



NOTA TÉCNICA Nº 511

Solicitante: Juiz Dr. Cesar de Barros Lima da 01ª

Vara de São Gonçalo do Amarante

Número do processo:

0280025-69.2020.8.06.0164

Data: 28/12/2020

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	2-4
3. Eficácia do medicamento-----	4-5
4. Evidências científicas-----	5-8
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	8-9
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	09
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	9-10
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	10
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	10-12
10. Custo da medicação-----	12
11. Conclusões-----	12-13
12. Respostas aos questionamentos do Magistrado	13-18
13. Referências-----	18-21



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se da paciente A.A. Pinto, DN: 02/03/2019, sexo feminino, natural de Caucaia-CE residente em S. Gonçalo do Amarante e portadora de epilepsia (CID 10: G 40) sendo solicitado o tratamento com canabidiol, 1 Pure CBD® 1500mg/30ml, uso oral, 0,2ml cada 12h (01 frasco ao mês) de forma contínua.

Segundo relatório do médico neurologista da Policlínica Municipal de São Gonçalo do Amarante a paciente apresenta quadro grave de epilepsia de difícil controle denominada Sd de Lennox-Gastout com encefalopatia epiléptica e crises frequentes necessitando o uso adjuvante do medicamento (1 Pure CBD®/Canabidiol).

2) Considerações teóricas

Segundo revisão por **J. Helen Cross et al** a síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) é uma encefalopatia epiléptica de desenvolvimento grave que tem múltiplas causas e uma incidência de aproximadamente dois casos por 100.000 habitantes, com início tipicamente entre as idades de 3 e 7 anos (mais comumente 3–5 anos). A síndrome persiste durante a adolescência e na idade adulta, e pode também, raramente, ter início tardio. SLG geralmente ocorre “*de novo*”, mas pode também evoluir de outros distúrbios convulsivos infantis graves, como síndrome de West(espasmos infantis). Não há marcador biológico e tem uma etiologia heterogênea. Muitos casos ocorrem como resultado de uma anomalia cerebral causada por exemplo, um insulto cerebral , malformação do desenvolvimento, infecção, tumor, ou uma mutação genética. No entanto, 25-33% dos casos são de causa desconhecida. SLG é, portanto, uma entidade



eletroclínica que surge de várias etiologias. O diagnóstico preciso de SLG costuma ser difícil de alcançar, não só porque, quando tomado separadamente, os tipos de crises e eletroencefalograma (EEG) característicos não são patognomônicos, mas também porque evoluem e mudam com o tempo. Conseqüentemente, a SLG pode ser difícil de discernir de outras síndromes de epilepsia, particularmente no início da história natural. No entanto, o diagnóstico preciso e precoce da síndrome é fundamental para a terapêutica eficaz, uma vez que o tratamento apropriado pode potencialmente alterar a clínica em curso de um paciente e, assim, melhorar seu prognóstico geral.

Nenhuma terapia específica para a síndrome de Lennox-Gastaut é eficaz em todos os casos e o distúrbio se mostrou particularmente resistente à maioria das opções terapêuticas. As três formas principais de tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut são medicamentos antiepilépticos (AEDs), terapia dietética (normalmente a dieta cetogênica) ou dispositivo / cirurgia (terapia VNS ou calosotomia do corpo). Raramente, a cirurgia de ressecção é uma opção.

Alguns medicamentos (clonazepam, valproato de sódio, topiramato, lamotrigina, felbamato, clobazam, rufinamida ou canabidiol) são usados para tratar convulsões em pacientes com essa síndrome. Apesar do tratamento, as convulsões incapacitantes continuam a ocorrer na maioria dos pacientes.

