

Canabidiol 200mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléticos

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Parecer técnico-científico e Análise de Impacto Orçamentário

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Avaliação econômica

Rosa Camila Lucchetta - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT)

Coordenação-Geral de Inovação Tecnológica na Saúde – CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Laís Pantuzza - CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Alexander Itria - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado – DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados abaixo que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec.	13
Tabela 2. Sumário dos resultados sobre eficácia, efetividade e segurança do canabidiol para crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos.	19
Tabela 3. Probabilidades de transição de efetividade ajustadas para ciclos trimestrais.	25
Tabela 4. Custeio.	26
Tabela 5. Resultados determinísticos análise de custo-efetividade e custo-utilidade.	28
Tabela 6. Resultados das análises de sensibilidade determinísticas univariada (cenários).	31
Tabela 7. Projeção da população entre 2 e 17 anos com CID 40.3 e 40.4 com recebimento de medicamentos pelo SUS até 2025, por idade, por ano.	32
Tabela 8. Proporção de pacientes com epilepsia e idade entre 2 e 17 anos que apresentam resposta inadequada ou insuficiente aos medicamentos antiepilépticos disponíveis.	33
Tabela 9. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário e número de pacientes correspondentes.	33
Tabela 10. Peso por idade, em quilos, adotado na análise de impacto orçamentário, de acordo com os percentis 5, 50 e 95.	34
Tabela 11. Número de frascos de Canabidiol Prati-Donaduzzi 200mg/ml (cada frasco contém 30ml) necessário ao ano, de acordo com os percentis 5, 50 e 95 das curvas de crescimento de peso por idade.	34
Tabela 12. Custo anual por paciente, por idade, considerando preço proposto com e sem incidência tributária.	35
Tabela 13. Impacto orçamentário anual e total em diferentes taxas de difusão, considerando preço proposto com incidência tributária e percentil 50 para o cálculo de dose.	36
Tabela 14. Impacto orçamentário anual e total em diferentes taxas de difusão, considerando preço proposto sem incidência tributária e percentil 50 para o cálculo de dose.	36
Tabela 15. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 12/2021, de acordo com a origem.	42
Tabela 16. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 12/2021, no formulário técnico-científico.	42
Tabela 17. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 12/2021, de acordo com a origem.	47
Tabela 18. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 12/2021, no formulário de experiência ou opinião.	48

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	11
--	----

Quadro 2. Preço proposto para incorporação no SUS e custo anual médio do tratamento com o Canabidiol Prati-Donaduzzi 200mg/mL para crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléticos.....	12
Quadro 3. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em novembro de 2020.....	16
Quadro 4. Características do modelo de análise de custo-efetividade e custo-utilidade (caso-base).	23
Quadro 5. Parâmetros e cenários alternativos possíveis de serem variados em análise de sensibilidade determinística univariada.	27
Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária.	37
Quadro 7. Exemplos de relatos de experiência com canabidiol isolado em crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléticos, apresentados na consulta pública nº 12/2021.	51

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.....	17
Figura 2. Modelo conceitual da análise de custo-efetividade.....	24
Figura 3. Planos de custo-efetividade incremental, considerando PSA.....	29
Figura 4. Análise de sensibilidade determinística multivariada considerando $\pm 10\%$	30

SUMÁRIO

TABELAS.....	3
QUADROS	3
FIGURAS.....	4
1. APRESENTAÇÃO	6
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	6
3. RESUMO EXECUTIVO	7
4. INTRODUÇÃO.....	10
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	11
6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA.....	13
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	13
Pergunta de pesquisa	13
Busca por evidências	15
Síntese dos resultados.....	18
8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	22
Avaliação econômica.....	22
Impacto orçamentário.....	31
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	37
10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	38
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	40
13. CONSULTA PÚBLICA	41
Contribuições técnico-científicas.....	41
Contribuições sobre experiência ou opinião	47
Avaliação global das contribuições.....	48
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	49
15. DECISÃO.....	49
16. REFERÊNCIAS	53
ANEXO 1. Características dos estudos incluídos.....	56
ANEXO 2. Principais resultados de eficácia e efetividade dos estudos incluídos	59
ANEXO 3. Principais resultados de segurança dos estudos incluídos.....	61



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação do canabidiol para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos no SUS, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõe este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do canabidiol para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos, na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Canabidiol

Decisão: não incorporar o canabidiol para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme Portaria nº 27, publicada no Diário Oficial da União nº 103, Seção 1, página 119, em 2 de junho de 2021. (produto de Cannabis contendo até 0,2% de tetrahydrocannabinol)

Indicação: Crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE/MS

Introdução: Crianças e adolescentes com epilepsia enfrentam importantes impactos em qualidade de vida devido a interferência em atividades da vida diária e estigma social, além dos eventos adversos provocados pelos medicamentos antiepilépticos. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia (2018) inclui os medicamentos: valproato de sódio, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, primidona, topiramato e vigabatrina. Entretanto, cerca de 30% dos pacientes são considerados refratários aos medicamentos, quando permanecem apresentando crises epiléticas apesar do uso de pelo menos dois antiepilépticos, tanto em monoterapia como em combinação. Nesses casos, as alternativas disponíveis são o tratamento cirúrgico ou estimulação elétrica do nervo vago. Outras opções têm sido buscadas por pacientes, famílias e profissionais de saúde, destacando-se o uso medicinal da *cannabis*.

Pergunta: O canabidiol é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos?

Evidências clínicas: A evidência disponível de eficácia, efetividade e segurança do canabidiol em crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos é baseada em três ensaios clínicos randomizados (ECR), controlados por placebo, e suas extensões abertas, que incluíram pacientes com síndromes específicas de epilepsia refratária: Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) e Síndrome de Dravet (SD). Também foram identificados seis estudos observacionais sem grupo controle e uma revisão sistemática com meta-análise dos resultados dos ECR. Ao todo foram incluídos 1.487 pacientes, e acompanhamento entre 12 e 144 semanas. Observou-se benefício estatístico em qualidade de vida (QOFCE) após três meses de tratamento com canabidiol (diferença entre médias=8,12; desvio padrão=9,85; $p < 0,001$; $n=48$) e redução de cerca de 50% na frequência de crises epiléticas totais por até 2 anos. Nesse período, entre 40% e 60% dos pacientes atingem pelo menos 50% de redução na frequência de crises epiléticas totais e cerca de 30% dos pacientes atingem pelo menos 75% de redução. Menos de 10% dos pacientes chegam a ficar sem crises epiléticas. Foram relatados 22 óbitos entre os pacientes tratados por até 3 anos. Acima de 80% dos pacientes relatam eventos adversos ao longo de 3 anos de acompanhamento, sendo os mais comuns: sonolência, redução de apetite, diarreia, vômito e perda de peso. Entre 20% e 40% dos pacientes apresentaram eventos adversos graves nesse período, sendo o mais comum o estado de mal epilético. A perda de seguimento mostrou-se progressiva ao longo do acompanhamento, sendo de até 10% nos primeiros 6 meses, 24% em 2 anos e chegando a 65% em 3 anos. Cerca de 10% dos casos de interrupção do tratamento ocorrem devido a eventos adversos. A certeza da evidência foi considerada entre moderada e muito baixa a depender do desfecho. As penalizações ocorreram devido a evidência indireta (população e intervenção), risco de viés (no caso dos estudos observacionais sem grupo controle) e imprecisão.

Avaliação econômica: O uso de canabidiol como terapia adjuvante nas síndromes de Lennox-Gastaut e de Dravet resulta em benefício clínico aos pacientes, mediante incremento de gastos quando considerados parâmetros médios, resultando em RCEI de R\$ 1,6 mil por crise evitada e de R\$ 3,6 milhões por QALY ganho. Os valores foram considerados bastante elevados, considerando o baixo custo estimado para o tratamento da crise epilética ou ainda valores de limiar usualmente adotados para QALY (0,7 a 3 PIB per capita). Além disso, quando considerada incerteza, o benefício clínico não é confirmado tanto para crises evitadas, quanto para QALY ganho.

Análise de Impacto Orçamentário: A partir da proposta de preço apresentada pela empresa Prati-Donaduzzi, de R\$ 1.850,41 por unidade com incidência tributária ou R\$ 1.497,42 sem incidência tributária, estimou-se um custo anual médio do tratamento de R\$ 74.865 e R\$ 60.584, respectivamente, por paciente. O impacto orçamentário foi estimado para pacientes com as Síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet, com idade entre 2 e 17 anos, no âmbito do SUS, considerando apenas os custos diretos com a aquisição da tecnologia, em horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025). A população foi estimada a partir de demanda aferida, aplicando-se crescimento linear de 2% ao ano e restringindo-se a

30% a proporção de pacientes com resposta inadequada ou insuficiente aos medicamentos antiepilépticos disponíveis. A dose de canabidiol foi fixada em 20mg/kg/dia, com cálculo de peso baseado no percentil 50 das curvas de crescimento da OMS. Para o preço com impostos, estimou-se que para atender toda a população elegível, formada por cerca de 1.000 pacientes ao ano, o impacto orçamentário anual seria em torno de R\$ 80 milhões, com R\$ 416.358.156 acumulados em cinco anos. Com taxas de difusão chegando a 50% e 85% no quinto ano após a incorporação, o impacto acumulado seria de R\$ 126.556.164 e R\$ 231.470.061, respectivamente. Para o preço sem impostos, o impacto orçamentário anual para toda a população elegível seria de até R\$ 70 milhões, com R\$ 336.932.371 acumulados em cinco anos. O impacto orçamentário com as menores taxas de difusão foi estimado em R\$ 102.413.914 com difusão mais lenta (até 50%) e R\$ 187.314.108 com difusão intermediária (até 85%).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificados dois medicamentos potenciais para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária, em fase 3 ou 4 de pesquisa clínica: rituximabe e vatiquinona. Os medicamentos identificados não possuem registro na Anvisa, FDA ou EMA para essa indicação.

Recomendações internacionais: NICE (Inglaterra) e SMC (Escócia) avaliaram o medicamento Epidiolex®, um extrato vegetal à base de canabidiol purificado na concentração de 100mg/ml, recomendando sua utilização exclusivamente para as Síndromes de Dravet e de Lennox-Gastaut. ANMAT (Argentina) recomendou a favor da utilização de produtos purificados de canabidiol para Síndrome de Dravet. Não foram identificadas avaliações conduzidas pelo CADTH (Canadá), PBAC (Austrália) e demais países da RedETSA.

Considerações finais: Crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos correspondem a uma grande parcela de pacientes, com importante carga de doença. A evidência de melhor qualidade disponível inclui apenas pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut e Síndrome de Dravet, nos quais observou-se benefício em redução na frequência de crises epiléticas, com gastos incrementais para o SUS de R\$ 1,6 mil por crise evitada. A partir do impacto orçamentário estimado apenas para essas síndromes, espera-se gasto anual de até R\$ 80 milhões.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário consideraram que as evidências disponíveis incluíram poucos pacientes e apresentaram benefício clínico questionável e aumento importante de eventos adversos e descontinuação do tratamento, com resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados. Assim, os membros do Plenário deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do Canabidiol Prati-Donaduzzi 200mg/ml para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 12/2021 foi realizada entre os dias 23/02/2021 e 15/03/2021, e posteriormente reaberta entre os dias 22/03/2021 e 31/03/2021. Ao todo, foram recebidas 4.661 contribuições, sendo 779 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 3.882 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Não foram apresentadas contribuições de empresas produtoras da tecnologia avaliada. As evidências científicas apresentadas não alteraram o corpo de evidências já analisado no relatório. Observou-se receptividade positiva à disponibilização pelo SUS de produtos à base de cannabis, mas não como canabidiol isolado e comercializado exclusivamente por uma única indústria farmacêutica. As contribuições foram ao encontro das argumentações apresentadas na recomendação preliminar, a qual foi mantida.

Recomendação final da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 97ª Reunião Ordinária, no dia 06 de maio de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do canabidiol para crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos no SUS, sem prejuízo a novas solicitações de incorporação futuras. 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. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 616/2021.

Decisão: não incorporar o canabidiol para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme Portaria nº 25, publicada no Diário Oficial da União nº 103, Seção 1, página 118, em 2 de junho de 2021.

4. INTRODUÇÃO

A epilepsia é definida pela *International League Against Epilepsy* (ILAE) como uma doença que se apresenta com qualquer uma das seguintes condições: 1) pelo menos duas crises epiléticas não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com um intervalo superior a 24 h; 2) uma crise epilética não provocada (ou reflexa) e a probabilidade de ocorrência de outras crises similar ao risco geral de recorrência (de pelo menos 60%) após duas crises epiléticas não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos; ou com 3) diagnóstico de uma síndrome epilética (1). Uma crise epilética é definida como “a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas secundários a atividade neuronal cerebral anormal excessiva ou síncrona” (2,3). Uma crise é considerada não provocada quando não é identificado um fator que tenha reduzido o limiar e produzido uma crise, como em concussões ou febre (1).

O diagnóstico de uma crise epilética pode ser feito clinicamente, com a obtenção da história detalhada e exame físico geral, com ênfase nas áreas neurológica e psiquiátrica. Informações importantes incluem idade de início, frequência de ocorrência de crises e intervalos entre as crises. Exames complementares, como eletroencefalograma (EEG) podem auxiliar a identificação do tipo e localização da atividade epileptiforme e orientar na classificação da síndrome epilética e conduta terapêutica (3). Estima-se que há mais de 65 milhões de pessoas em todo o mundo com epilepsia, sendo que a prevalência é maior em países de baixa renda, comparada à de países de renda mais alta (4). Pacientes com epilepsia apresentam risco de mortalidade superior à da população em geral e menor expectativa de vida (5,6). Em especial em crianças e adolescentes, há importantes impactos em qualidade de vida devido a interferência em atividades da vida diária e estigma social, além dos eventos adversos provocados pelos medicamentos antiepiléticos (3).

O tratamento da epilepsia é principalmente medicamentoso, com cerca de 70% dos pacientes atingindo a remissão da doença, ou seja, permanecer livre de crises (6). Quando o indivíduo permanece livre de crises por 10 anos, após 5 anos sem fármacos antiepiléticos, a epilepsia é considerada como “resolvida”. Nesse caso, diz-se que a pessoa não tem mais epilepsia, mas isso não garante que ela não retornará (1). No âmbito do SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para epilepsia, publicado em 2018, inclui os medicamentos: valproato de sódio, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, primidona, topiramato e vigabatrina (3). O PCDT preconiza que a escolha pelo medicamento deve considerar seus efeitos esperados de eficácia e segurança, a tolerabilidade individual e a facilidade de administração. Em caso de falha a um primeiro fármaco em monoterapia após 3 meses, sugere-se a troca por outro medicamento, também em monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, recomenda-se a combinação de dois fármacos antiepiléticos (3).

