, brivaracetam, perampanel, estiripentol) e sobre o uso de canabinoides: “monitoramento do horizonte tecnológico” é feito pela Secretaria Executiva da CONITEC e fármacos que poderão vir a ser introduzidos não se incluem em PCDT, que trata do que é comprovado, disponível no Brasil e avaliado e recomendado por essa Comissão;”

O Conselho Federal de Medicina publicou a resolução 2113/2014 aprovando o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais. Para tal, o conselho cria algumas especificações transcritas a partir dessa norma a seguir:

“RESOLVE: Art. 1º Regular o uso compassivo do canabidiol como terapêutica médica, exclusiva para o tratamento de epilepsias na infância e adolescência refratárias às terapias convencionais; Art. 2º Restringir a prescrição compassiva do canabidiol às especialidades de neurologia e suas áreas de atuação, neurocirurgia e psiquiatria; Parágrafo único. Os médicos prescritores do uso compassivo de canabidiol deverão ser previamente cadastrados no CRM/CFM especialmente para este fim (anexo I); Art. 3º Os pacientes submetidos



ao tratamento compassivo com o canabidiol deverão ser cadastrados no Sistema CRM/CFM para o monitoramento da segurança e efeitos colaterais. (anexos II e III); § 1º Os pacientes submetidos ao tratamento com o canabidiol deverão preencher os critérios de indicação e contraindicação para inclusão no uso compassivo e doses adequadas a serem utilizadas (anexo IV);”

E estabeleceu o seguinte protocolo de utilização:

“O CBD deverá ser utilizado em adição às medicações que o paciente vinha utilizando anteriormente. O tratamento com o CBD pode começar com doses de 2,5mg/kg/dia, por via oral, divididas em duas doses diárias. A dose pode ser aumentada em 5mg/kg/dia a cada sete dias, até a dose máxima de 25mg/kg/dia, em duas doses ao longo de, no mínimo, cinco semanas a partir do início do tratamento, a fim de determinar a dose ideal com garantia de segurança e tolerabilidade. Ao prescrever o CBD, é importante o médico estar atento às possíveis interações medicamentosas com drogas metabolizadas pelo sistema de citocromos P-450, especialmente se envolverem os citocromos 3A, 2C, 1A, 2D6 e 2B, o que ocorre com várias drogas antiepiléticas. Portanto, é recomendado que seja feita a dosagem dos níveis plasmáticos dos anticonvulsivantes antes e durante o tratamento com o CBD, bem como a monitoração das enzimas hepáticas e hemograma. Protocolo de seguimento Após a introdução do medicamento, o médico deverá encaminhar ao CFM, por via eletrônica, o Relatório de Acompanhamento (Anexo III), devidamente preenchido, com uma periodicidade de 4 (quatro) a 6 (seis) semanas, no primeiro ano e de 12 (doze) semanas após esse período.”

7) Custo da medicação



Não há registro de preço da substância canabidiol para fins de tratamento de epilepsia no Brasil na tabela da CMED.

8) Esclarecimentos

A) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso e as medicações já utilizadas pelo promovente?

RESPOSTA: O SUS disponibiliza vários anticonvulsivantes para tratamento de epilepsia, entre eles, fenobarbital, ácido valproico, carbamazepina, clobazam, clonazepan, fenitoina, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, primidona, topiramato, vigabatrina, etossuximida, levetiracetam.

B) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

RESPOSTA: Há estudos com boa evidência mostrando eficiência do canabidiol em pacientes com síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut

C) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte promovente?

RESPOSTA: Não encontrei estudos específicos sobre Ohtahara e canabidiol. O Conselho Federal de Medicina tem resolução que permite o tratamento em crises epilépticas de difícil controle com canabidiol

D) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso da parte requerente?

RESPOSTA: Pacientes hepatopatas não devem usar a medicação

E) Existem outras drogas de efeitos similares, com exceção das medicações já utilizadas pelo promovente, para o tratamento adequado?

RESPOSTA: Existem vários anticonvulsivantes no protocolo do SUS conforme descrito no item 4. No entanto, a resposta a este quesito é prejudicada porque o relatório médico não revelou todos os tratamentos utilizados até agora.

F) A medicação solicitada é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

RESPOSTA: A ANVISA emitiu uma RDC permitindo a importação de algumas marcas de canabidiol, mas não emitiu parecer sobre a farmacocinética e eficácia do produto para o tratamento de crises convulsivas. O canabidiol não está incorporado ao SUS.



G) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

RESPOSTA: O laudo médico não cita se há possibilidade de utilização de dieta cetogênica ou neurocirurgia para o caso em questão

H) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

RESPOSTA: O laudo médico não é explícito quanto aos tratamentos utilizados previamente, relatando-os de forma vaga, nem tão pouco se o paciente utilizou dieta cetogênica. Caso o paciente tenha utilizado todos os anticonvulsivantes disponíveis no SUS, feito uso da dieta cetogênica e não tenha indicação de se submeter à neurocirurgia, o canabidiol se tornará um último recurso terapêutico disponível imprescindível ao controle das crises. No entanto, diante de um cenário de estudos que carecem de maior qualidade de evidência científica, deve ser utilizado quando todos os outros recursos falharem

9) Conclusões

Até o momento existem evidências de pouca qualidade com relação ao uso do canabidiol para o tratamento de epilepsia de difícil controle. Para lançar mão dessa modalidade terapêutica é necessário comprovar que todas as possibilidades terapêuticas descritas na Portaria Conjunta nº 17, de 21/06/18 foram tentadas sem sucesso ou não tem indicação para o presente caso. O relatório médico deixa dúvida quanto a quais esquemas terapêuticos foram utilizados. Além disso, caso o meritíssimo juiz julgue procedente a solicitação da parte autora, visando o bem estar do menor em questão, é importante solicitar que sejam anexados ao processo periodicamente os dados relativos ao protocolo de acompanhamento de pacientes que usam canabidiol constantes na resolução 2113/2014 do CFM.

10) Referências

1. RESOLUÇÃO 2113/2014 DO CFM
2. PORTARIA CONJUNTA Nº 17, DE 21 DE JUNHO DE 2018



3. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 5; (3):CD009270.
4. Angus Wilfong, MD. Epilepsy syndromes in children. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epilepsy-syndromes-in-children?search=cannabidiol%20and%20epilepsy&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
5. O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review, *Epilepsy & Behavior*, 2017, 70, 341.
6. Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *J Epilepsy Res*. 2017 Dec 31;7(2):61-76. doi: 10.14581/jer.17012. eCollection 2017 Dec
7. Stockings E, Zagic D, Campbell G, Weier M, Hall WD, Nielsen S, Herkes GK, Farrell M, Degenhardt L. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jul;89(7):741-753. doi: 10.1136/jnnp-2017-317168. Epub 2018 Mar 6. **Review.**