Segundo relatório da internação hospitalar de 2019 do Hospital Albert Sabin a criança (à época com 9 meses) apresentava história de convulsões desde os cinco meses, com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor global. No SOPAI onde a paciente estava em investigação para Sd. de West foi realizado EEG que demonstrou hipsarritmias. A paciente fez uso hospitalar de vigabatrina, Depakene® (ácido valproico), fenobarbital e antibióticos além de exames complementares. Recebeu alta hospitalar com melhora do quadro e prescrição de uso domiciliar de ácido valproico, fenobarbital, Sabril® (vigabatrina) e sulfato ferroso.

Em avaliação neurológica posterior (Out/2020) o médico neurologista da Policlínica



Municipal de S.G.do Amarante apresenta um laudo onde declara que a paciente apresenta quadro grave de epilepsia de difícil controle denominada Sd. de Lennox-Gastaut com encefalopatia epiléptica com crises frequentes necessitando o uso adjuvante da medicação 1 Pure CBD®/Canabidiol.

Segundo relatório médico a paciente no momento faz uso de fenobarbital,levetiracetam e topiramato; já tendo sido submetida a tratamento com carbamazepina,clobazam,vigabatrina e ácido valpróico mas com controle insatisfatório da crise.

3) Eficácia do medicamento

A cannabis contém mais de 80 compostos únicos chamados "canabinóides". Os dois mais comuns encontrados na planta são THC e CBD (também conhecido como Canabidiol), sendo o CBD o segundo composto mais proeminente na cannabis. A maioria das pessoas já ouviu falar do canabinóide chamado THC, a substância ativa na cannabis, que deixa seus usuários "alucinados". Ao contrário do THC, o CBD (canabidiol) não é um canabinóide psicoativo e não tem esse efeito alucinógeno no paciente. O CBD, na verdade, tem efeitos antipsicóticos, ou seja: a substância funciona de modo completamente oposto ao THC. Diversos estudos sugerem que o CBD também atua para reduzir os efeitos intoxicantes do THC.

Existe um interesse científico potencial do CBD como tratamento para uma larga escala de circunstâncias clínicas, incluindo artrites, diabetes, alcoolismo, esclerose múltipla, dor crônica, esquizofrenia, transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), infecções resistentes aos antibióticos, epilepsia e outros problemas neurológicos.

O canabidiol (CBD) tem sido objeto de intenso interesse como uma nova opção terapêutica para pacientes com SLG. Os mecanismos anticonvulsivantes do CBD não são definitivamente conhecidos, embora os estudos tenham implicado a proteína do



receptor da proteína G-acoplada 55 (GPR55), o potencial transiente do receptor da melastatina tipo 8 ou canais de anquirina tipo 1, o receptor 5-HT1a ou os receptores alfa3 e alfa1 glicina como desempenhando um papel na redução da excitabilidade neuronal.

A maioria dos produtos de CBD existentes hoje no mercado têm grandes variações em seus níveis de CBD. Essas alterações dependem das condições de crescimento, genética, cepas de plantas e muitos outros fatores, incluindo o processamento final do óleo.

O 1Pure® CBD é uma formulação própria fabricado pela prestadora de serviços de saúde a Endopure® com sede nos EUA(EndoPure Hodings, LLC 888 Prospect Suite 200 La Jolla, CA 92037 Estados Unidos). Nos Estados Unidos, os óleos de CBD são considerados suplementos e o consumidor não é obrigado a ter uma receita médica para comprar e usar o CBD. Cidadãos de outros países, como México e Brasil, têm o direito de importar legalmente produtos da 1Pure® mediante prescrição médica. Isso tudo é de acordo com a Agência Reguladora do México (COFEPRIS) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil.

O potencial de CBD em controlar a ocorrência de epilepsias em crianças com síndromes refratárias ao tratamento convencional, melhorando inclusive outros sintomas apresentados por essas crianças, como a melhora na interação social, memória, sono e desenvolvimento de aprendizagem, é relatado por médicos e pais, além de ser evidenciado em estudos clínicos realizados por vários centros de pesquisas.