Pacientes que permanecerem apresentando crises epiléticas apesar do uso de pelo menos dois antiepiléticos, tanto em monoterapia como em combinação, serão considerados refratários ao tratamento medicamentoso. Nesse caso, pode-se considerar o tratamento cirúrgico da epilepsia (3). Nos casos em que não há indicação de cirurgia, pode-se indicar a estimulação elétrica do nervo vago (7). Alternativas a esse cenário têm sido buscadas por pacientes, famílias e profissionais de saúde e, dentre elas, destaca-se o uso medicinal da cannabis. A cannabis refere-se a um gênero de plantas

com várias espécies reconhecidas, como a *sativa* e a *indica* (8). Sua composição inclui diferentes quantidades dos canabinoides tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD). O THC é um agente psicoativo com potencial para desencadear atividade convulsiva. O CBD, por outro lado, não apresenta atividade psicoativa e tem sido sugerida uma ação antiepiléptica. O mecanismo de sua ação antiepiléptica, entretanto, ainda não está elucidado (8). A apresentação farmacêutica do CBD é em geral na forma de soluções purificadas à base de óleo. O medicamento Epidiolex 100 mg/ml, que contém canabidiol como seu princípio ativo, recebeu autorização para comercialização pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) em 2018 (9) e pelo *European Medicines Agency* (EMA) em 2019 (10). Em ambos os casos, as autorizações foram específicas para as indicações de formas raras de epilepsia refratária: síndrome de *Lennox Gastaut* (SLG) e síndrome de *Dravet* (SD).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O canabidiol (CBD) é um fitocanabinoide de nome químico: 2-[(1R,6R)-3-metil-6-(1-metiletenil)-2-ciclohexen-1-il]-5-pentil-1,3-benzenodiol, número CAS: 13956-29-1 e fórmula molecular: $C_{21}H_{30}O_2$ (11). O canabidiol objeto desta análise é um produto de cannabis na forma de solução oral com concentração de THC até 0,2%.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Produto de cannabis
Princípio ativo	canabidiol
Nome comercial	Canabidiol Prati-Donaduzzi Canabidiol Nunature
Apresentação	Solução oral nas concentrações de 200 mg/ml, 20mg/ml, 50mg/ml, 17,18mg/ml ou 34,36mg/ml em embalagem com 1 frasco de 30 mL acompanhado de seringa dosadora
Detentor do registro	Prati, Donaduzzi & Cia LTDA Nunature Distribuição do Brasil LTDA
Fabricante	Prati, Donaduzzi & Cia LTDA Nunature Distribuição do Brasil LTDA
Indicação aprovada na Anvisa	A autorização para comercialização concedida pela Anvisa não apresenta indicação específica
Indicação proposta	Tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos
Posologia e Forma de Administração	O produto deve ser administrado por via oral com o auxílio de seringa dosadora, logo após as refeições. A posologia pode variar de acordo com características e gravidade da patologia, idade, peso corporal, uso de medicamentos pelo paciente e resposta clínica (12).
Patente	A patente de número BR 112018005423-2, depositada em 2016 pela Prati-Donaduzzi, foi concedida em junho de 2020 e expira em setembro de 2036 (20 anos, contados a partir de 16/09/2016).

Contraindicações e advertências	<p>O medicamento é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes da fórmula, pacientes usuários de drogas de abuso e crianças menores de 2 (dois) anos de idade. Este produto não possui os estudos clínicos completos que comprovam a sua eficácia e segurança. Há incertezas quanto à segurança à longo prazo do uso dos produtos de Cannabis como terapia médica. O uso do produto de Cannabis é admitido quando há uma condição clínica definida em que outras opções de tratamentos estiverem esgotadas e que dados científicos sugerem que a Cannabis pode ser eficaz. O produto pode causar dependência física ou psíquica e deve ser administrado com cautela em pacientes com contraceptivos orais, pois pode ocasionar redução da eficácia de contraceptivos orais (12).</p>
Eventos adversos	<p>Os eventos adversos descritos na literatura científica em estudos com produtos de Cannabis são: infecções em geral, sonolência, sedação, insônia, aumento ou redução do apetite, perda de peso, distúrbios gastrointestinais, distúrbios respiratórios, irritabilidade, agitação, agressividade, fadiga, astenia, mal-estar, reações de hipersensibilidade na pele e alteração nos níveis de enzimas hepáticas (12).</p>

O preço do Canabidiol não é regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos da Anvisa (CMED), não tendo, portanto, um preço máximo de venda ao consumidor final ou ao governo. Buscas livres realizadas pela internet em novembro de 2020 identificaram que o Canabidiol Prati-Donaduzzi 200mg/ml vem sendo comercializado em drogarias com preços que variam entre R\$ 1.975 e R\$ 2.500 por frasco de 30ml. Não foram localizadas compras públicas de produtos de cannabis em consulta realizada em maio de 2021 no Banco de Preços em Saúde.

Em consulta formal à Prati-Donaduzzi, a Secretaria Executiva da Conitec obteve a proposta de preço de R\$ 1.850,41 por unidade na concentração de 200mg/ml, considerando incidência tributária. Desconsiderando a incidência tributária, o preço proposto é de R\$ 1.497,42. O custo anual médio do tratamento por paciente seria de R\$ 74.865, com a incidência de impostos, e de R\$ 60.584 sem a incidência de impostos. O produto de cannabis Canabidiol Nunature obteve autorização sanitária em abril de 2021 e ainda não se encontra disponível no mercado. O preço proposto para incorporação e o custo anual médio do tratamento estão apresentados no Quadro 2.

Quadro 2. Preço proposto para incorporação no SUS e custo anual médio do tratamento com o Canabidiol Prati-Donaduzzi 200mg/mL para crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos.

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação (com impostos)	Preço proposto para a incorporação (sem impostos)	Custo anual médio do tratamento (com impostos)	Custo anual médio do tratamento (sem impostos)
Frasco contendo 30 mL de solução de canabidiol (200 mg/mL) + seringa	R\$ 1.850,41	R\$ 1.497,42	R\$ 74.865	R\$ 60.584

Apesar da autorização sanitária concedida pela Anvisa, aponta-se que a Resolução do CFM nº 2.113, de 2014, aprovou o uso do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais apenas como uso compassivo, com prescrição restrita às especialidades de neurologia, neurocirurgia e psiquiatria previamente cadastrados no CRM/CFM para esse fim. Os pacientes submetidos ao tratamento compassivo

com o canabidiol também devem ser cadastrados no Sistema CRM/CFM para o monitoramento da segurança e efeitos colaterais. De acordo com a publicação do CFM, a resolução seria revista após dois anos, mas ela ainda segue vigente.

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

A Secretaria Nacional de Cuidados e Prevenção às Drogas (Secretaria Especial do Desenvolvimento Social, Ministério da Cidadania) encaminhou à SCTIE o Ofício Nº 292/2020/SEDS/SENAPRED/MC no dia 01 de setembro de 2020, em que apresenta “solicitação para a inclusão na lista de medicamento oferecidos pelo Sistema Único de Saúde - SUS os fármacos à base de canabidiol (CBD), devidamente registrados no país”. Apontam que “o alto custo dos referidos medicamentos tem impedido a utilização pelas camadas menos favorecidas da sociedade, o que demanda a atuação estatal para cumprimento do disposto no art. 196 da Constituição Federal, bem como dos ditames da Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990”. O ofício acrescenta que o “fornecimento pelo SUS de medicamentos à base de canabidiol serve ainda ao propósito de esvaziar as propostas legislativas em trâmite no Congresso Nacional, sobretudo o PL 399/2015 e seu Substitutivo, que visam a alteração da legislação de controle para a permissão do cultivo e comercialização indiscriminada da maconha sob o falacioso argumento de dificuldade de acessos aos medicamentos já autorizados pelo órgão federal”.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Pergunta de pesquisa

O canabidiol é eficaz, efetivo e seguro no tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos?

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec.

População	Crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos
Intervenção (tecnologia)	canabidiol
Comparação	Sem restrição
Desfechos (Outcomes)	Eficácia, efetividade e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos)

População

A população priorizada é composta por crianças e adolescentes com diagnóstico confirmado de epilepsia, independentemente do tipo ou etiologia, refratária a medicamentos antiepilépticos. O PCDT para Epilepsia (2018) (3) preconiza três cursos de tratamento com os medicamentos valproato de sódio, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, primidona, topiramato e vigabatrina (3).

Recomenda-se que em caso de falha a um primeiro fármaco em monoterapia após três meses, deve-se trocá-lo por outro medicamento, também em monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, recomenda-se a combinação de dois fármacos antiepilépticos (3). Pacientes que permanecerem apresentando crises epiléticas apesar do uso de pelo menos dois antiepilépticos, tanto em monoterapia como em combinação, serão considerados refratários ao tratamento medicamentoso. Estima-se que cerca de 30% dos pacientes são refratários a medicamentos (6).

Intervenção

A intervenção avaliada é o canabidiol na forma de produto de cannabis, com apresentação em solução oral na concentração de 200 mg/ml, conforme disponibilidade em território nacional. O produto Canabidiol Prati-Donaduzzi 200 mg/ml recebeu autorização sanitária da Anvisa em 2020 por meio da regulamentação dada pela RDC Nº 327/2019, 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”* (11). De acordo com a resolução, a rotulagem, embalagem ou folheto informativo do produto de cannabis *“não poderão conter qualquer indicação quanto à destinação de uso, especialmente incluindo alegações terapêuticas ou medicinais de forma direta ou indireta”* (Art. 32, III), ao passo que a embalagem deve conter a frase, em negrito: *“Este produto não possui eficácia e segurança avaliada pela Anvisa”* (Art. 36, V), sendo *“a indicação e forma de uso dos produtos de Cannabis de responsabilidade do médico assistente”* (Art. 49) (11). Assim, apesar de ter sua prescrição controlada, o produto não apresenta indicações específicas e não está sujeito a regulação de preços por meio da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

De acordo com o folheto informativo, o Canabidiol Prati-Donaduzzi 200 mg/ml deve ser administrado por via oral com o auxílio de seringa dosadora, logo após as refeições. A posologia pode variar de acordo com características e gravidade da patologia, idade, peso corporal, uso de medicamentos pelo paciente e resposta clínica (12). O folheto também informa que ele é contraindicado para pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes da fórmula, pacientes usuários de drogas de abuso e crianças menores de 2 (dois) anos de idade. Seu uso seria admitido quando há uma condição clínica definida em que outras opções de tratamentos estiverem esgotadas e que dados científicos sugerem que a Cannabis pode ser eficaz. Informa ainda que o produto pode causar dependência física ou psíquica e deve ser administrado com cautela em pacientes com contraceptivos orais, pois pode ocasionar redução da eficácia de contraceptivos orais (12).

Apesar da autorização sanitária concedida pela Anvisa, aponta-se que a Resolução do CFM nº 2.113, de 2014, aprovou o uso do canabidiol para o tratamento de epilepsias da criança e do adolescente refratárias aos tratamentos convencionais apenas como uso compassivo, com prescrição restrita às especialidades de neurologia, neurocirurgia e psiquiatria previamente cadastrados no CRM/CFM para esse fim. Os pacientes submetidos ao tratamento compassivo

com o canabidiol também devem ser cadastrados no Sistema CRM/CFM para o monitoramento da segurança e efeitos colaterais. De acordo com a publicação do CFM, a resolução seria revista após dois anos, mas ela ainda segue vigente.

Comparador

Esta análise não restringe a comparação a produtos ativos ou placebo. De acordo com o PCDT para Epilepsia (2018), pacientes refratários ao tratamento medicamentoso poderão considerar o tratamento cirúrgico da epilepsia (3). Nos casos em que não há indicação de cirurgia, pode-se indicar a estimulação elétrica do nervo vago (7). Diante da complexidade, característica invasiva e diferentes mecanismos de ação, não se exigirá nesta análise que o canabidiol tenha sido comparado diretamente ao tratamento cirúrgico ou estimulação elétrica do nervo vago. Caso seja incorporado, sua posição na linha de tratamento poderia ser anterior a estas alternativas.

Desfechos

Serão considerados como desfechos de eficácia e efetividade de maior relevância a qualidade de vida (crítico) e a frequência de crises epiléticas, em especial os desfechos de ausência de crises epiléticas e a redução de 50% na frequência de crises epiléticas de todos os tipos (crítico). Para os desfechos de segurança, serão consideradas de maior relevância a frequência de óbitos (crítico) e eventos adversos graves (crítico). Também serão considerados os desfechos de frequência de eventos adversos totais (importante) e frequência de interrupção do tratamento (importante).

Tipos de estudo

A fim de assegurar maior sensibilidade dos critérios de inclusão, serão considerados os estudos primários randomizados ou observacionais, prospectivos ou retrospectivos, com ou sem grupo controle. Também serão considerados os estudos secundários do tipo revisão sistemática, com ou sem meta-análise.

Busca por evidências

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em novembro de 2020. Foram utilizadas as plataformas de busca Medline (via PUBMED) e Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde, via Biblioteca Virtual em Saúde). O Quadro 3 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 3. Estratégia de busca nas plataformas consultadas em novembro de 2020.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	("Epilepsy"[MeSH Terms] OR ("Epileptic Syndromes"[MeSH Terms] OR "drug resistant epilepsy"[MeSH Terms]) OR "Seizures"[MeSH Terms] OR ("epilepsie"[All Fields] OR "Epilepsy"[MeSH Terms] OR "Epilepsy"[All Fields] OR "epilepsies"[All Fields] OR "epilepsy s"[All Fields] OR ("seizural"[All Fields] OR "seizure s"[All Fields] OR "seizured"[All Fields] OR "Seizures"[MeSH Terms] OR "Seizures"[All Fields] OR "seizure"[All Fields] OR "seizuring"[All Fields]) OR "drug resistant epilepsy"[All Fields] OR ("epilepsie"[All Fields] OR "Epilepsy"[MeSH Terms] OR "Epilepsy"[All Fields] OR "epilepsies"[All Fields] OR "epilepsy s"[All Fields]))) AND ("cannabidiol"[MeSH Terms] OR "cannabis"[MeSH Terms] OR ("cannabidiol"[MeSH Terms] OR "cannabidiol"[All Fields] OR "cannabidiolic"[All Fields] OR ("epidiolex"[Supplementary Concept] OR "epidiolex"[All Fields] OR "epidiolex"[All Fields] OR "cannabidiol"[MeSH Terms] OR "cannabidiol"[All Fields] OR "cannabidiolic"[All Fields]) OR "CBD"[All Fields] OR ("cannabis"[MeSH Terms] OR "cannabis"[All Fields] OR "cannabi"[All Fields])))	516
Lilacs (BVS)	((epilepsia OR "Drug Resistant Epilepsy" OR "epileptic syndromes" OR "síndrome epileptica" OR "EPILEPSIA" OR epilepsy OR seizures)) AND ((canabidiol OR cannabidiol OR cannabis OR epidiolex OR cbd)) AND (db:("LILACS" OR "BRISA"))	20
Total		536

Fonte: Elaboração própria.

Seleção de estudos

Crítérios de inclusão: Foram incluídas publicações de revisões sistemáticas, ECR e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos), sem restrição de data de publicação, disponíveis em idioma português, inglês ou espanhol, que avaliaram o uso de canabidiol em crianças e adolescentes, com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléticos.

Crítérios de exclusão: Foram excluídos os estudos envolvendo participantes não-humanos, com intervenções à base de extratos de cannabis, com produtos contendo THC, revisões narrativas, estudos transversais, estudos de definição de dose, análises exploratórias, estudos de caso, séries de casos, resumos de congressos, guias de prática clínica, relatórios breves (*brief report*), cartas ao editor, teses e dissertações ou que não tenham incluído algum dos desfechos de interesse ou não tenham relatado os resultados para a população de crianças ou adolescentes.

