

**NOTA TÉCNICA DE MEDICAMENTO
19/05/2022**

Óleo de Cannabis 200 mg/mL e/ou canabidiol para tratamento de depressão e epilepsia refratária, com síndrome epiléptica idiopática (CID 10 F32.0 e G403)

A nota técnica contém a análise farmacêutica (I) e a análise baseada em evidência científica (II).

I. ANÁLISE FARMACÊUTICA

1. O medicamento está registrado na ANVISA? (X) Não () Sim

Conforme a prescrição de 07/12/2021 o paciente deve fazer uso de “óleo de cannabis rico em CBD 200 mg/ml – frasco com 30 ml”. Não é possível distinguir a empresa responsável pelo produto com base na prescrição. Entretanto, no Brasil temos 18 **produtos a base de Cannabis** registrados até o momento, **conforme dispõe a RDC 327/2019**. 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).

Fonte: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-mais-tres-produtos-de-cannabis-para-uso-medicinal>

2. Em caso de haver registro na ANVISA, quais são as indicações previstas na bula? -

3. Ainda em caso de haver registro na ANVISA, a prescrição está de acordo com as indicações da bula? () Não () Sim

4. Existe medicamento genérico ou similar para o tratamento da enfermidade? Em caso positivo, qual(is)? () Não (X) Sim. Verificar item 1 desta nota técnica.

5. O medicamento está incluído na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME), Relação Estadual de Medicamentos (RESME) ou na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)? Se sim, qual(is)?
(X) Não () Sim.

6. Há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), no âmbito do SUS, para a doença que acomete o paciente? Em caso positivo, especificar qual é.
() Não (X) Sim, _____

PCDT DE EPILEPSIA - Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 – 27/06/2018

O objetivo do tratamento da epilepsia é 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.

CID 10 contemplados neste PCDT:

- G40.0 Epilepsia e síndromes epiléticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal;
- G40.1 Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais simples;
- G40.2 Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais complexas;
- **G40.3 Epilepsia e síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas;**
- G40.4 Outras epilepsias e síndromes epiléticas generalizadas;
- G40.5 Síndromes epiléticas especiais;
- G40.6 Crises de grande mal, não especificada (com ou sem pequeno mal);
- G40.7 Pequeno mal não especificado, sem crises de grande mal;
- G40.8 Outras epilepsias.

Medicamentos padronizados para este PCDT:

Fornecidos pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica:

- 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;
- Clonazepan: solução oral (2,5 mg/ml);
- Fenitoína: comprimidos de 100 mg, suspensão oral 20 mg/mL;

- Fenobarbital: comprimidos de 100 mg e solução oral 40 mg/mL;

Fornecidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica: (SISMEDEX)

- Clobazam: comprimidos de 10 e 20 mg;
- Etossuximida: xarope de 50 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;
- Primidona: comprimidos de 100 e 250 mg;
- Topiramato: comprimidos 25, 50 e 100 mg;
- Vigabatrina: comprimidos de 500 mg.

Alguns medicamentos do PCDT foram utilizados pelo paciente.

7. Quais são os medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da doença que acomete o paciente?

No âmbito do SUS, os medicamentos disponíveis para o tratamento de doenças ou de agravos são aqueles padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). As responsabilidades das instâncias gestoras do SUS (Federal, Estadual e Municipal), em relação aos medicamentos, estão definidas em 3 Componentes: Básico, Estratégico e Especializado (quadro 1).

Quadro 1 Componentes da Assistência Farmacêutica e responsabilidades das instâncias gestoras