4) Evidências científicas

Diversas pesquisas com os pais de pacientes demonstraram uma diminuição percebida nas convulsões de > 50% em mais de 80% dos indivíduos com LGS após a administração de compostos enriquecidos com CBD com boa tolerabilidade. Com base nessa ciência



básica e dados anedóticos, estudos de fase 3 recentes foram conduzidos utilizando Epidiolex®, um extrato purificado de CBD da planta de maconha.

Os dados de eficácia do estudo complementar aberto por **Devinsky O et al** avaliaram 30 indivíduos com LGS de um total de 137 pacientes com epilepsia. A análise *post hoc* desse subgrupo revelou uma redução média de 37% nas convulsões motoras e 37% dos pacientes tiveram uma redução > 50% nas convulsões totais. As crises convulsivas foram reduzidas em uma mediana de 69% nos 14 pacientes com convulsões atônicas.

Eventos adversos comuns em > 10% dos indivíduos incluíram sonolência, diarreia, fadiga e anorexia e eventos adversos graves possivelmente relacionados ao uso de CBD ocorreram em 12%. De 162 (3%) pacientes, 5 interromperam o tratamento devido a eventos adversos.

Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de CBD como terapia complementar em 171 indivíduos com LGS demonstraram resultados promissores. Durante o período de tratamento após uma titulação de 4 semanas, a redução média nas convulsões totais foi de 45% vs 15% no grupo de placebo. As crises convulsivas foram reduzidas em uma mediana de 49% em comparação com 20% no grupo de placebo. Os eventos adversos que ocorreram em mais de 10% dos pacientes incluíram diarreia, sonolência, pirexia, diminuição do apetite e vômitos. Eventos adversos graves ocorreram em 23% dos pacientes em CBD (vs 5% no placebo) e levaram à retirada em 14% no grupo CBD (vs 1% no placebo).

Os dados farmacocinéticos e a análise *post hoc* dos dados do estudo aberto implicam uma interação entre o CBD e o clobazam, com possível sinergia. O CBD inibe o CYP2C19, o que aumenta as concentrações do metabólito anticonvulsivante, N-desmetil clobazam. Um maior número de pacientes tomando esta combinação demonstrou uma redução > 50% nas convulsões motoras (51% na terapia combinada vs 27% em pacientes que não tomaram clobazam). Embora possa haver sinergia entre essas duas drogas, surgiram preocupações se uma das principais razões para os



resultados positivos gerais fosse o aumento dos níveis de N-desmetil clobazam. Valproato e CBD também podem sinergizar tanto no tratamento quanto nos eventos adversos. Mais pacientes tomando a combinação de valproato e CBD também tiveram uma redução > 50% nas convulsões em comparação com outras combinações de medicamentos (54% vs 33%, respectivamente), embora este achado não tenha sido significativo após análise de regressão logística múltipla. Dados recentes revelaram aumentos na aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase (AST e ALT) em 28% dos pacientes tratados com CBD, 80% dos quais estavam tomando valproato concomitante. Mais estudos são necessários para melhor caracterizar as interações entre os medicamentos anticonvulsivantes tradicionais e o CBD.

Alberto Verrotti et al em revisão (2018) sobre epilepsia considera que o canabidiol (CBD) é um composto não convencional que exerce propriedades antiepilépticas por meio de um novo mecanismo de ação múltiplo. Nos últimos anos, o CBD tem sido usado, de forma experimental e em diferentes dosagens em crianças e adultos, para tratar várias epilepsias resistentes a medicamentos, incluindo SLG, com resultados promissores em termos de redução da frequência de convulsões a longo prazo e segurança.