Foram recuperadas 536 publicações nas bases de dados consultadas, que foram avaliadas diante dos critérios de elegibilidade por um revisor. Após leitura do título, 71 referências foram selecionadas para leitura do resumo e 33 passaram para a fase de leitura do texto completo. Ao final, foram incluídos três ensaios clínicos randomizados, duas extensões abertas de ensaios clínicos, seis estudos observacionais (apresentados em sete publicações) e uma revisão sistemática. O fluxograma de seleção dos estudos está apresentado na Figura 1.

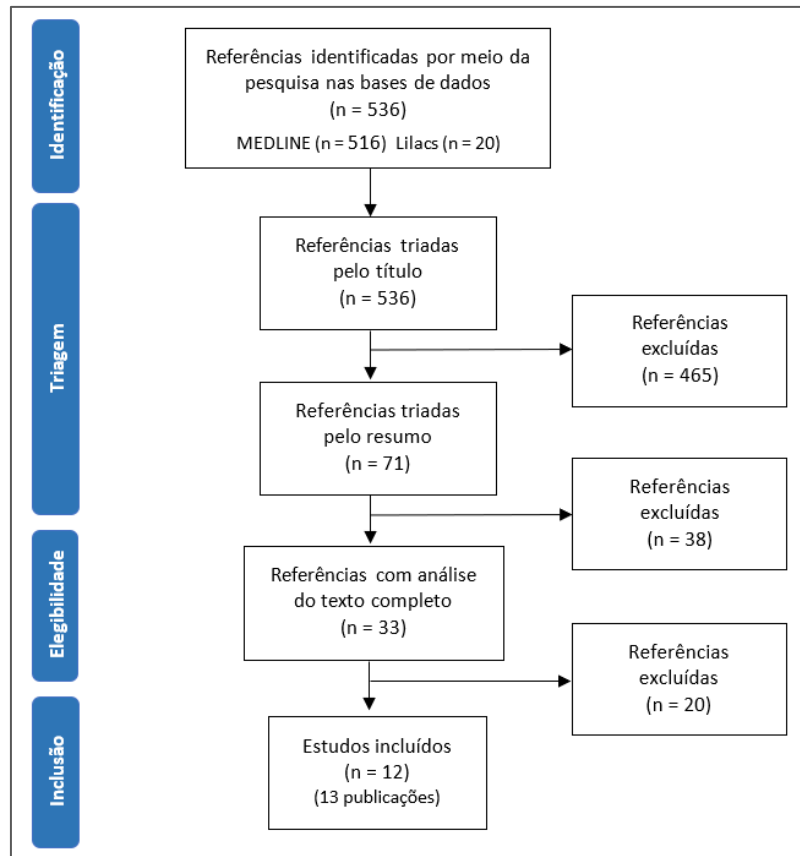


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.
Elaboração própria.

Caracterização dos estudos selecionados

As características dos estudos incluídos estão detalhadas no Anexo 1 e serão apresentadas a seguir.

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) conduzidos com pacientes que apresentavam epilepsia refratária focaram em síndromes específicas: Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) e Síndrome de Dravet (SD) (13–15). A SLG é uma forma rara e mais grave de encefalopatia epiléptica de início na infância, que acomete cerca de 2/100.000 crianças e é caracterizada por crises epilépticas com possibilidade de queda (14). A SD é uma forma genética rara de encefalopatia epiléptica, com alta taxa de mortalidade e atraso no desenvolvimento cognitivo, com incidência estimada variando entre 1 a cada 15.700 a 1/40.000 crianças (13).

Os três ECR foram conduzidos nos Estados Unidos e Europa, tendo incluído em conjunto 516 pacientes, alocados para receberem extrato vegetal de canabidiol na concentração de 100mg/mL, com via de administração oral, na dose máxima de 20mg/kg/dia, divididos em duas doses diárias, ou placebo (n=220), adicionado à terapia antiepiléptica, com duração do tratamento por 14 semanas. Nos três estudos a intervenção foi adicionada a uma mediana de três medicamentos antiepilépticos. O estudo de Devinsky (2017) (13) incluiu pacientes com Síndrome de Dravet com idade entre 2 e 18 anos e teve como desfecho primário a mudança percentual mensal na frequência de crises epilépticas



convulsivas. Os estudos de Thiele 2018 (14) e Devinsky (2018) (15) incluíram pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut com idade entre 2 e 55 anos e avaliaram como desfecho primário a mudança percentual mensal na frequência de crises epiléticas com possibilidade de queda. Não foi identificado risco de viés grave em relação à qualidade metodológica dos ECR. Os resultados desses estudos foram meta-analisados na revisão sistemática de Lattanzi (2018) (16).

Os pacientes que completaram as 14 semanas de tratamento nos ECR foram encaminhados para um estudo de extensão aberta, sem grupo controle, para acompanhamento por até 48 semanas. As publicações de Devinsky (2018) (17) e Thiele (2019) (18) apresentaram os resultados para pacientes com SD (n=264) e SLG (n=366), respectivamente. Durante o estudo de extensão, todos os pacientes passaram a receber canabidiol na concentração de 100 mg/mL, com via de administração oral, na dose máxima de 30mg/kg/dia, divididos em duas doses diárias, adicionado à terapia antiepilética. Os estudos de extensão foram avaliados com risco de viés muito alto devido ao caráter observacional (ausência de randomização e cegamento) e ausência de grupo controle.

Os demais estudos incluídos foram conduzidos nos Estados Unidos (19–23), Eslovênia (24) e Austrália (25), com desenho observacional, sem grupo controle, incluindo ao todo 971 pacientes com epilepsia de etiologia e apresentação variada, refratária a medicamentos e/ou à estimulação elétrica do nervo vago e dietas específicas, com acompanhamento entre 12 e 144 semanas. Os estudos excluíram pacientes com uso prévio ou atual de terapias à base de cannabis. A terapia utilizada foi o extrato de canabidiol à base de óleo, na concentração de 100mg/mL, com nome comercial Epidiolex®, com via de administração oral, na dose máxima entre 16 e 50 mg/kg/dia, divididos em duas doses diárias, adicionado à terapia antiepilética, com mediana de três medicamentos antiepiléticos em uso pelos pacientes. Os estudos observacionais foram considerados com risco de viés muito alto, devido à ausência de randomização, cegamento e grupo controle.

Síntese dos resultados

Os Anexos 2 e 3 apresentam os principais resultados de eficácia, efetividade e segurança dos estudos incluídos. A Tabela 2 apresenta o sumário de todos os resultados, incluindo certeza da evidência e importância de cada desfecho.

Os estudos analisados apresentaram resultados que incluíram a população adulta e nos quais foi utilizado um produto à base de canabidiol diferente do produto disponível no Brasil. Além disso, os ECR foram restritos a uma subpopulação de pacientes com epilepsia refratária. Dessa forma, os resultados apresentados são considerados como evidência indireta para a pergunta de pesquisa deste relatório de recomendação, devido às divergências em relação à população e à intervenção. A dose de canabidiol usada pelos pacientes foi de 20mg/kg/dia nos ECR e nos estudos observacionais apresentou variação entre 20 e 25 mg/kg/dia.

Tabela 2. Sumário dos resultados sobre eficácia, efetividade e segurança do canabidiol para crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos.

Desfecho	Sumário do efeito observado	Certeza da evidência (GRADE)	Importância do desfecho	
Qualidade de vida	Melhora estatística em questionário específico de qualidade de vida para epilepsia após 3 meses de tratamento (ganho médio de 8%, DP 9,85, $p < 0,001$, $n=48,1$ estudo observacional, epilepsia refratária)	Muito baixa	Crítico	
Frequência de crises epilépticas	Redução significativa comparada a placebo após 14 semanas de tratamento (-20 pontos percentuais; IC 95% -11,8 a -28,08 p.p.; $p < 0,001$; $I^2=0\%$, SD e SLG)	Moderada	Crítico	
	Redução de cerca de 50% na frequência de crises epilépticas totais por até 2 anos nos estudos observacionais (epilepsia refratária)	Muito baixa	Crítico	
Taxa de resposta	50%	Entre 40% e 60% dos pacientes atingem pelo menos 50% de redução na frequência de crises epilépticas totais por até 2 anos (epilepsia refratária)	Muito baixa	Crítico
	75%	Cerca de 30% dos pacientes atingem pelo menos 75% de redução na frequência de crises epilépticas totais por até 2 anos (epilepsia refratária)	Muito baixa	Crítico
	100%	Menos de 10% dos pacientes chegam a ficar sem crises epilépticas por até 2 anos (epilepsia refratária)	Muito baixa	Crítico
Óbitos	Foram relatados 22 óbitos entre 1.487 pacientes tratados por até 3 anos (1,5%) (epilepsia refratária)	Muito baixa	Crítico	
Frequência de eventos adversos	Risco relativo de 1,22 na comparação entre canabidiol e placebo, com tratamento por 14 semanas (IC 95% 1,11 a 1,33; $p < 0,001$; $I^2=11,5\%$, a favor do placebo; SD e SLG). Eventos adversos mais frequentes: sonolência, diminuição do apetite, diarreia e aumento de aminotransferases	Moderada	Importante	
	Acima de 80% dos pacientes com epilepsia refratária relatam eventos adversos por até 3 anos de acompanhamento nos estudos observacionais, sendo os mais comuns: sonolência, diminuição do apetite, diarreia, vômito e perda de peso.	Muito baixa	Importante	
Frequência de eventos adversos graves	Risco relativo de 2,61 na comparação entre canabidiol e placebo, com tratamento por 14 semanas (IC 95% 1,52 a 4,47; $p < 0,001$; $I^2=0,6\%$, a favor do placebo; SD e SLG). Eventos adversos graves mais frequentes: estado de mal epiléptico e aumento de aminotransferases	Moderada	Crítico	
	Entre 20% e 40% dos pacientes com epilepsia refratária apresentaram eventos adversos graves por até 3 anos de acompanhamento nos estudos observacionais, sendo o mais comum o estado de mal epiléptico.	Muito baixa	Crítico	
Perda de seguimento	Risco relativo de 4,2 na comparação entre canabidiol e placebo, com tratamento por 14 semanas (IC 95% 1,82 a 9,68; $p=0,001$; $I^2=0\%$, a favor do placebo; SD e SLG).	Baixa	Importante	
	A perda de seguimento entre pacientes com epilepsia refratária foi progressiva ao longo do período de acompanhamento nos estudos observacionais, sendo de até 10% nos primeiros 6 meses, 24% em 2 anos e chegando a 65% em 3 anos.	Muito baixa	Importante	
Interrupção por eventos adversos	Risco relativo de 6,89 na comparação entre canabidiol e placebo, com tratamento por 14 semanas (IC 95% 2,28 a 20,8; $p=0,001$; $I^2=0\%$, a favor do placebo; SD e SLG).	Baixa	Importante	
	Cerca de 10% dos pacientes com epilepsia refratária interrompem o tratamento devido aos eventos adversos, por até 3 anos, nos estudos observacionais.	Muito baixa	Importante	

Fonte: Elaboração própria.

SD: Síndrome de Dravet; SLG: Síndrome de Lennox-Gastaut; IC: Intervalo de confiança; DP: Desvio padrão; p.p.: pontos percentuais

Qualidade de vida

O desfecho de qualidade de vida foi avaliado nos estudos por meio do instrumento *Quality of Life in Childhood Epilepsy* (QOFCE), um questionário específico para epilepsia infantil que avalia aspectos físicos, emocionais, sociais, cognitivos e comportamentais, respondido pelos cuidadores dos pacientes. Os resultados foram apresentados em um escore de variação entre 0 e 100 pontos, com pontuações mais altas indicando melhor qualidade de vida.

Os três ECR avaliaram o efeito do canabidiol na qualidade de vida, comparado ao placebo, após 14 semanas de tratamento, como desfecho secundário. Nenhum dos estudos evidenciou benefício significativo. Aponta-se que os estudos podem não ter sido desenhados com poder suficiente para identificar diferenças significativas, caso elas existam (certeza baixa da evidência devido à evidência indireta e imprecisão). O estudo observacional publicado por Rosenberg e colaboradores (2017) (20), com resultados para 48 crianças e adolescentes dos Estados Unidos observou que após 12 semanas de tratamento com canabidiol os pacientes apresentaram em média 8 pontos a mais, comparado ao início do tratamento (desvio padrão= 9,85, $p < 0,001$), indicando ganho em qualidade de vida. Apesar da significância estatística, aponta-se que o resultado se refere a avaliação de poucos pacientes e com certeza muito baixa da evidência.

Frequência de crises epiléticas

O efeito do canabidiol na frequência de crises epiléticas totais foi avaliado nos estudos por meio da mediana da variação percentual mensal da frequência de crises epiléticas totais e na taxa de resposta ao tratamento, ou seja, a proporção de pacientes que atingiram redução de pelo menos 50%, 75% ou 100% na frequência de crises epiléticas totais.

Os três ECR avaliaram a frequência de crises epiléticas totais como desfecho secundário. Como resultado, observou-se diminuição significativa da frequência de crises epiléticas entre pacientes que receberam 20mg/kg/dia de canabidiol comparado ao placebo após 14 semanas de tratamento. Em geral, os pacientes que receberam canabidiol apresentaram redução em torno de 40% na frequência de crises epiléticas totais, enquanto pacientes que receberam placebo apresentaram redução de cerca de 20%. A medida de efeito sumária obtida pela meta-análise conduzida por Lattanzi (2018) (16) foi de uma diferença entre medianas de -19,94 pontos percentuais, com IC 95% entre -11,8 e -28,08 pontos percentuais ($p < 0,001$; $I^2 = 0\%$) (certeza moderada da evidência devido a evidência indireta). Os pacientes com Síndrome de Dravet que permaneceram no estudo de extensão aberta apresentaram redução mediana de 51% na frequência de crises epiléticas totais após 48 semanas de tratamento (17), enquanto pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut apresentaram redução mediana de 57% (18), apontando a manutenção do benefício inicial após um ano de tratamento (certeza muito baixa da evidência devido ao desenho observacional e ausência de grupo controle).

Nos estudos observacionais, Devinsky e colaboradores (2016) (19) identificaram que a redução mediana da frequência de crises epiléticas totais foi de 35% nos 134 pacientes analisados, enquanto Szaflarsk e colaboradores (2018) (21,22) identificaram a redução de 49% ($n=500$), ambos após 12 semanas de acompanhamento. Com acompanhamento superior a 12 semanas, a redução mediana observada por Szaflarsk e colaboradores (2018) (21,22) foi entre 43% e 46% em 24 semanas, -47% a -79% em 48 semanas, -53% em 72 semanas e -49% em 96 semanas. Apesar da imprecisão das estimativas, pode-se inferir que a frequência de crises epiléticas totais apresenta mediana de redução de cerca de 50% por até 2 anos de tratamento com canabidiol (certeza muito baixa da evidência devido ao desenho observacional e ausência de grupo controle).



Em relação a taxa de resposta, o ECR que incluiu pacientes com Síndrome de Dravet não identificou diferença entre a proporção de pacientes que atingiu pelo menos 50%, 75% ou 100% de redução na frequência de crises epiléticas totais na comparação entre canabidiol e placebo após 14 semanas de acompanhamento (n=120). Aponta-se que o estudo pode não ter sido desenhado com poder suficiente para identificar uma diferença significativa para esse desfecho, caso ela exista, uma vez que se tratava de desfecho secundário (certeza baixa da evidência devido à evidência indireta e imprecisão).