	Componente Básico da AF (CBAF) PRC nº 2, de 28 de setembro de 2017, Capítulos I, II e III, Título III e PRC nº 6, de 28 de setembro de 2017, Capítulo I, Título V	Componente Estratégico da AF (CESAF)	Componente Especializado da AF (CEAF) PRC nº 2, de 28 de setembro de 2017, Capítulos I, II, III e IV, Título IV e PRC nº 6, de 28 de setembro de 2017, capítulo II, Título V
Finalidade	Medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em Saúde Ex.: Hipertensão, Diabetes	Medicamentos para tratamento de doenças de perfil endêmico Ex.: Tuberculose, Hanseníase, AIDS	Medicamentos para tratamento de doenças e agravos menos prevalentes e com alto impacto financeiro Ex.: Artrite Reumatoide, Alzheimer, Esclerose Múltipla, Hepatites B e C
Financiamento	Federal - R\$5,58/hab/ano* Estadual – R\$2,36/hab/ano* Municipal – R\$2,36/hab/ano*	Federal	Federal: Grupos 1A e 1B Estadual: Grupo 2 Municipal: Grupo 3
Gerenciamento	Federal: aquisição e distribuição aos Estados de medicamentos contraceptivos e insumos do Programa Saúde da Mulher e de Insulinas Humanas NPH e Regular Estadual: recebimento, armazenamento e distribuição aos	Federal: aquisição e distribuição aos Estados Estadual: recebimento, armazenamento e distribuição aos municípios	Federal: aquisição e distribuição aos Estados dos medicamentos do Grupo 1A e financiamento do Grupo 1B Estadual: aquisição dos medicamentos dos Grupos 1B e 2; armazenamento, distribuição e dispensação aos usuários dos

	<p>municípios dos produtos adquiridos pelo Ministério da Saúde</p> <p>Municipal: aquisição dos medicamentos do elenco do CBAF; recebimento, armazenamento, distribuição e dispensação de todos os medicamentos aos usuários - quer sejam aqueles adquiridos pelo município quer sejam os adquiridos pelo Ministério da Saúde</p>	<p>Municipal: recebimento, armazenamento e dispensação aos usuários</p>	<p>medicamentos dos grupos 1A, 1B e 2</p> <p>Municipal: aquisição, recebimento, armazenamento e dispensação aos usuários dos medicamentos do Grupo 3 (previstos no CBAF). Os medicamentos dos demais grupos (1 e 2) podem ser dispensados pelos municípios, conforme pactuação regional.</p>
<p>Locais de acesso</p>	<p>Municipal: Unidades Básicas de Saúde</p>	<p>Municipal: Unidades Básicas de Saúde</p>	<p>Estadual: Farmácias das Regionais de Saúde para medicamentos dos grupos 1A, 1B e 2</p> <p>Municipal: Unidades Básicas de Saúde para medicamentos do Grupo 3</p>

Sobre a política de incorporação de medicamentos no SUS

Com relação aos medicamentos não contemplados pelos Componentes da Assistência Farmacêutica salientamos que a legislação regente da matéria, a Lei nº 12.401/2011, no seu artigo 19Q, estabelece que “a incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS”.

O Decreto nº7.508/2011, no artigo 26, dispõe que “o Ministério da Saúde é o órgão competente para dispor sobre a RENAME e os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em âmbito nacional, observadas as diretrizes pactuadas pela CIT”.

Portanto, é competência do Ministério da Saúde atualizar a RENAME e os PCDT, inserir ou padronizar medicamentos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, os quais, obrigatoriamente devem ser fornecidos de acordo com os critérios estabelecidos pelo mesmo.

8. O medicamento postulado foi submetido à análise da CONITEC? Em caso positivo, qual foi o parecer daquele órgão?

() Não () Sim, _____

Em 2020 a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE/MS solicitou análise do canabidiol para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais. Após análise da evidência científica disposta no Relatório nº 621/2021 e das contribuições da consulta pública, houve a decisão de não incorporação no SUS (Portaria SCTIE/MS nº 25/2021 - Publicada em 02/06/2021).

Trecho extraído do Relatório nº 621/2021:

“os membros da Conitec consideraram que não há evidências suficientes para justificar a incorporação de um produto de cannabis específico, considerando: a) grande variabilidade de apresentação dos produtos de cannabis; b) não comprovação de intercambialidade ou equivalência entre os produtos disponíveis e os que foram utilizados nos estudos clínicos; c) incertezas quanto a eficácia e magnitude do efeito dos produtos de cannabis para a indicação proposta; d) incertezas quanto a custo-efetividade e impacto orçamentário, com potencial de expansão da utilização para indicações além da população-alvo avaliada; e) relato de representante de pacientes com a condição clínica específica, indicando coerência com os eventos adversos identificados na literatura científica; e f) contribuições à consulta pública

com entendimento ao encontro das argumentações apresentadas na recomendação preliminar. “

9. Qual o preço máximo do medicamento estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)?

Os produtos a base de Cannabis não têm preço definido pela CMED. Esta apresenta os preços dos medicamentos regulados, nos termos da Resolução CMED nº 02, de 05 de março de 2004, e os preços dos medicamentos liberados, nos termos da Resolução CMED nº 02, de 26 de março de 2019 e Comunicado nº 04, de 26 de março de 2019.