A eficácia e a segurança do CBD como terapia adicional anticonvulsivante para pacientes com SLG foram avaliadas em dois ensaios clínicos randomizados de fase III controlados por placebo:

O estudo conduzido por **Elizabeth Athiele et al** envolveu 171 indivíduos com convulsões refratárias em 24 locais clínicos diferentes, que foram designados aleatoriamente para receber 20 mg/kg de CBD oral diariamente ou placebo durante um período de tratamento de 14 semanas. O CBD em adição foi globalmente eficaz e geralmente bem tolerado, mostrando uma redução percentual mediana na queda mensal da frequência de convulsões da linha de base desde o início de 43,9% no grupo de CBD, em comparação com 21,8% no grupo placebo.



Os principais eventos adversos relatados ocorreram em 74 (86%) dos 86 pacientes no grupo do canabidiol e 59 (69%) dos 85 pacientes no grupo placebo foram leves ou moderados (diarreia, sonolência, pirexia, diminuição do apetite e vômitos); uma elevação transitória dos níveis de transaminases também foi relatada, especialmente em pacientes tomando ácido valproico concomitante.

Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. em estudo RCT multicêntrico controlado por placebo envolveu 225 pacientes com SLG que foram randomizados para receber 20 mg / kg , 10 mg / kg de canabidiol oral diariamente ou placebo por 14 semanas. Os resultados confirmaram a eficácia da adição de CBD em ambas as dosagens de 10 e 20 mg / kg / dia à uma terapia anticonvulsivante convencional reduzindo de forma significativa a frequência das crises convulsivas.

Embora esses dois RCTs forneceram evidências de classe 1 sobre a eficácia do CBD como agente antiepiléptico em síndromes epilépticas específicas; ainda não está claro o quanto é devido ao efeito direto do próprio CBD e quanto, em vez disso, à sua interação com o metabolismo de drogas concomitantes (por exemplo, clobazam).

O CBD é considerado um novo agente anticonvulsivante promissor; no entanto, outras investigações em andamento, estudos com um maior número de participantes e de longo prazo definirão melhor o papel exato deste medicamento na epilepsia.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza os seguintes fármacos para o tratamento da Epilepsia segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia do Ministério da Saúde (2018):

- Ácido valproico (valproato de sódio): comprimidos ou cápsulas de 250 mg, comprimidos de 500 mg e solução e xarope de 50 mg/mL.



- Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400 mg, suspensão oral de 20 mg/mL.
- Clobazam: comprimidos de 10 e 20 mg
- Clonazepan: solução oral (2,5 mg/ml).
- Etossuximida: xarope de 50 mg/mL.
- Fenitoína: comprimidos de 100 mg, suspensão oral 20 mg/mL.
- Fenobarbital: comprimidos de 100 mg e solução oral 40 mg/mL.
- Gabapentina: cápsulas de 300 e 400 mg.
- Lamotrigina: comprimidos 25, 50 e 100 mg.
- Levetiracetam: comprimidos de 250 e 750 mg; solução oral 100 mg/mL – frascos de 150 mL.
- Primidona: comprimidos de 100 e 250 mg.
- Topiramato: comprimidos 25, 50 e 100 mg.
- Vigabatrina: comprimidos de 500 mg.

6) Sobre a liberação pela ANVISA

A RESOLUÇÃO - RDC Nº 335, DE 24 DE JANEIRO DE 2020 define os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde.

Reitera-se que a substância pleiteada 1 Pure CBD®/Canabidiol não possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, e, desta forma, não foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS).



7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Encontra-se em análise pela CONITEC segundo protocolo de 22/09/2020 a incorporação do medicamento Canabidiol 200mg/ml em Epilepsias refratárias da criança e do adolescente aos tratamentos convencionais pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde/MS.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

Atualmente o Canabidiol não consta na RENAME 2020 como tratamento medicamentoso específico definido no SUS. O medicamento Canabidiol não é disponível no SUS.

9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

O PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) de Epilepsia do Ministério da Saúde (2018) recomenda como objetivo do tratamento propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos, buscando, idealmente, uma remissão total das crises. Os fármacos antiepilépticos são a base do tratamento da epilepsia. Os tratamentos não medicamentosos são viáveis apenas em casos selecionados, e são indicados após a falha dos antiepilépticos.