Nos dois ECR com pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut foi identificada maior proporção de pacientes no grupo que recebeu canabidiol apresentando redução na frequência de crises epiléticas totais de pelo menos 50% ou 75%, em torno de duas vezes mais pacientes que o grupo que recebeu placebo. Apesar da significância estatística, aponta-se importante imprecisão na magnitude do efeito (certeza baixa da evidência devido à evidência indireta e imprecisão). Nos dois estudos nenhum paciente atingiu ausência de crises epiléticas.

Nos estudos observacionais, os resultados em relação a taxa de resposta foram imprecisos entre os estudos e entre os diferentes períodos de tratamento. Entretanto, estima-se que entre 40% e 60% dos pacientes atingem pelo menos 50% de redução na frequência de crises epiléticas totais por até 2 anos; cerca de 30% dos pacientes atingem pelo menos 75% de redução na frequência de crises epiléticas totais por até 2 anos; e menos de 10% dos pacientes chegam a ficar sem crises epiléticas por até 2 anos (certeza muito baixa da evidência devido ao desenho observacional e ausência de grupo controle).

Segurança

Em relação aos desfechos de segurança, oito estudos relataram a ocorrência de 22 óbitos entre os 1.487 pacientes que receberam canabidiol por até 3 anos de acompanhamento (certeza muito baixa da evidência). A frequência de eventos adversos foi superior no grupo que recebeu canabidiol comparada à frequência observada no grupo placebo dos ECR, com acompanhamento por 14 semanas. Lattanzi (2018) (16) apontou que, em conjunto, pacientes que receberam canabidiol tiveram 22% mais eventos adversos que pacientes que receberam placebo (RR 1,22; IC 95% 1,11 a 1,33; $p < 0,001$; $I^2 = 11,5\%$) (certeza moderada da evidência devido à evidência indireta). Nos estudos observacionais, a frequência de pacientes que recebeu canabidiol e apresentaram eventos adversos ficou entre 79% e 98% (certeza muito baixa da evidência devido ao desenho observacional e ausência de grupo controle). Apenas o estudo de Neubauer e colaboradores (2018) (24) relataram que apenas 8% dos pacientes acompanhados por 24 semanas relataram a ocorrência de eventos adversos.

Os eventos adversos mais comuns reportados nos ECR, que apresentaram frequência maior no grupo canabidiol do que no grupo placebo, foram: sonolência, diminuição do apetite, diarreia e aumento de aminotransferases (certeza moderada da evidência devido à evidência indireta). Nos estudos observacionais, além desses eventos adversos, reportaram-se como mais frequentes: pirexia, convulsão, vômitos, infecção do trato respiratório superior, estado de mal epilético e fadiga.

A frequência de eventos adversos graves, ou seja, que requerem hospitalização, também foi superior no grupo de recebeu canabidiol, comparada ao grupo placebo, por até 14 semanas de acompanhamento, com RR de 2,61 (IC 95% 1,52 a 4,47; $p < 0,001$; $I^2 = 0,6\%$) (certeza moderada da evidência devido à evidência indireta). Nos estudos observacionais, a frequência de eventos adversos graves observada entre pacientes que receberam canabidiol ficou entre 23% e 38%, por até três anos de acompanhamento (certeza muito baixa da evidência devido ao desenho observacional e ausência de grupo controle).

Os principais eventos adversos graves foram: estado de mal epilético, uma condição de aumento do tempo da crise epilética, com possibilidade de consequências de longo prazo (3), e aumento de aminotransferases, acarretando a necessidade de interrupção do tratamento (certeza moderada da evidência devido à evidência indireta). Observou-se perda de seguimento importante entre os pacientes dos ECR que receberam canabidiol, por até 14 semanas, com RR de 4,2 comparado ao grupo placebo (IC 95% 1,82 a 9,68; $p = 0,001$; $I^2 = 0\%$) (certeza baixa da evidência devido à evidência indireta e imprecisão). Nos estudos observacionais, a perda de seguimento foi de cerca de 10% nos primeiros seis meses (19,24,25), chegando a 65% em 3 anos (23) (certeza muito baixa da evidência devido ao desenho observacional e ausência de grupo controle). Destaca-se a interrupção do tratamento por eventos adversos, com maior frequência no grupo que recebeu canabidiol comparado ao grupo placebo, por até 14 semanas, com RR de 6,89 (IC 95% 2,28 a 20,8; $p = 0,001$; $I^2 = 0\%$) (certeza baixa da evidência devido à evidência indireta e imprecisão). Nos estudos observacionais, a frequência de interrupção do tratamento por eventos adversos foi observada em até 10% dos pacientes que receberam canabidiol (19,22,23,25) (certeza muito baixa da evidência devido ao desenho observacional e ausência de grupo controle).

8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Avaliação econômica

Desenho e Reporte

Essa análise tem por objetivo analisar a relação de custo-efetividade e custo-utilidade incremental do uso de canabidiol associado ao tratamento padrão comparado ao tratamento padrão isolado para crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepiléticos na perspectiva do SUS. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (26). Foi desenvolvido um modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov usando Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) para calcular tempo gasto em estados de saúde representando níveis de resposta para terapia adjuvante de canabidiol *versus* tratamento padrão isolado no tratamento de SLG e SD. Com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais aspectos são sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (27) (Quadro 4).

Quadro 4. Características do modelo de análise de custo-efetividade e custo-utilidade (caso-base).

Título	Análise de custo-efetividade de canabidiol para crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos
População-alvo	Crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos (Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) e Síndrome de Dravet (SD))
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Canabidiol + tratamento padrão <i>versus</i> Tratamento padrão
Horizonte temporal	15 anos (tempo máximo para a coorte alcançar a idade adulta)
Taxa de desconto	5% para custos e efetividade
Medidas de efetividade	Crise de epilepsia evitada; QALY; Anos de vida com resposta; Anos de vida com $\geq 75\%$ de redução de crises de epilepsia
Estimativas de efetividade	GWPCARE3 (Devinsky, 2018) - Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) (15) GWPCARE4 (Thiele, 2018) - Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) (14) Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group (Devinsky, 2017) - Síndrome de Dravet (SD) (13)
Estimativa de custos	Custos diretos médicos
Moeda	BRL, R\$
Modelo escolhido	Modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov
Análise de sensibilidade	Probabilística multidirecional (PSA) e determinística multidirecional (OWSA)

Fonte: Elaboração própria.

População

O modelo considerou uma coorte hipotética de crianças e adolescentes com síndrome de Lennox-Gastaut ou síndrome de Dravet, uma vez que os ensaios clínicos comparativos avaliam a eficácia e segurança de canabidiol para essa população. No caso-base a idade inicial média foi de 13 anos para SLG e SD, uma vez que essa foi a idade média dos participantes incluídos nos ensaios clínicos. Em análise de sensibilidade determinística é possível otimizar faixa etária e síndrome.

Intervenção e comparadores

Os parâmetros de efetividade da intervenção e comparadores foram obtidos dos ensaios clínicos GWPCARE3 (15), GWPCARE4 (14) e de Devinsky et al. 2017 (Dravet Syndrome) (13). Os estudos consideram que o tratamento padrão consiste no uso concomitante de três medicamentos antiepilépticos (mediana), podendo ser clobazam ou valproato, principalmente, ou ainda levetiracetam, lamotrigina, rufinamida, stiripentol e topiramato a depender da síndrome.

Desfechos – medidas de efetividade

A eficiência de canabidiol comparado ao tratamento padrão foi estimada com a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) em termos de crises de epilepsia evitadas e custo-utilidade (RCUI) em anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs, *quality-adjusted life years*). Em análise de sensibilidade determinística é possível estimar a eficiência considerando benefícios alternativos como anos de vida com resposta de ao menos 25% de redução das crises em relação ao *baseline* e anos de vida com ao menos 75% de redução das crises em relação ao *baseline*.

A avaliação considerando a RCEI em termos de crises de epilepsia evitadas visa a complementar a análise, uma vez que a RCUI em termos de QALY considerou valores de percepção de saúde de crianças e adolescentes com SLG do Reino Unido (28), em detrimento de valores específicos para SLG e SD, bem como considerando população brasileira. Ainda que a suposição possa ser uma considerável limitação para confiança dos achados de custo-utilidade, estudo que comparou valores de utilidade do Brasil com os de cinco países europeus, incluindo Reino Unido, identificou similaridade dos valores de utilidade para participantes com epilepsia (independentemente do tipo e faixa etária) (29). Este estudo não reportou valores brasileiros separados dos parâmetros europeus e considerou estados de saúde divergentes dos utilizados na presente avaliação econômica e não houve restrição para tipo de epilepsia ou faixa etária. Portanto, optou-se pelo uso dos dados do Reino Unido para SLG em crianças e adolescentes.

Modelo escolhido

Um modelo de estados transicionais do tipo cadeias de Markov foi escolhido, tendo em vista a necessidade de capturar custos e benefícios de longo prazo, bem como a possibilidade de os pacientes permanecerem em um mesmo estado de saúde ao longo dos ciclos. Tanto para SLG, quanto SD, foi considerado modelo conceitual proposto por Neuberger et al. para avaliação de canabidiol em crianças e adolescentes com SLG (30). Os pacientes entram no modelo e permanecem por um ciclo no estado "sem resposta", onde experimentam uma redução < 25% nas crises convulsivas da frequência do *baseline*. Após um ciclo, os pacientes podem permanecer no estado de não respondedor ou transitar para um dos três estados de resposta que representam a redução percentual da frequência de convulsão de *baseline* (25% a < 50%, 50% a < 75% ou \geq 75%). Os pacientes permanecem nesses estados de saúde até reverter para o estado não respondedor, como pacientes que descontinuaram tratamento devido à diminuição da resposta ou eventos adversos. Os pacientes podem fazer a transição para a morte a partir de qualquer estado de saúde (**Figura 2**).

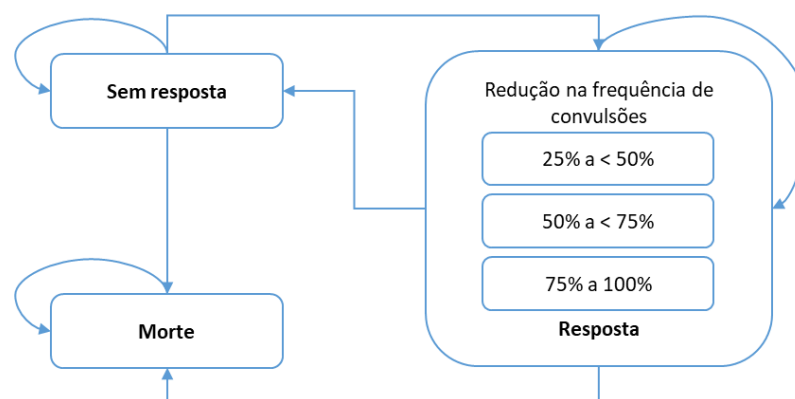


Figura 2. Modelo conceitual da análise de custo-efetividade.

Horizonte temporal e ciclo

Tendo em vista a característica crônica da condição, a análise no caso-base é *lifetime*, podendo ser otimizada para 5 anos (tempo médio para que a coorte alcance a faixa etária adulta). Destaca-se que para capturar todas as transições foi necessário construir modelo com ciclos trimestrais, alinhado com a duração dos estudos.

Efetividade

Os efeitos considerados correspondem às probabilidades de transição do estado sem resposta (0 a 25% de redução de crises) para os estados com resposta ($\geq 25\%$ de redução), mortalidade (geral e morte súbita inesperada em epilepsia) e descontinuação devido à resposta desfavorável (efetividade e segurança). Dados obtidos dos ensaios clínicos, estudos adicionais e tábua da vida do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE foram considerados.

Tabela 3. Probabilidades de transição de efetividade ajustadas para ciclos trimestrais.

Efetividade	SLG	Fonte	SD	Fonte
Redução 0% para 25% - CBD	0,210	GWPCARE3 (15) e GWPCARE4 (14)	0,197	Devinsky et al. 2017 (Dravet Syndrome) (13)
Redução 0% para 50% - CBD	0,198		0,197	
Redução 0% para 75% - CBD	0,222		0,230	
Redução 0% para 25% - PAD	0,242		0,169	
Redução 0% para 50% - PAD	0,137		0,153	
Redução 0% para 75% - PAD	0,056		0,119	
Redução $\geq 25\%$ para 0% - CBD	0,020		0,020	
Redução $\geq 25\%$ para 0% - PAD	0,005		0,005	
Mortalidade-SUDEP	0,002	Cooper et al. (31)	0,002	Cooper et al. (31)
Mortalidade geral	Tábua da vida	IBGE (32)	Tábua da vida	IBGE (32)

Fonte: Elaboração própria.

CBD: canabidiol; **IBGE:** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; **PAD:** tratamento padrão; **SUDEP:** *sudden unexpected death in epilepsy (i.e., morte súbita inesperada em epilepsia)*.

Custeio

São considerados custos para aquisição de canabidiol, bem como custos para tratamento de crises de epilepsia assistidas por médico. Custo com tratamento com canabidiol é ajustado pelo peso a depender da idade ao longo do horizonte, considerando percentil 50 de acordo com as curvas de crescimento preconizadas pela Organização Mundial de Saúde. Custos de diagnóstico não foram considerados, uma vez que a população refratária a medicamentos antiepilepticos apresenta diagnóstico definido em etapa anterior à entrada no modelo (30).

Tendo em vista a indicação de canabidiol para ser usado em adjuvância ao tratamento padrão e porque o tratamento padrão apresenta custo diário baixo comparado ao canabidiol, no caso-base o custo do tratamento padrão

foi estabelecido como R\$ 0,00 para ficar alinhado com a análise de impacto orçamentário adiante, que considerou essa premissa. Os parâmetros e valoração dos custos estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Custeio.

Parâmetro	Preço	Fonte
Canabidiol (frasco 200 mg/ml; 30 ml)	R\$ 1.850,41	Preço informado pelo fabricante com imposto
	R\$ 1.497,42	Preço sem imposto
Dose canabidiol	20 mg/kg/dia	GWPCARE3 (15), GWPCARE4 (14) e Devinsky et al. 2017 (Dravet Syndrome) (13)
Custo mensal	R\$ 8.326,85	Custo com imposto
Custo trimestral	R\$ 24.980,54	Custo com imposto considerado no modelo
Custo anual	R\$ 99.922,16	Custo com imposto
Convulsões assistidas por médico		
Proporção de convulsões assistidas por médico	1%	Percentual das crises de epilepsia (<i>drop e non-drop</i>) que exigem cuidados médicos - História natural da doença (<i>Baseline</i> , sem tratamento) é de 80 (SLG) e 7 (SD) crises do tipo <i>drop seizure</i> /paciente-mês. Clements et al. consideraram 2,3% das <i>drop seizures</i> (33).
Proporção de uso de recursos		
Consulta não médico	30%	SIGTAP (34) e Reaven et al. (35)
Consulta médica atenção especializada	50%	
Consulta domiciliar atenção especializada	30%	
03.01.01.004-8 - Consulta de profissionais de nível superior na atenção especializada (exceto médico)	R\$ 6,30	SIGTAP (34)
03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	R\$ 10,00	SIGTAP (34)
03.01.01.016-1 - Consulta/atendimento domiciliar na atenção especializada	R\$ 3,14	SIGTAP (34)

Fonte: Elaboração própria.

Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*), análises de sensibilidade determinísticas unidirecionais do tipo univariada (cenários) e multivariada (representação gráfico de Tornado).