II. ANÁLISE DE ESPECIALISTA EM SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Médicos e Farmacêuticos com formação em SBE

Quais as evidências sobre o impacto da tecnologia (descrever quais os estudos – Medicina Baseada em Evidências – e referência bibliográfica), seus níveis de evidência e grau de recomendação de acordo com os estudos utilizados?

Com o objetivo de averiguar a melhor evidência científica para o caso em questão foi realizada uma busca de estudos científicos por meio do PubMed (MEDLINE) em 19/05/2022. Trata-se de paciente adulto, com epilepsia refratária a diversos anticonvulsivantes. A maioria dos ensaios clínicos e revisões sistemáticas elegem a população pediátrica e/ou com epilepsia por diversas etiologias, como Síndrome de Dravet, de Lennox-Gastaut e outras, o que torna difícil a extrapolação dos resultados para o caso em questão.

Considerado adequado, o levantamento mais atual é uma *overview* (revisão) que mapeou as evidências obtidas em revisões sistemáticas, sobre os efeitos (benefícios e danos) de derivados de cannabis (extrato ou toda a planta) e seus análogos sintéticos usados para fins terapêuticos em diferentes condições de saúde:

a) Riera et al, 2021 (estudo citado neste processo):

Encontraram somente um ensaio clínico randomizado, de 2012. Foi utilizado Canabidiol 200 a 300 mg/dia *versus* placebo por 4 semanas, em 12 pacientes. Os resultados observados foram:

- Frequência das crises: não houve diferença entre os tratamentos, os autores não descreveram os valores numéricos encontrados. A certeza de evidência não foi avaliada.
- Eventos adversos: O único evento relatado foi sonolência leve no grupo canabidiol (os autores não descreveram os valores numéricos encontrados. A certeza de evidência não foi avaliada.

Apesar de ser uma revisão sistemática, para o caso em questão foi encontrado somente um ensaio clínico, com número de participantes baixo, fator que diminui a confiabilidade.

Para cada situação clínica existe uma classificação hierárquica das provas científicas, que parte dos estudos publicados com maior nível de evidência, as revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos controlados (nível 1A). A evidência decresce passando por resultados de ensaios clínicos randomizados individuais (nível 1B), estudos de coorte, estudos de caso-controle, relato de casos, até o menor nível de evidência, a opinião de especialistas (nível 5). Para melhor compreensão vide o anexo I que traz os detalhes da

classificação dos níveis de evidência científica, segundo o Centro Oxford de MBE, para Tratamento/Prevenção/Etiologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. DATASUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em < <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> >. Acesso em 18/05/2022.

BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias em avaliação. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em 18/05/2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais **Renome**. Brasília : Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Epilepsia. Disponível em < http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia_2019.pdf>. Acesso em 19/05/2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019 que *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 dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências*. Diário Oficial da União - Publicado em: 11/12/2019 | Edição: 239 | Seção: 1 | Página: 194.

RIERA R, PACHECO RL, BAGATTINI ÂM, MARTIMBIANCO ALC. Efficacy and safety of therapeutic use of cannabis derivatives and their synthetic analogs: Overview of systematic reviews. *Phytother Res*. 2022 Jan;36(1):5-21. doi: 10.1002/ptr.7263. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34841610.

Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) - Indicação de Medicamentos e Evidência Científica

Declaramos não possuir conflitos de interesse

ANEXO I

Quadro 1 –Nível de Evidência Científica por “Oxford Centre for Evidence-based Medicine” para estudos sobre tratamento/prevenção/etiologia.

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - “Oxford Centre for Evidence-based Medicine”					
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Série de casos do tipo “tudo ou nada”	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas (<i>outcomes research</i>)	-----	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controle	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Controle	-----	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

Fonte: CONITEC. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Oxford-Centre-for-Evidence-Based-Medicine.pdf.