Deve-se buscar um fármaco antiepiléptico com um mecanismo de ação eficaz sobre os mecanismos de geração e propagação, específicos das crises do paciente, individualmente. Os principais mecanismos de ação dos fármacos antiepilépticos são:



bloqueio dos canais de sódio, aumento da inibição GABAérgica, bloqueio dos canais de cálcio e ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica.

Para o tratamento medicamentoso da epilepsia segundo PCDT constam os fármacos: Ácido valproico (valproato de sódio), Carbamazepina, Clobazam, Clonazepan, Etossuximida, Fenitoína, Fenobarbital, Gabapentina, Lamotrigina, Levetiracetam, Primidona, Topiramato, Vigabatrina. **Não** consta no PCDT o uso de Canabidiol em epilepsia nem especificamente em SLG.

Consta no PCDT a dieta cetogênica (DC) indicada para pacientes desde a infância até a fase adulta com epilepsia refratária. A DC também é altamente eficaz e bem tolerada em crianças abaixo de 2 anos com epilepsia. Segundo o PCDT dentre as condições que melhor respondem ao tratamento com a DC encontra-se a Síndrome de Lennox – Gastaut (SLG).

O Conselho Federal de Medicina através da RESOLUÇÃO CFM Nº 2.113/2014(Publicada no D.O.U., 16 de dezembro de 2014, seção I, p. 183) aprova o uso compassivo do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais.

Os medicamentos clonazepam, valproato de sódio, topiramato, lamotrigina, felbamato, clobazam, rufinamida e canabidiol são aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para tratar convulsões em pacientes com a síndrome de Lennox-Gastaut. Apesar do tratamento, as convulsões incapacitantes continuam a ocorrer na maioria dos pacientes.

Em 2018, o Epidiolex® (canabidiol ou CBD) foi aprovado para tratar convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes com dois anos de idade ou mais. Este é o primeiro medicamento aprovado pela FDA que contém uma substância medicamentosa purificada derivada da planta Cannabis. Epidiolex® é fabricado pela Greenwich Biosciences.



A Diretriz prática da Academia Americana de Neurologia (AAN) e Sociedade Americana de Epilepsia (AES) para pacientes adultos e pediátricos com síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), relata que o uso de rufinamida (RFN) deve ser considerado eficaz para diminuir a frequência das crises como terapia adjuvante (Nível A), assim como o uso de clobazam (CLB) deve ser considerado também (Nível B).

No entanto, não existem atualmente diretrizes aprovadas sobre o antiepiléptico mais apropriado na terapia medicamentosa para pacientes com LGS.

10) Custo do medicamento (1 Pure CBD®)

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICM S 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mês	Custo global médio estimado do tratamento
	R\$	R\$	R\$	US\$ 149,00	US\$ 1.788,00
<p>PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo</p>					

(*) Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009.

11) Conclusões

O medicamento 1 Pure CBD®/Canabidiol não tem registro na ANVISA embora haja



resolução sobre sua importação; não se encontra disponível em nenhuma lista do serviço público, portanto não é disponibilizado pelo SUS. Não há contrapartida do município nem da União para a compra deste medicamento e o Estado não possui recursos orçados para tal aquisição. O custo anual do tratamento é cerca de R\$11.000,00 (onze mil reais). O sistema público através do PCDT de Epilepsia disponibiliza os seguintes fármacos para o tratamento da epilepsia: Ácido valproico (valproato de sódio), Carbamazepina, Clobazam, Clonazepan, Etossuximida, Fenitoína, Fenobarbital, Gabapentina, Lamotrigina, Levetiracetam, Primidona, Topiramato, Vigabatrina. Não consta no PCDT o uso de canabidiol em epilepsia, nem especificamente em SLG. Consta ainda no PCDT a dieta cetogênica (DC) indicada para pacientes desde a infância até a fase adulta com epilepsia refratária inclusive para a Síndrome de Lennox – Gastaut (SLG).