Para a análise de sensibilidade probabilística multidirecional foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variam, obedecendo a um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: Dirichlet para probabilidades de transição relacionadas à redução de crises de epilepsia, beta para mortalidade-SUDEP, descontinuação e taxa de desconto e gama para custos. Parâmetros quando oriundos da SIGTAP ou tábua da vida do IBGE não foram variados na análise de sensibilidade.

As mesmas variáveis incluídas em PSA foram também consideradas em análise de sensibilidade determinística multivariada com variação de $\pm 10\%$ para valores de entrada. O modelo matemático e a representação de Tornado considerou adaptação de modelo Microsoft Excel gentilmente fornecido por Neuberger et al. (30). Para a análises de sensibilidade determinísticas univariada (cenários) foram considerados os parâmetros representados no **Quadro 5**. Entretanto, para manter a objetividade deste relato, são apresentados resultados dos cenários sublinhados e demais resultados estão disponíveis mediante consulta ao modelo ou pesquisador.

Quadro 5. Parâmetros e cenários alternativos possíveis de serem variados em análise de sensibilidade determinística univariada.

Parâmetro	Cenários alternativos
Preço do canabidiol	<u>R\$ 1.850,41 *</u>
Com imposto e sem imposto	<u>R\$ 1.497,42</u>
Custo do tratamento padrão	R\$ 0,00 *
	R\$ 549,06
Indicação	<u>SLG</u>
Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) e Síndrome de Dravet (SD)	<u>SD</u>
	SLG+SD *
Faixa etária	2 a 5 anos
	6 a 11 anos
	12 a 17 anos
	2 a 17 anos *
Suposição	<u>Negar suposição *</u>
Pacientes com resposta < 25% por 12 meses (4 ciclos) não transitam para estados mais favoráveis nos ciclos subsequentes, em ambos os grupos	<u>Aceitar suposição</u>
Suposição	1% *
Percentual das crises de epilepsia (drop e non-drop) que exigem cuidados médicos - História natural da doença (Baseline, sem tratamento) é de 80 (SLG) e 7 (SD) crises do tipo drop seizure/paciente-mês. Clements et al. consideraram 2,3% das drop seizures (33).	3%
	5%

Fonte: Elaboração própria.

* Opções consideradas no caso-base; Resultados dos cenários sublinhados são relatados em análise determinística univariada.

Suposições do modelo

Como todo modelo econômico, foram necessárias assumir algumas suposições que podem representar limitações à análise. Em resumo:

- Descontinuação por inefetividade e segurança obtidas dos ensaios clínicos foram consideradas constantes ao longo dos ciclos. Pacientes que descontinuem terapia transitam para estado de saúde inicial (0% a < 25% de redução de crises em relação ao *baseline*);
- Foram considerados apenas custos ambulatoriais eletivos do tratamento das crises de epilepsia, uma vez que estudos sugerem que menos de 3% dos recursos utilizados sejam relacionados à internação ou urgência e emergência. Assim, custos associados a administração de diazepam, fenobarbital, fenitoína, glicose, solução salina, oxigênio ou intubação não foram considerados;
- O caso-base considera população com faixa etária inicial de 2 a 17 anos (média 13 anos) alinhado com a idade média dos ensaios clínicos e com boas práticas de elaboração de modelos de avaliação econômica;

- Considera-se que pacientes que iniciam um tratamento seguem com o mesmo tratamento ao longo da análise, a não ser que haja descontinuação de terapia, não sendo possível a suposição de troca de tratamentos;
- As probabilidades de transição, inclusive de morte, são valores médios e, portanto, assume-se que são independentes da idade da população. A única variável dependente da idade é a mortalidade geral (IBGE).

Validação

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (36,37), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente. A validação cruzada foi realizada com base na comparação com resultados obtidos por Neuberger et al. para avaliação de canabidiol em SLG com perspectiva dos EUA (30). Por fim, foi realizada validação externa do tipo dependente, a qual identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas para a construção dele.

Resultados determinísticos do caso-base

Levando em consideração os custos apresentados, bem como os efeitos clínicos decorrentes das diferentes tecnologias, os resultados da análise de custo-efetividade e custo-utilidade do caso-base (**Quadro 4**) do uso de canabidiol associado ao tratamento padrão comparado ao tratamento padrão isolado encontram-se apresentados na **Tabela 5**.

O uso de canabidiol em relação ao tratamento padrão resultou em ganho de 0,32 de QALY mediante incremento de custo (R\$ 1.567.426). Assim, ao disponibilizar canabidiol promove-se em média 0,32 anos de vida com saúde perfeita em um horizonte de 15 anos, resultando em uma RCEI de R\$ 3.590.842/QALY ganho. Quando considerado crise de epilepsia evitada, canabidiol evita 728 crises, resultando em uma RCEI de R\$ 1.568/crise evitada (**Tabela 5**).

Tabela 5. Resultados determinísticos análise de custo-efetividade e custo-utilidade.

Comparadores	Custos	Crise de epilepsia	QALY
Canabidiol + tratamento padrão	R\$ 1.141.870	3.885	5,46
Tratamento padrão	R\$ 365	4.613	5,14
Incremental	R\$ 1.141.505	728	0,32
RCEI		R\$ 1.568	R\$ 3.590.842
Interpretação	Canabidiol apresenta custo maior que tratamento padrão	Investe-se R\$ 1,6 mil a cada crise de epilepsia evitada com canabidiol	Investe-se R\$ 3,6 milhões a cada QALY ganho

RCEI: relação de custo-efetividade incremental; QALY: quality-adjusted life years (anos de vida ajustados pela qualidade).

Resultados da análise de sensibilidade probabilística

Levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo, realizou-se a análise de sensibilidade probabilística. Na Figura 3 são representados os planos de custo-efetividade, mostrando grande incerteza na efetividade incremental, uma vez que tanto para análise considerando epilepsia evitada quanto QALY ganho, porção considerável das simulações sugeriu superioridade do tratamento padrão em relação ao canabidiol, contrariando análise determinística do caso-base.

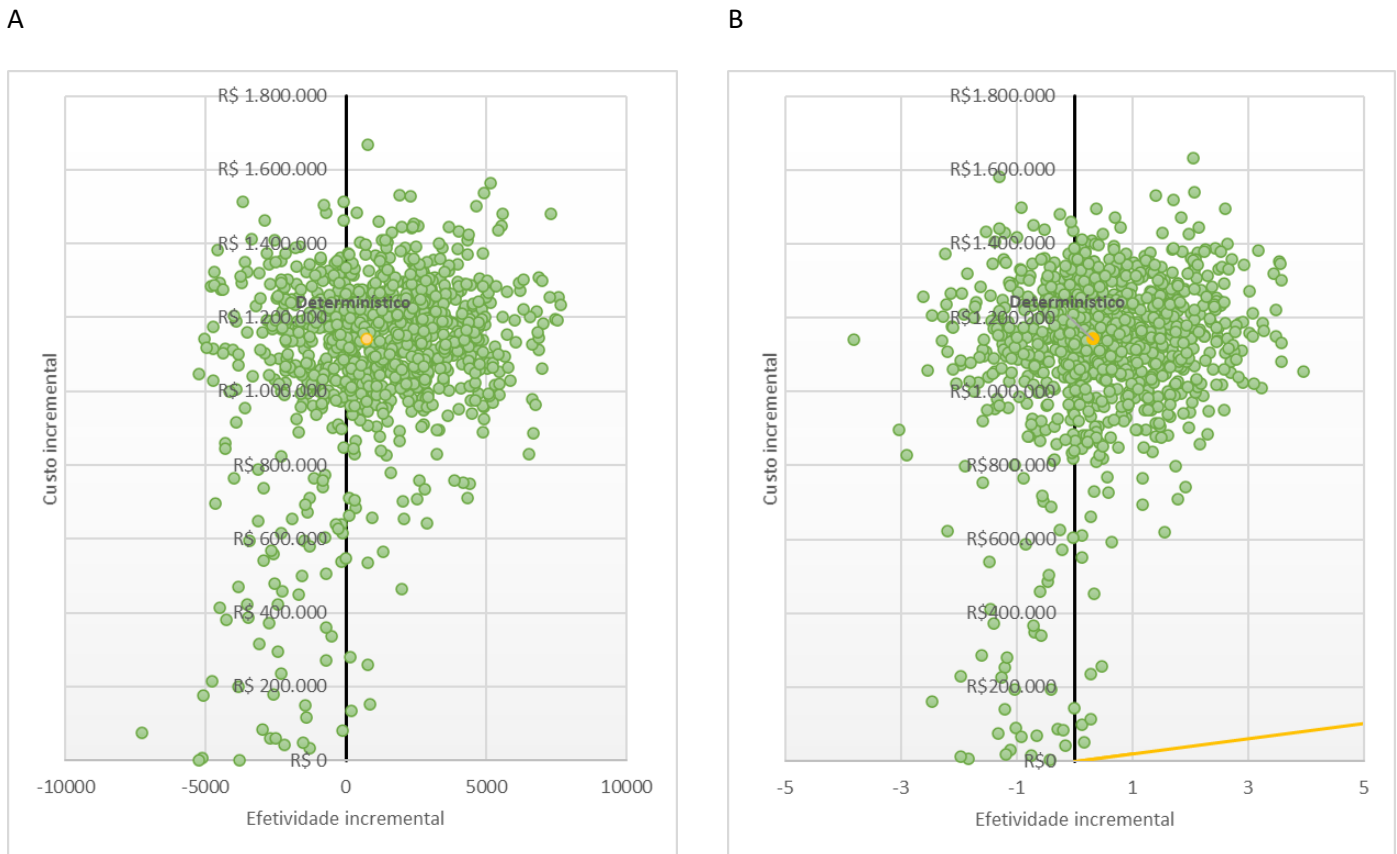


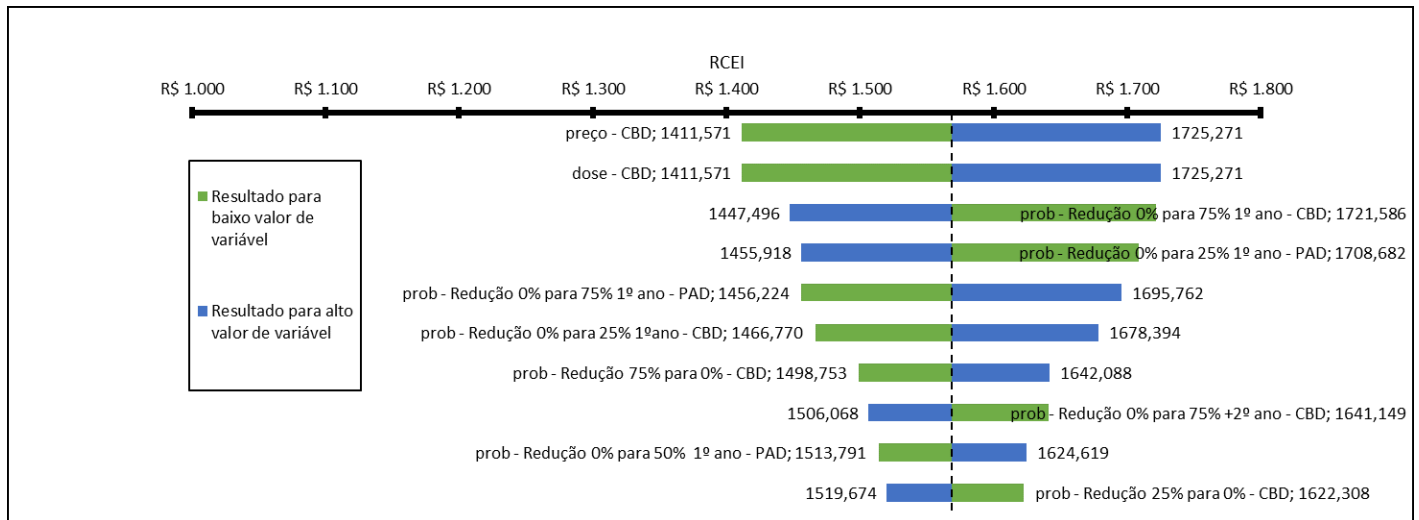
Figura 3. Planos de custo-efetividade incremental, considerando PSA.

A) Crises de epilepsia evitadas; B) QALY ganho com limiar (diagonal laranja) de 0,7 PIB per capita.

Resultados da análise de sensibilidade determinística multivariada

Levando em consideração as incertezas dos valores inseridos no modelo, os parâmetros que mais influenciaram na RCEI estão representados na Figura 4. Na RCEI por crise de epilepsia evitada, as variáveis que mais influenciaram foram o preço e dose de canabidiol, entretanto o impacto foi da ordem de R\$ 314 na RCEI. Na RCEI por QALY ganho, as variáveis que mais influenciaram foram os valores de utilidades para os estados de saúde de 75% e 25% de redução de crises em relação ao *baseline*, seguido pelo preço e dose de canabidiol. Como exemplo, a incerteza do valor de *utility* para o estado de saúde de 75% de redução de crises em relação ao *baseline*, impactou em uma variação da RCEI de aproximadamente R\$ 2,5 milhões, o que sugere ineficiência de canabidiol independente se maior valor de *utility* for considerado.

A



B

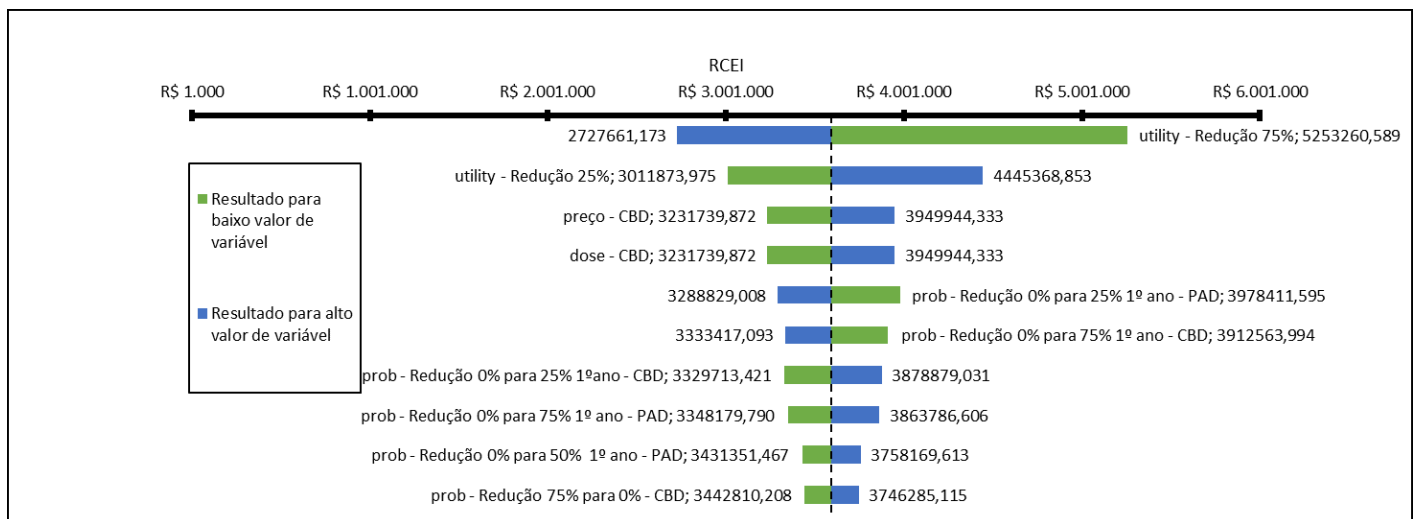


Figura 4. Análise de sensibilidade determinística multivariada considerando $\pm 10\%$.