Segundo relatório médico a paciente no momento faz uso de fenobarbital, levetiracetam e topiramato; já tendo sido submetida à tratamento com carbamazepina, clobazam, Sabril® (vigabatrina) e Depakene® (ácido valpróico), mas com controle insatisfatório da crise. Cumpre ressaltar ainda que, embora estejam disponíveis para o tratamento da epilepsia os medicamentos Gabapentina e Lamotrigina, os quais a paciente até o momento não fez uso, os mesmos estão indicados em bula, respectivamente, apenas para adultos e pacientes pediátricos acima de 12 anos de idade, e adultos e pacientes pediátricos acima de dois anos de idade. Desta maneira, tendo em vista que a paciente atualmente apresenta um ano de idade, neste caso, a substância pleiteada Canabidiol (1 Pure CBD®/Canabidiol) configura uma alternativa terapêutica adjuvante para o manejo das crises que acometem a paciente.

12. Em resposta aos questionamentos do magistrado:

1. O medicamento solicitado foi aprovado pela ANVISA?



O medicamento 1 Pure CBD®/Canabidiol pode ser importado segundo RESOLUÇÃO - RDC Nº 335, DE 24 DE JANEIRO DE 2020 da ANVISA.

No Brasil, a ANVISA autorizou o registro e a comercialização do Mevatyl®, medicamento à base de canabidiol associado à tetraidrocanabinol, para o tratamento da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla. A ANVISA também definiu critérios para importação e publicou uma lista de produtos à base de canabidiol (não registrados no país) para uso excepcional além de ter estabelecido normas para prescrição, dispensação, controle e escrituração de medicamentos à base de canabinoides.

2. O medicamento solicitado está incluído na lista da RENAME dentre os componentes básicos da assistência farmacêutica e é fornecido pelo SUS?

O 1 Pure CBD®/Canabidiol não consta na RENAME nem é fornecido pelo SUS.

3. Em caso positivo: Não aplicável

4. Em caso negativo: Há protocolo para inclusão deste na lista de medicamentos para o tratamento da moléstia da paciente?

Encontra-se em análise pela CONITEC segundo protocolo de 22/09/2020 a incorporação do medicamento Canabidiol 200mg/ml em Epilepsias refratárias da criança e do adolescente aos tratamentos convencionais pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde/MS.

5. No caso acima, qual é o ente político responsável pela aquisição do medicamento solicitado?

O canabidiol não é ofertado pelo SUS para tratamento de epilepsia, sendo assim o canabidiol não consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do



Ministério da Saúde. Não existem até o momento Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde recomendando o uso de canabidiol para tratamento da epilepsia. Somente quando houver a incorporação do medicamento ao SUS o mesmo passará a compor a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e assim será definido em qual componente da Assistência Farmacêutica (Nível de atenção) se encontrará o medicamento preconizado neste Protocolo, de acordo com a política pública estabelecida. Estados e municípios deverão manter as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação dos medicamentos e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes. O Ministério da Saúde retirou da pauta da próxima reunião da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), a solicitação de incorporação do canabidiol (CBD) no Sistema Único de Saúde (SUS). Segundo a CONITEC, o motivo para a retirada seria que o Ministério não concluiu o estudo que vem realizando sobre o tema. Portanto, como se trata de doença rara e o medicamento não disponível no serviço público acredita-se que, caso seja incorporado ao SUS, possa fazer parte possivelmente do componente especializado da Assistência Farmacêutica e de responsabilidade do Governo Federal.

6. Qual o custo médio de aquisição do medicamento e respectiva classificação (alto, médio ou baixo custo)? E referente a classificação quanto ao valor de aquisição, qual é o ente político responsável pela aquisição de tal medicamento?

Estima-se em orçamento de out/2020 o custo de 01 frasco US\$149,00 (cento e quarenta e nove dólares) ao mês (valor estimado em Reais: R\$4.674,00 por 5 frascos). Custo anual do tratamento cerca de R\$11.000,00 (onze mil reais).



7. O medicamento é produzido/fornecido por empresa sediada no país ou depende de importação?

O medicamento 1Pure® CBD é uma formulação própria fabricado pela prestadora de serviços de saúde a Endopure® com sede nos EUA (EndoPure Hodings, LLC 888 Prospect Suite 200 La Jolla, CA 92037 Estados Unidos) e depende de importação.

8. Qual o prazo necessário para o seu fornecimento?

Até 20(vinte) dias após solicitação de embarque segundo fatura anexa nos autos (Invoice n.1252)

9. Existem medicamentos similares fornecidos pelo SUS que sejam eficazes para o tratamento da paciente portadora da Sd.Lennox-Gastaut? Quais são eles?

Não existem medicamentos similares ao canabidiol fornecido pelo SUS. O SUS fornece para o tratamento medicamentoso da epilepsia segundo PCDT do MS os fármacos: Ácido valproico (valproato de sódio), Carbamazepina, Clobazam, Clonazepan, Etossuximida, Fenitoína, Fenobarbital, Gabapentina, Lamotrigina, Levetiracetam, Primidona, Topiramato, Vigabatrina.

10. Em caso positivo:

a. Que ente político é responsável pela sua aquisição?

Os medicamentos Ácido valproico (valproato de sódio), Carbamazepina, Clobazam, Clonazepan, Etossuximida, Fenitoína, Fenobarbital, Gabapentina, Lamotrigina, Levetiracetam, Primidona, Topiramato, Vigabatrina fazem parte da RENAME e portanto fornecidos pelo SUS.

b. Como se dá a eficácia dessa medicação frente a síndrome enfrentada pela requerente quando comparado ao medicamento solicitado?



Segundo relatório médico a paciente no momento faz uso de fenobarbital,levetiracetam e topiramato; já tendo sido submetida a tratamento com carbamazepina,clobazam,vigabatrina e ácido valpróico mas com controle insatisfatório da crise,o que caracteriza um caso refratário ao tratamento medicamentoso.

c. Há ganho real?

Sim,Vide itens 3 e 4.

d. Seria imprescindível a manutenção de sua vida?

Existem evidências científicas que suportam o uso de canabidiol como **adjuvante** no tratamento de pacientes refratários ao tratamento medicamentoso convencional como o caso em questão.

O CBD é considerado um novo agente anticonvulsivante promissor; no entanto, outras investigações em andamento, estudos com um maior número de participantes e de longo prazo definirão melhor o papel exato deste medicamento na epilepsia.

11. Existem outros esclarecimentos/observações que o corpo técnico julgue necessários para balizar a decisão judicial?

Existem evidências científicas suficientes para recomendar o uso de canabidiol, como adjuvante no tratamento de pacientes pediátricos com epilepsia resistente ao tratamento, para reduzir a frequência de convulsões segundo parecer Conselho Federal de Farmácia(2019).

Segundo relatório médico a paciente no momento faz uso de fenobarbital,levetiracetam e topiramato; já tendo sido submetida a tratamento com carbamazepina,clobazam,vigabatrina e ácido valpróico mas com controle insatisfatório da crise.

Segundo PCDT do MS sobre epilepsia, pacientes que permanecerem apresentando crises epilépticas apesar do uso de pelo menos dois antiepilépticos adequadamente



escolhidos e utilizados em esquemas adequados de doses, tanto em monoterapia como em combinação, serão considerados refratários ao tratamento medicamentoso como o caso em questão.