A) Crises de epilepsia evitadas; B) QALY ganho.

Resultados da análise de sensibilidade determinística univariada (cenários)

São apresentados resultados de algumas análises de cenários, alterando premissas relacionadas ao i) diagnóstico da população (SLG ou SD), ii) preço do canabidiol (com imposto ou sem imposto) e suposição de que pacientes com resposta < 25% por 12 meses (4 ciclos) não transitam para estados mais favoráveis nos ciclos subsequentes, em ambos os grupos (no caso-base foi considerada probabilidade de transição mesmo após 12 meses sem resposta). Observa-se que maior eficiência foi identificada para canabidiol no cenário considerando SLG em detrimento de SD, entretanto, a RCEI continuou bastante alta (R\$ 2,4 milhões); quando considerado preço sem imposto, canabidiol é mais eficiente do que no caso-base, mas permanece não econômico, ou seja, ainda é esperado incremento de gastos. O cenário mais impactante

foi o que considera não transição para estados mais favoráveis para pacientes sem resposta favorável nos primeiros 12 meses: neste cenário canabidiol não foi custo-efetivo independente da disposição a pagar (Tabela 10).

Tabela 6. Resultados das análises de sensibilidade determinísticas univariada (cenários).

Cenário	Custo incremental	Crise evitada	RCEI por crise evitada	QALY ganho	RCEI por QALY ganho
Caso-base: SLG+SD, com imposto e com suposição de transição para estados mais favoráveis para pacientes sem resposta favorável nos primeiros 12 meses	R\$ 1.141.505	728	R\$ 1.568	0,32	R\$ 3.590.842
SLG	R\$ 1.141.740	1.985	R\$ 575	0,47	R\$ 2.409.069
SD	R\$ 1.141.220	58	R\$ 19.595	0,16	R\$ 6.950.301
Sem imposto	R\$ 923.737	728	R\$ 1.269	0,32	R\$ 2.905.807
Suposição de não transição para estados mais favoráveis para pacientes sem resposta favorável nos primeiros 12 meses	R\$ 759.313	-154	- R\$ 4.944 (Comparador domina)	-0,01	- R\$ 118.414.668 (Comparador domina)

Fonte: Elaboração própria.

RCEI: Relação de custo-efetividade incremental; QALY: *quality-adjusted life years* (anos de vida ajustados pela qualidade); SD: Síndrome de Dravet;

SLG: Síndrome de Lennox-Gastaut.

Conclusões sobre análise de custo-efetividade

O uso de canabidiol como terapia adjuvante nas síndromes de Lennox-Gastaut e de Dravet resulta em benefício clínico aos pacientes, mediante incremento de gastos quando considerados parâmetros médios, resultando em RCEI por crise evitada e QALY ganho de, respectivamente, R\$ 1,6 mil e R\$ 3,6 milhões, valores bastante altos considerando o baixo custo estimado para tratamento da crise ou ainda valores de limiar usualmente adotados para QALY (0,7 a 3 PIB per capita). Além disso, quando considerada incerteza, o benefício clínico não é confirmado tanto para crises evitadas, quanto para QALY ganho.

Impacto orçamentário

Essa seção descreve a estimativa de impacto orçamentário da incorporação do Canabidiol Prati-Donaduzzi em solução oral na concentração de 200 mg/ml (embalagem com 1 frasco de 30 ml acompanhado de seringa dosadora) como forma de tratamento adjunto ao tratamento usual em crianças e adolescentes, com idade entre 2 e 17 anos, com formas específicas de epilepsia refratária aos medicamentos antiepilépticos: Síndrome de Lennox-Gastaut e Síndrome de Dravet. A estimativa foi conduzida na perspectiva do SUS (pagador em âmbito federal), considerando apenas os custos diretos com a aquisição da tecnologia, em horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025).

Foram excluídas crianças abaixo de 2 anos devido a contraindicação apresentada no folheto informativo do produto. A análise foi conduzida exclusivamente com as síndromes específicas devido à robustez dos resultados e

qualidade da evidência identificada na literatura científica. Os demais parâmetros foram adotados de acordo com as Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto orçamentário do Ministério da Saúde (38).

População

A definição da população-alvo partiu da demanda aferida por medicamentos antiepilépticos no SUS. Para isso, extraiu-se do DATASUS o número de pacientes que receberam os medicamentos preconizados no PCDT de Epilepsia, com idade entre 2 e 17 anos, que correspondiam aos CIDs 40.3 (Epilepsia e síndromes epilépticas generalizadas idiopáticas) e 40.4 (Outras epilepsias e síndromes epilépticas generalizadas) entre os anos de 2012 e 2019. Observou-se que nesse período houve crescimento linear de aproximadamente 2% ao ano no número de pacientes atendidos pelo SUS com os CIDs especificados. A partir dessa informação, projetou-se um crescimento linear dos pacientes de 2% ao ano para os anos seguintes, até 2025. As informações foram estratificadas por idade e estão apresentadas na Tabela 7. No total, espera-se que 3.487 pacientes com os CIDs especificados tenham acesso aos medicamentos antiepilépticos dispensados pelo SUS em 2021, chegando a 3.775 pacientes em 2025.

Tabela 7. Projeção da população entre 2 e 17 anos com CID 40.3 e 40.4 com recebimento de medicamentos pelo SUS até 2025, por idade, por ano.

IDADE	CID 40.3 e 40.4 em 2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
2	278	284	289	295	301	307	313
3	198	202	206	210	214	219	223
4	180	184	187	191	195	199	203
5	161	164	168	171	174	178	181
6	168	171	175	178	182	185	189
7	187	191	195	198	202	206	211
8	192	196	200	204	208	212	216
9	222	226	231	236	240	245	250
10	223	227	232	237	241	246	251
11	242	247	252	257	262	267	273
12	196	200	204	208	212	216	221
13	213	217	222	226	231	235	240
14	205	209	213	218	222	226	231
15	194	198	202	206	210	214	218
16	221	225	230	235	239	244	249
17	272	277	283	289	294	300	306
TOTAL	3.352	3.419	3.487	3.557	3.628	3.701	3.775

Fonte: Elaboração própria.

De acordo com PCDT para Epilepsia e literatura disponível (3,6), cerca de 30% dos pacientes com epilepsia apresentam resposta inadequada ou insuficiente aos medicamentos antiepilépticos disponíveis. Essa proporção de pacientes formaria a população-alvo elegível para o tratamento com o canabidiol e corresponderia a cerca de 1.000 pacientes ao ano, conforme apresentado na Tabela 8.

Tabela 8. Proporção de pacientes com epilepsia e idade entre 2 e 17 anos que apresentam resposta inadequada ou insuficiente aos medicamentos antiepilépticos disponíveis.

IDADE	2021	2022	2023	2024	2025
2	87	89	90	92	94
3	62	63	64	66	67
4	56	57	58	60	61
5	50	51	52	53	54
6	52	53	55	56	57
7	58	60	61	62	63
8	60	61	62	64	65
9	69	71	72	74	75
10	70	71	72	74	75
11	76	77	79	80	82
12	61	62	64	65	66
13	66	68	69	71	72
14	64	65	67	68	69
15	61	62	63	64	66
16	69	70	72	73	75
17	85	87	88	90	92
TOTAL	1.046	1.067	1.088	1.110	1.132

Fonte: Elaboração própria.

A taxa de difusão representa a proporção de pacientes que efetivamente teria acesso à tecnologia entre a população elegível. Assim, estimou-se um cenário de difusão mais lenta do canabidiol, começando com 10% no primeiro ano, com incrementos de 10% a mais a cada ano, chegando a 50% dos pacientes elegíveis recebendo canabidiol no quinto ano após a incorporação. Como cenário alternativo, projetou-se também uma difusão intermediária, iniciando com 25% da população elegível e chegando a 85% no quinto ano após a incorporação, com incrementos de 15% a mais a cada ano. Para comparação, estimou-se ainda um cenário hipotético em que todos os pacientes elegíveis receberiam o canabidiol ao longo dos cinco anos de horizonte temporal. A Tabela 9 apresenta as taxas de difusão adotadas e o número de pacientes correspondentes.

Tabela 9. Taxas de difusão adotadas na análise de impacto orçamentário e número de pacientes correspondentes.

Taxa de difusão	2021	2022	2023	2024	2025
Difusão lenta	10%	20%	30%	40%	50%
<i>Nº de pacientes</i>	105	213	327	444	566
Difusão intermediária	25%	40%	55%	70%	85%
<i>Nº de pacientes</i>	262	427	599	777	963
População total	100%	100%	100%	100%	100%
<i>Nº de pacientes</i>	1.046	1.067	1.088	1.110	1.132

Fonte: Elaboração própria.

Custos

Os custos contabilizados na análise foram exclusivamente com a aquisição do canabidiol. Não foram computados os custos de acompanhamento do tratamento. A dose de canabidiol foi fixada em 20mg/kg/dia, de acordo com os ensaios

clínicos randomizados conduzidos com a tecnologia para essa população. Assim, cada frasco de 30ml com a concentração de 200mg/ml contém 6.000mg de canabidiol. A dose diária necessária para cada idade partiu das estimativas de peso por idade, de acordo com as curvas de crescimento preconizadas pela Organização Mundial de Saúde. As informações relativas aos percentis 5, 50 e 95 foram extraídas para cada idade entre 2 e 17 anos. Os valores usados no modelo correspondem à média dos valores de peso entre meninas e meninos. O peso adotado na estimativa para cada idade está apresentado na Tabela 10.

Tabela 10. Peso por idade, em quilos, adotado na análise de impacto orçamentário, de acordo com os percentis 5, 50 e 95.

IDADE	Percentil 5	Percentil 50	Percentil 95
2	10	12	14
3	12	14	17
4	13	16	20
5	15	18	23
6	16	20	26
7	18	23	29
8	20	25	33
9	22	28	38
10	24	32	43
11	26	35	52
12	29	40	59
13	32	45	67
14	36	50	75
15	39	55	81
16	41	58	86
17	43	60	89

Fonte: Elaboração própria a partir das curvas de crescimento da OMS.

A dose diária necessária para cada idade foi calculada a partir dos pesos apresentados na Tabela 10 e projetada para a dose anual necessária. A partir da estimativa da dose, estimou-se o número de frascos de 30ml de canabidiol que seriam necessários para cada idade por ano. Considerando o percentil 50, seriam necessários entre 14 e 73 frascos de canabidiol para os extremos de idade, 2 e 17, respectivamente. O número de frascos por ano, para cada idade, nos três percentis utilizados está apresentado na Tabela 11.

Tabela 11. Número de frascos de Canabidiol Prati-Donaduzzi 200mg/ml (cada frasco contém 30ml) necessário ao ano, de acordo com os percentis 5, 50 e 95 das curvas de crescimento de peso por idade.

IDADE	Percentil 5	Percentil 50	Percentil 95
2	12	14	18
3	14	17	21
4	16	20	24
5	18	22	28
6	20	25	32
7	22	28	36
8	24	31	40
9	27	34	46
10	30	38	52
11	31	43	63

IDADE	Percentil 5	Percentil 50	Percentil 95
12	35	49	72
13	39	55	82
14	43	61	91
15	47	67	99
16	50	71	104
17	52	73	108

Fonte: Elaboração própria.

Em consulta à empresa Prati-Donaduzzi, foi proposto o preço unitário do canabidiol de R\$ 1.850,41 com incidência tributária, ou R\$ 1.497,42 sem incidência tributária. Assim, a partir da quantidade de frascos necessários ao ano para cada idade, estimou-se o custo anual por paciente. O valor médio obtido foi de R\$ 74.865, variando entre R\$ 26.678 e R\$ 135.635, considerando o percentil 50 de peso por idade e preço com incidência de impostos. Sem a incidência de impostos, o valor médio estimado foi de R\$ 60.584, variando entre R\$ 21.589 e R\$ 109.761. O custo anual por paciente, para cada idade, está apresentado na Tabela 12, considerando os preços propostos com e sem incidência tributária.

Tabela 12. Custo anual por paciente, por idade, considerando preço proposto com e sem incidência tributária.

IDADE	Custo com tributos	Custo sem tributos
2	R\$ 26.678	R\$ 21.589
3	R\$ 31.744	R\$ 25.688
4	R\$ 36.222	R\$ 29.313
5	R\$ 41.384	R\$ 33.489
6	R\$ 45.790	R\$ 37.055
7	R\$ 50.954	R\$ 41.234
8	R\$ 56.781	R\$ 45.949
9	R\$ 63.390	R\$ 51.297
10	R\$ 70.936	R\$ 57.404
11	R\$ 79.664	R\$ 64.467
12	R\$ 90.115	R\$ 72.924
13	R\$ 101.623	R\$ 82.237
14	R\$ 113.305	R\$ 91.690
15	R\$ 123.111	R\$ 99.626
16	R\$ 130.515	R\$ 105.617
17	R\$ 135.635	R\$ 109.761
MÉDIA	R\$ 74.865	R\$ 60.584

Fonte: Elaboração própria.

Resultados

Os resultados da análise de impacto orçamentário estão apresentados nas Tabelas 13 e 14, para cada taxa de difusão. Considerando o preço proposto com impostos e o cálculo de dose com percentil 50, o impacto orçamentário da incorporação do canabidiol no cenário de difusão mais lenta seria de R\$ 126.556.164 em cinco anos, com valores anuais variando entre R\$ 8.000.671 e R\$ 43.300.920. Para o cenário de difusão intermediária, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos seria de R\$ 231.470.061, variando entre R\$ 20.001.679 e R\$ 73.611.565. Caso toda a população

elegível recebesse o produto, o impacto orçamentário seria de R\$ 80.006.715 no primeiro ano, chegando a R\$ 86.601.841 no quinto ano após a incorporação. O acumulado em cinco anos seria de R\$ 416.238.156.

Tabela 13. Impacto orçamentário anual e total em diferentes taxas de difusão, considerando preço proposto com incidência tributária e percentil 50 para o cálculo de dose.

Taxa de difusão	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
Difusão lenta	10%	20%	30%	40%	50%	
<i>Nº de pacientes</i>	105	213	327	444	566	
<i>Impacto orçamentário</i>	R\$ 8.000.671	R\$ 16.321.370	R\$ 24.971.696	R\$ 33.961.506	R\$ 43.300.920	R\$ 126.556.164
Difusão intermediária	25%	40%	55%	70%	85%	
<i>Nº de pacientes</i>	262	427	599	777	963	
<i>Impacto orçamentário</i>	R\$ 20.001.679	R\$ 32.642.740	R\$ 45.781.442	R\$ 59.432.636	R\$ 73.611.565	R\$ 231.470.061
População total	100%	100%	100%	100%	100%	
<i>Nº de pacientes</i>	1.046	1.067	1.088	1.110	1.132	
<i>Impacto orçamentário</i>	R\$ 80.006.715	R\$ 81.606.849	R\$ 83.238.986	R\$ 84.903.766	R\$ 86.601.841	R\$ 416.358.156

Fonte: Elaboração própria.

O mesmo cálculo reproduzido considerando o preço proposto sem a incidência tributária resulta em impacto orçamentário de R\$ 102.413.914 em cinco anos no cenário de difusão mais lenta, com valores anuais variando entre R\$ 6.474.438 e R\$ 35.040.701. Para o cenário de difusão intermediária, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos seria de R\$ 187.314.108, variando entre R\$ 16.186.096 e R\$ 59.569.192. Caso toda a população elegível recebesse o produto, o impacto orçamentário seria de R\$ 64.744.383 no primeiro ano, chegando a R\$ 70.081.403 no quinto ano após a incorporação. O acumulado em cinco anos seria de R\$ 336.932.371.

Tabela 14. Impacto orçamentário anual e total em diferentes taxas de difusão, considerando preço proposto sem incidência tributária e percentil 50 para o cálculo de dose.

Taxa de difusão	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
Difusão lenta	10%	20%	30%	40%	50%	
<i>Nº de pacientes</i>	105	213	327	444	566	
<i>Impacto orçamentário</i>	R\$ 6.474.438	R\$ 13.207.854	R\$ 20.208.017	R\$ 27.482.903	R\$ 35.040.701	R\$ 102.413.914
Difusão intermediária	25%	40%	55%	70%	85%	
<i>Nº de pacientes</i>	262	427	599	777	963	
<i>Impacto orçamentário</i>	R\$ 16.186.096	R\$ 26.415.708	R\$ 37.048.031	R\$ 48.095.080	R\$ 59.569.192	R\$ 187.314.108
População total	100%	100%	100%	100%	100%	
<i>Nº de pacientes</i>	1.046	1.067	1.088	1.110	1.132	
<i>Impacto orçamentário</i>	R\$ 64.744.383	R\$ 66.039.271	R\$ 67.360.057	R\$ 68.707.258	R\$ 70.081.403	R\$ 336.932.371

Fonte: Elaboração própria.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos. A busca foi realizada no dia 23/11/2020, utilizando-se o termo “epilepsy”. Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, no horizonte considerado nessa análise detectaram-se cinco tecnologias para compor o esquema terapêutico da epilepsia refratária (Quadro 6).

Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária
Rituximabe	Anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20	Intravenosa	Fase 4 ^a	<u>ANVISA, EMA, FDA</u> Sem registro
Vatiquinona	Análogo de coenzima Q10 com alvo para NADPH quinona oxidoreductase-1	Oral	Fase 2/3 ^b	<u>ANVISA, EMA, FDA</u> Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em: 23/11/2020.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration;

^a Ativo, não recrutando; ^b Recrutando.

Atualmente, o rituximabe possui aprovação na Anvisa, EMA e FDA para o tratamento de diferentes tipos de condições clínicas não relacionadas com a epilepsia. Ensaio clínico fase 4 (NCT04542629) está sendo conduzido para avaliar a eficácia do rituximabe em relação à dieta cetogênica, pulsoterapia com corticosteroide ou uso de elementos traços (zinco, cobre, magnésio e selênio) no controle da epilepsia refratária em crianças e adolescentes (1 mês a 17 anos). O rituximabe será utilizado por via intravenosa na dose semanal de 350 mg/m² por duas semanas. A estimativa de término do estudo é agosto de 2022; ainda não foram publicados resultados do ensaio. Até a última atualização do relatório, não havia avaliação do medicamento para epilepsia refratária em crianças e adolescentes nas agências de ATS pesquisadas.

A vatiquinona não possui registro na Anvisa e no FDA. Na EMA, o medicamento recebeu designação órfã em 2018 para o tratamento de uma condição clínica não relacionada à epilepsia. Atualmente, um ensaio clínico fase 2/3 (NCT04378075) está sendo conduzido para a avaliação da eficácia e segurança da vatiquinona no tratamento de doença mitocondrial em crianças e adolescentes (≤18 anos) com epilepsia refratária. O medicamento será utilizado na dose de 15 mg/kg em pacientes com peso corporal <13 kg e 200 mg para aqueles com peso ≥13 kg, administrada por via oral, três vezes ao dia por até 72 semanas. Ainda não foram publicados resultados e a previsão de término do estudo é abril de

2023. Até a última atualização do relatório, não havia avaliação do medicamento para epilepsia refratária em crianças e adolescentes nas agências de ATS pesquisadas.

Informações sobre patente do canabidiol

Foram depositados no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI) dois pedidos de patente para canabidiol (Prati-Donaduzzi). A patente de número BR 112018005423-2, depositada em 2016, foi concedida em junho de 2020 e expira em setembro de 2036 (20 anos, contados a partir de 16/09/2016). A patente de número BR 122019017588-8 (pedido dividido do anterior) foi depositada em 2016, mas ainda continua em avaliação pelo INPI.

10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O uso de canabidiol para epilepsia refratária foi avaliado pelas agências de ATS da Inglaterra (*National Institute for Health and Care Excellence - NICE*), Escócia (*Scottish Medicines Consortium - SMC*) e Argentina (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica – ANMAT*) (39). Após aprovação sanitária do medicamento Epidiolex® no Reino Unido, NICE e SMC recomendaram favoravelmente a sua utilização exclusivamente para as síndromes de Dravet (40,41) e Lennox-Gastaut (42,43). A avaliação conduzida pela ANMAT considerou apenas evidências clínicas de eficácia e segurança, concluindo por uma recomendação forte a favor da utilização de produtos purificados de canabidiol para síndrome de Dravet (39).

Não foram identificadas avaliações conduzidas pelas agências de ATS do Canadá (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH*) e Austrália (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC*) em buscas conduzidas em novembro de 2020.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A epilepsia representa importante impacto em qualidade de vida especialmente em crianças e adolescentes devido à interferência nas atividades da vida diária, estigma social e eventos adversos provocados pelos medicamentos antiepilépticos. Além disso, 30% dos pacientes permanecem tendo crises epiléticas apesar do tratamento medicamentoso. O uso medicinal da cannabis tem sido estudado como alternativa ao tratamento cirúrgico e à estimulação elétrica do nervo vago para esses pacientes. A disponibilidade de um produto purificado à base de canabidiol (CBD), um canabinoide sem atividade psicoativa, possibilitou a condução de estudos científicos com o objetivo de avaliar seu potencial antiepiléptico.

O medicamento Epidiolex®, com princípio ativo à base de canabidiol (100mg/ml), já possui registro concedido pelo FDA e EMA para formas raras e graves da epilepsia: Síndrome de Lennox Gastaut (SLG) e Síndrome de Dravet (SD). O

Epidiolex® também já foi incorporado pelo NICE e SMC para uso nessas mesmas indicações no âmbito do Reino Unido. No Brasil, a resolução da Anvisa RDC Nº 327/2019 permitiu a concessão de autorização sanitária para o produto Canabidiol Prati-Donaduzzi 200 mg/ml, na forma de produto de cannabis, em 2020, com prazo improrrogável de 5 anos. Essa autorização, entretanto, não apresenta indicações específicas, pois não foram considerados dados de eficácia e segurança. O produto também não está sujeito a regulação de preços por meio da CMED.

A evidência disponível de eficácia, efetividade e segurança do canabidiol em crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos é baseada em três ensaios clínicos randomizados (ECR), controlados por placebo, e suas extensões abertas, que incluíram pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) e Síndrome de Dravet (SD). Também foram incluídos seis estudos observacionais sem grupo controle e uma revisão sistemática com meta-análise dos resultados dos ECR. Todos os estudos foram conduzidos com o medicamento Epidiolex®. Ao todo foram incluídos 1.487 pacientes, e acompanhamento entre 12 e 144 semanas. Observou-se benefício estatístico em qualidade de vida (QOFCE) após três meses de tratamento com canabidiol (diferença entre médias=8,12; desvio padrão=9,85; $p < 0,001$; $n=48$) e redução de cerca de 50% na frequência de crises epiléticas totais por até 2 anos. Nesse período, entre 40% e 60% dos pacientes atingem pelo menos 50% de redução na frequência de crises epiléticas totais e cerca de 30% dos pacientes atingem pelo menos 75% de redução. Menos de 10% dos pacientes chegam a ficar sem crises epiléticas.

Em relação aos resultados de segurança, foram relatados 22 óbitos entre os pacientes tratados (1,5%) por até 3 anos. Acima de 80% dos pacientes relatam eventos adversos ao longo de 3 anos de acompanhamento, sendo os mais comuns: sonolência, redução de apetite, diarreia, vômito e perda de peso. Entre 20% e 40% dos pacientes apresentaram eventos adversos graves nesse período, sendo o mais comum o estado de mal epilético. A perda de seguimento mostrou-se progressiva ao longo do acompanhamento, sendo de até 10% nos primeiros 6 meses, 24% em 2 anos e chegando a 65% em 3 anos. Cerca de 10% dos casos de interrupção do tratamento ocorrem devido a eventos adversos. A certeza da evidência foi considerada entre moderada e muito baixa a depender do desfecho. As penalizações ocorreram devido a evidência indireta (população e intervenção), risco de viés (no caso dos estudos observacionais sem grupo controle) e imprecisão.

Avaliação econômica demonstrou que o uso de canabidiol como terapia adjuvante nas síndromes de Lennox-Gastaut e de Dravet resulta em benefício clínico aos pacientes, mediante incremento de gastos quando considerados parâmetros médios, resultando em RCEI por crise evitada e QALY ganho de, respectivamente, R\$ 1,6 mil e R\$ 3,6 milhões, valores bastante altos considerando o baixo custo estimado para tratamento da crise ou ainda valores de limiar usualmente adotados para QALY (0,7 a 3 PIB per capita). Além disso, quando considerada incerteza, o benefício clínico não é confirmado tanto para crises evitadas, quanto para QALY ganho.

A partir da proposta de preço apresentada pela empresa Prati-Donaduzzi, de R\$ 1.850,41 por unidade com incidência tributária ou R\$ 1.497,42 sem incidência tributária, estimou-se um custo anual médio do tratamento de R\$ 74.865 e R\$ 60.584, respectivamente, por paciente. O impacto orçamentário para crianças e adolescentes com as

Síndromes de Lennox-Gastaut e Dravet, com idade entre 2 e 17 anos, no âmbito do SUS, foi estimado em R\$ 80 milhões ao ano com impostos ou R\$ 70 milhões sem impostos para atender toda a população elegível, formada por cerca de 1.000 pacientes. Em cinco anos, o impacto acumulado seria de R\$ 416.358.156 (com impostos) ou R\$ 336.932.371 (sem impostos).

Os medicamentos rituximabe e vatiquinona foram identificados no horizonte tecnológico como potenciais para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária. Os estudos clínicos nas fases 3 ou 4 ainda estão na fase de recrutamento.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Plenário da Conitec observou que especialmente as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut apresentam-se como encefalopatias progressivas extremamente debilitantes, que cursam com dezenas de crises diárias e comprometimento motor e cognitivo, tratamento com a combinação de múltiplos anticonvulsivantes, e ausência de possibilidade de melhora espontânea. Observou-se também que as opções terapêuticas disponíveis para esse perfil de pacientes no SUS resultam da combinação de diversos anticonvulsivantes, sem o atingimento do controle das crises epiléticas e que há crescente utilização de produtos de cannabis, por meio de importação ou uso de óleos artesanais, autorizados via judicialização.

Observou-se, por outro lado, que a melhor evidência disponível sobre o uso do canabidiol em crianças e adolescentes com epilepsia refratária aos medicamentos antiepiléticos incluiu poucos pacientes e apresentou benefício clínico questionável e aumento importante de eventos adversos e descontinuação do tratamento, com resultados de custo-efetividade e impacto orçamentário elevados. Ressaltou-se que a avaliação econômica apontou possibilidade importante de que o efeito do canabidiol não seja superior ao comparador. Além disso, apontou-se que o produto com autorização de uso pela Anvisa (Canabidiol Prati-Donaduzzi 200mg/ml) não é o mesmo utilizado nos estudos clínicos (Epidiolex[®]) e também se diferencia dos óleos artesanais à base de cannabis.

Os membros do Plenário também questionaram a pertinência desta avaliação, uma vez que é baseada primariamente em resultados científicos de eficácia e segurança, critérios estes não utilizados pela Anvisa para a concessão da autorização sanitária do produto de cannabis Canabidiol Prati-Donaduzzi 200mg/ml.

Pelo exposto, os membros do Plenário, em sua 94^a reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do Canabidiol Prati-Donaduzzi 200mg/ml para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 12/2021 foi realizada entre os dias 23/02/2021 e 15/03/2021, e posteriormente reaberta entre os dias 22/03/2021 e 31/03/2021. A reabertura da consulta pública ocorreu devido a identificação de um equívoco em uma das perguntas do formulário de contribuição, que afirmava que a recomendação preliminar havia sido favorável à incorporação do canabidiol. A questão foi resolvida e durante o período de reabertura foi disponibilizado o formulário correto. Ao todo, foram recebidas 4.661 contribuições, sendo 779 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 3.882 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições encontra-se disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

Contribuições técnico-científicas

Perfil dos participantes

Foram recebidos 779 formulários com contribuições técnico-científicas, enviados predominantemente por profissionais de saúde (n=295, 38%) e interessados no tema (n=272, 35%), adultos (n=725, 94%), do sexo masculino (n=431, 56%), autodeclarados brancos (n=509, 66%) e provenientes da região sudeste do país (n=410, 52%). As pessoas jurídicas que enviaram contribuições foram empresas, associações de pacientes e a Secretaria Estadual de Saúde do Amazonas. As empresas Prati-Donaduzzi e Nunature, que detêm produtos de Cannabis com autorização sanitária no Brasil, não enviaram contribuição. O perfil dos participantes está apresentado na Tabela 15 e as características demográficas estão apresentadas na Tabela 16.

Tabela 15. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 12/2021, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	768 (99%)
Paciente	84 (11%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	117 (15%)
Profissional de saúde	295 (38%)
Interessado no tema	272 (35%)
Pessoa jurídica	11 (1%)
Empresa	7 (<1%)
Secretaria Estadual de Saúde	1 (<1%)
Associação de pacientes	1 (<1%)
Outra	2 (<1%)

Tabela 16. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 12/2021, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	337 (44%)
Masculino	431 (56%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	9 (1%)
Branco	509 (66%)
Indígena	5 (1%)
Pardo	180 (23%)
Preto	65 (8%)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	6 (1%)
18 a 24 anos	192 (25%)
25 a 39 anos	356 (46%)
40 a 59 anos	177 (23%)
60 anos ou mais	37 (5%)
Regiões brasileiras	
Norte	27 (3%)
Nordeste	122 (16%)
Sul	152 (19%)
Sudeste	410 (52%)
Centro-oeste	65 (8%)

Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec

Diante do equívoco no formulário de consulta pública sobre o teor da recomendação preliminar da Conitec, não foi possível estimar quantitativamente o grau de concordância dos participantes da consulta pública. Considerando o conteúdo das contribuições, observou-se como principais argumentos favoráveis à incorporação do canabidiol: 1) provável redução do preço com a entrada de novos produtores; 2) expectativa de que fitoterápicos apresentariam menor frequência de eventos adversos; 3) julgamento de que as evidências científicas apresentadas seriam suficientes para comprovação de eficácia e segurança; 4) defesa da inclusão de estudos pré-clínicos; e 5) maior consistência e qualidade de um produto industrial. Dentre os argumentos contrários à incorporação, destacam-se: 6) ausência de estudos clínicos



com o produto da Prati-Donaduzzi; 7) criação de precedente de avaliação pela Conitec de produto sem comprovação de eficácia e segurança junto à Anvisa; 8) benefício superior de formulações que mantenham a composição original da planta (efeito comitiva) comparado ao produto com canabidiol isolado; 9) criação de monopólio em caso de incorporação de produto único; 10) alto custo do produto comparado à importação e produção domiciliar de óleos artesanais; e 11) subestimativa do tamanho da população-alvo e impacto orçamentário. Os pontos indicados serão detalhados e discutidos a seguir.