Nenhuma terapia específica para a síndrome de Lennox-Gastaut é eficaz em todos os casos e o distúrbio se mostrou particularmente resistente à maioria das opções terapêuticas. As três formas principais de tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut são medicamentos antiepilépticos (AEDs), terapia dietética (normalmente a dieta cetogênica) ou dispositivo / cirurgia (terapia VNS ou calosotomia do corpo). Consta ainda no PCDT sobre Epilepsia do Ministério da Saúde a terapia com dieta cetogênica (DC) indicada para pacientes desde a infância até a fase adulta com epilepsia refratária inclusive para a Síndrome de Lennox – Gastaut (SLG). Não consta no relatório médico se a paciente já se submeteu a essa opção terapêutica. Segundo Danile Leal Barreto Sampaio, nutricionista clínica no Hospital Sírio-Libanês: “A dieta cetogênica clássica é composta por 90% de lipídios e 10% de carboidratos e proteínas. Por ser uma dieta desequilibrada do ponto de vista nutricional, é imprescindível o acompanhamento especializado com equipe multidisciplinar para monitoramento clínico e laboratorial. O uso da dieta cetogênica pode trazer riscos à saúde como desidratação, hipoglicemia, vômitos, diarreia além de dislipidemia, esteatose hepática, cálculo renal e alterações metabólicas, como hiperuricemia e hipocalcemia.” Raramente, a cirurgia de ressecção é uma opção.

O 1 Pure CBD®/Canabidiol fornece uma opção de tratamento adjuvante segundo recomendações científicas em pacientes com Epilepsia refratária particularmente os com SLG que possam se beneficiar desta terapêutica, como o caso em questão.

13. Referências



Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P and Arzimanoglou A (2017) Expert Opinion on the Management of Lennox–Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Front. Neurol.* 8:505. doi: 10.3389/fneur.2017.00505.

Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. PORTARIA CONJUNTA Nº 17, DE 21 DE JUNHO DE 2018. <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>.

Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):270–278.

Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox–Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 2018;378(20):1888-1897.

Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K; GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Mar 17;391(10125):1085-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30136-3. Epub 2018 Jan 26. PMID: 29395273.

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. Publicado em: 27/01/2020 | Edição: 18 | Seção: 1 | Página: 54. Órgão: Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Diretoria Colegiada. RESOLUÇÃO - RDC Nº 335, DE 24 DE JANEIRO DE 2020.



Alberto Verrottia, Pasquale Strianob, Giulia Iapadrea, Luca Zagarolia, Paolo Bonannic, Giangennaro Coppolad, Maurizio Eliae, Oriano Mecarellif, Emilio Franzonig, Paola De Lisoh, Federico Vigevano, Paolo Curatolo. Review The pharmacological management of Lennox-Gastaut syndrome and critical literature review. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 63 (2018) 17–25.

“Practice guideline update: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy, ”. *Neurology* ®. June 13, 2018.

RESOLUÇÃO CFM Nº 2.113/2014 (Publicada no D.O.U., 16 de dezembro de 2014, seção I, p. 183.). Conselho Federal de Medicina. <http://www.portalmedico.org.br>

Conselho Federal de Farmácia. Parecer nº 00024/2019-CTC/CFE. Brasília-DF, 8 de agosto de 2019.

NT 148.NAT-JUS-CE.

NT 217.NAT-JUS-CE

Danile Leal Barreto Sampaio em
<https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/sua-saude/Paginas/dieta-cetogenica-realizada- apenas-indicacao-medica-evitar-riscos-saude.aspx>

Thiele EA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis S, et al. Cannabidiol significantly reduces drop seizure frequency in Lennox-Gastaut syndrome: results of a multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled trial (GWPCARE4); Abstract from the 2016 Annual American Epilepsy Society; Houston, TX: 2016.



Adam P Ostendorf, Yu-Tze Ng. Review Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017;13 1131–1140. <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S115996>

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 1124/2017.Rio de Janeiro. 01 de dezembro de 2017.