1) Provável redução do preço com a entrada de novos produtores: no momento da análise inicial da demanda, o único produto de cannabis com autorização sanitária disponível no Brasil era o Canabidiol Prati-Donaduzzi 200mg/ml. Os participantes que apresentaram essa argumentação sugerem que com a entrada de novos fabricantes, o preço do produto diminuiria. Em abril de 2021 a Anvisa concedeu autorização sanitária ao produto Canabidiol Nunature, nas concentrações de 17,18mg/ml e 34,36mg/ml. A Prati-Donaduzzi também recebeu autorização para comercialização de novas concentrações: 20mg/ml e 50mg/ml. Os novos produtos registrados ainda não se encontram em comercialização no momento desta análise, impossibilitando uma nova avaliação do preço.

“O preço desses medicamentos ainda está mais elevado do que o desejado, mas com a maior abertura do mercado, produção e entrada no SUS seus preços se reduzirão.” (Profissional de saúde, Ribeirão Preto/SP)

2) Expectativa de que fitoterápicos apresentariam menor frequência de eventos adversos: a argumentação está centrada na expectativa de que produtos considerados “naturais” seriam mais seguros. Entretanto, de acordo com as evidências analisadas nesse trabalho, a frequência de pessoas que apresentaram eventos adversos com o uso do produto de Cannabis foi 22% superior à frequência observada em pessoas que utilizaram placebo.

“O uso do CBD de forma medicinal poderia trazer muitos benefícios, já que é um medicamento mais natural e, ao contrario dos remédios convencionais, nao trás grandes efeitos colaterais.” (Interessado no tema, Magé/RJ)

3) Julgamento de que as evidências científicas apresentadas seriam suficientes para comprovação de eficácia e segurança: de acordo com os participantes que apresentaram argumentação nesse sentido, o conjunto de evidências formado por três ensaios clínicos randomizados e suas extensões, e seis estudos observacionais apresentam resultados suficientes que justifiquem sua incorporação. Não foram apresentados novos estudos com a intervenção e população de interesse para esta análise.

“Ja há evidência suficiente para autorizar o CBD, especialmente para epilepsia refratária.” (Profissional de saúde, Cascavel/PR)



“A descriminalização das drogas ainda interfere no moralismo geral impedindo a leitura clara das evidências que sustentam bons resultados ao uso do medicamento no que tange o manejo de crises convulsivas refratárias aos tratamentos da epilepsia.” (Profissional de saúde, Aracaju/SE)

4) Defesa da inclusão de estudos pré-clínicos: para os participantes que consideraram que os estudos disponíveis não são suficientes, apontou-se a inclusão de estudos pré-clínicos, ou seja, *in vitro* e *in vivo* não humanos. Discute-se que os estudos pré-clínicos são importantes para a compreensão dos mecanismos de ação e outras características dos produtos em análise, mas não fornecem evidências de eficácia e segurança suficientes para embasar a incorporação no SUS.

“Além dos estudos clínicos disponíveis na literatura científica, estudos pré-clínicos também têm colaborado com o entendimento da ação do Canabidiol sobre o sistema endocanabinóide e em modelos experimentais para diversos distúrbios neurológicos. Em um cenário em que estudos clínicos ainda não são conclusivos, os estudos pré-clínicos podem ajudar a nortear as expectativas futuras.” (Profissional de saúde, Brasília/DF)

5) Maior consistência e qualidade de um produto industrial: os participantes que apresentaram essa argumentação defendem que a disponibilidade de um produto advindo de produção industrial representaria maior consistência e qualidade do produto final, comparado a produção domiciliar. De fato, o objetivo da RDC nº 327 de 2019 da Anvisa foi de padronizar os aspectos de qualidade de produção dos produtos de Cannabis disponíveis no país. Ao contrário das produções domiciliares, os produtos com autorização de uso estão sujeitos à regulação e fiscalização da Anvisa.

“Um óleo de cannabis sempre terá variação de substâncias, muitas vezes de forma prejudicial. O controle da indústria e comprovações lote a lote garantem a mesma qualidade necessária para sua eficácia.” (Interessado no tema, Joinville/SC)

6) Ausência de estudos clínicos com o produto da Prati-Donaduzzi: assim como apontado na análise da evidência clínica, não foram identificados estudos que tenham usado especificamente o Canabidiol Prati-Donaduzzi, e sim o medicamento Epidiolex. Identificou-se que está em andamento um ensaio clínico randomizado fase 3 utilizando o Canabidiol Prati-Donaduzzi como terapia adjuvante para crianças e adolescentes com epilepsia refratária, com finalização prevista para dezembro de 2021, sob o número identificador NCT02783092.

“O medicamento sintético que o laboratório desenvolve não tem estudo de eficácia.” (Paciente, São Paulo/SP)

“Não existem evidências clínicas para o produto em questão.” (Empresa, Colombo/PR)

7) Criação de precedente de avaliação pela Conitec de produto sem comprovação de eficácia e segurança junto à Anvisa: de acordo com a RDC nº 327 de 2019 da Anvisa, os critérios utilizados para a concessão de autorização sanitária para produtos de Cannabis restringem-se a aspectos de qualidade da produção, não tendo sido avaliados aspectos de eficácia e segurança. Alguns participantes da consulta pública demonstraram preocupação com o precedente criado com a possível incorporação no SUS de produtos sem comprovação de eficácia e segurança.

“o precedente da avaliação utilizada para o Canabidiol Prati-Donaduzzi, pelo atendimento aos requisitos para obtenção da Autorização Sanitária seria passível de ser utilizado para outras categorias de produtos? (...) Em outras palavras, o atendimento aos critérios apenas de qualidade, sem passar pela avaliação de eficácia e segurança seria, portanto, cabível para a finalidade de ampliar a oferta para o SUS e beneficiamento de pacientes e recursos públicos (erário)?” (Empresa, São Paulo)

“O produto ora em análise, fabricado pela empresa Prati-Donaduzzi, não tem até o momento quaisquer estudos publicados que comprovem sua eficácia ou segurança. De fato, sua comercialização está assegurada tão somente por em autorização sanitária concedida pela Anvisa por meio da RDC 327/2019, que não exige tais comprovações. Pela mesma falta de fundamento técnico-científico, inclusive, tal produto não pode conter nenhuma indicação clínica ou alegação terapêutica. E portanto, de maneira clara e objetiva, não atende aos critérios regulamente adotados para inclusão de novas tecnologias e produtos ao SUS. A inclusão do produto tampouco se justifica pela avaliação econômica comparativa, já que o preço deste produto é maior até mesmo do que o praticado nas vendas à União e aos Estados para o cumprimento de medidas judiciais, na aquisição de produtos sem registro no Brasil, via RDC 335/2020.” (Associação Brasileira da Indústria de Canabinoides)

8) Benefício superior de formulações que mantenham a composição original da planta (efeito comitiva) comparado ao produto com canabidiol isolado: os participantes demonstraram preferência a composições que mantenham as demais substâncias presentes na planta em detrimento de uma formulação farmacêutica obtida por meio da purificação do canabidiol. Foi anexada uma meta-análise de estudos observacionais que apresenta uma comparação entre formulações com canabidiol puro ou enriquecidas com canabidiol (44). Os autores do estudo sugerem que os produtos enriquecidos ofereceriam melhor efeito terapêutico em pacientes com epilepsia refratária, comparado ao canabidiol isolado, devido ao efeito sinérgico de outros compostos presentes na planta. Aponta-se que a meta-análise não incluiu estudos de comparação direta entre as duas formulações e não foram conduzidas análises estatísticas adequadas para uma meta-análise indireta. Também foram apresentadas duas revisões narrativas sobre o efeito comitiva proporcionado pela combinação de substâncias presentes na planta como um todo (45).

“As evidências científicas apontam para o uso mais eficaz do produto integral no sistema endocanabinoide do corpo humano. O preço está exorbitante e irreal.” (Empresa, Salvador/BA)



“Importante considerar também a relevância de outros Produtos de Cannabis principalmente aqueles que apresentam em sua composição extratos full spectrum, com a presença de outros canabinoides, terpenos e flavonoides com reconhecido efeito sinérgico e melhores resultados clínicos.” (Empresa, Rio de Janeiro/RJ)

“Considerando o alto valor agregado ao produto em questão, é um direcionamento que favorece a indústria mais do que os pacientes. Um medicamento com a molécula de CBD isolada de sua matéria prima, desconsidera os efeitos medicinais da planta como um todo. Os modelos de autocultivo e empoderamento dos cuidadores para com a produção da medicina Full spectrum pelos próprios pacientes deveria ser o objetivo” (Profissional de saúde, Serro/MG)

9) Criação de monopólio em caso de incorporação de produto único: os participantes da consulta pública demonstraram preocupação com a restrição da disponibilização a apenas um produto, conforme disponibilidade no mercado nacional no momento da análise inicial.

“Estão criando reserva de mercado e excluindo a sebedoria popular e dos povos tradicionais”.
(Interessado no tema, Ibicoara/BA)

“Não está claro para a sociedade de onde vem a matéria prima do medicamento. Incluir este medicamento no SUS neste momento será criar monopólio para uma empresa que claramente está tentando ir nesta direção ao tentar patentear um produto que não é de sua invenção. Além disto, existem várias outros veículos melhores do utilizado por ela. As pessoas serão obrigadas a utilizar um produto mais caro do que os importados e não tão efetivo quanto eles. O produto em questão não tem registro e apenas uma licença temporária que é válida por alguns anos. Incluir no SUS seria uma manobra de interesse apenas da empresa em questão e não da sociedade e do livre mercado.” (Interessado no tema, Rio de Janeiro/RJ)

“Muito melhor um acesso justo, democratico e com um reparo social, ao invés de monopolizar uma empresa” (Interessado no tema, Olímpia/SP)

10) Alto custo do produto comparado à importação e produção domiciliar de óleos artesanais:

“Considerando o alto valor agregado ao produto em questão, é um direcionamento que favorece a indústria mais do que os pacientes. Um medicamento com a molécula de CBD isolada de sua matéria prima, desconsidera os efeitos medicinais da planta como um todo. Os modelos de autocultivo e empoderamento dos cuidadores para com a produção da medicina Full spectrum pelos próprios pacientes deveria ser o objetivo.” (Profissional de saúde, Serro/MG)

11) Subestimativa do tamanho da população-alvo e impacto orçamentário: os participantes apontaram que a estimativa da população-alvo indicada na análise de impacto orçamentário estaria subestimada ao indicar que seriam cerca de 1.000 pacientes ao ano. De fato, para a estimativa de impacto orçamentário, optou-se por restringir a população para os pacientes para os quais há evidência de melhor qualidade sobre o benefício do tratamento, formada por pacientes com as Síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut. As síndromes são encefalopatias epiléticas graves, de muito difícil controle e menor prevalência na população.

“A base de cálculo utilizada no documento do relatório técnico parece ser bastante subestimada. Se levarmos em consideração que a incidência de epilepsia gira em torno de 6.38 por 1,000 habitantes (8) e 30% das epilepsias são refratárias a conta não está batendo com a do relatório técnico, visto que temos 30.335.737 brasileiros abaixo de 17 anos. O cálculo utilizado no relatório aponta para 1.046 pacientes, custando mais de 400 milhões de reais em 5 anos, caso a conta seja reajustada frente a realidade somariam mais de 23 BILHÕES DE REAIS para os mesmos 5 anos.” (Profissional de saúde, BA)

Dentre os demais estudos apresentados na consulta pública, encontra-se uma revisão sistemática de Pereira e colaboradores (2018) (46), duas revisões narrativas (47,48) um estudo observacional de Hausman-Kedem e colaboradores (2018) (49) e uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica de Elliott e colaboradores (2019) (50). Esses estudos não apresentam evidências científicas novas ao corpo de evidências já utilizado na análise.

Contribuições sobre experiência ou opinião

Perfil dos participantes

Foram recebidos 3.882 formulários com contribuições sobre experiência ou opinião, enviados predominantemente por interessados no tema (n=2.168, 56%), adultos (n=3.659, 94%), do sexo masculino (n=1.975, 51%), autodeclarados brancos (n=2.620, 68%) e provenientes da região sudeste do país (n=2.154, 55%). As pessoas jurídicas que enviaram contribuições foram empresas e associações de pacientes. As empresas Prati-Donaduzzi e Nunature, que detêm produtos de Cannabis com autorização sanitária no Brasil, não enviaram contribuição. O perfil dos participantes está apresentado na Tabela 17 e as características demográficas estão apresentadas na Tabela 18.

Tabela 17. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 12/2021, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	3.874 (>99%)
Paciente	488 (13%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	860 (22%)
Profissional de saúde	358 (9%)
Interessado no tema	2.168 (56%)

Pessoa jurídica	8 (<1%)
Empresa	3 (<1%)
Grupos/associação/organização de pacientes	3 (<1%)
Outros	2 (<1%)

Tabela 18. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 12/2021, no formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	1.899 (49%)
Masculino	1.975 (51%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	67 (2%)
Branco	2.620 (68%)
Indígena	27 (1%)
Pardo	925 (24%)
Preto	235 (6%)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	43 (1%)
18 a 24 anos	800 (21%)
25 a 39 anos	1.870 (48%)
40 a 59 anos	989 (26%)
60 anos ou mais	172 (4%)
Regiões brasileiras	
Norte	129 (3%)
Nordeste	568 (15%)
Sul	687 (18%)
Sudeste	2.154 (55%)
Centro-oeste	317 (8%)
País estrangeiro	41 (1%)

Dentre as contribuições que relataram experiência com canabidiol isolado em crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos, foram destacadas dez contribuições, apresentadas no Quadro 7. Em geral as contribuições descreveram diminuição da quantidade e duração das crises epiléticas. O relato de eventos adversos foi pouco frequente entre os participantes que indicaram experiência com o canabidiol isolado. Em relação aos medicamentos e dieta cetogênica, por outro lado, foram apontados com alta frequência e gravidade de eventos adversos.

Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que as argumentações foram ao encontro da recomendação preliminar de não incorporação do canabidiol para crianças e adolescentes com epilepsia refratária aos medicamentos antiepilépticos.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 97ª Reunião Ordinária, no dia 06 de maio de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do canabidiol para crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos no SUS, sem prejuízo a novas solicitações de incorporação futuras. 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. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 616/2021.

15. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 25, DE 28 DE MAIO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar o canabidiol para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 71000.047363/2020-17, 0020772686.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar o canabidiol para tratamento de crianças e adolescentes com epilepsias refratárias aos tratamentos convencionais, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada. Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Quadro 7. Exemplos de relatos de experiência com canabidiol isolado em crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos, apresentados na consulta pública nº 12/2021.

Participante	Tecnologia em avaliação	Descrição de efeitos positivos	Descrição de efeitos negativos	Outras tecnologias utilizadas	Descrição de efeitos positivos	Descrição de efeitos negativos
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	Canabidiol 200 mg/ml Prati Donaduzzi	Crise epiléticas diárias passa a ter frequência bimestral. Falo de uma criança com síndrome de Dravet.	Não consegui perceber nenhum.	Hidantal, kepra, Trileptal, Frisium e Depakene.	Frisium e Depakene controlaram as convulsões por uns dias mas depois parou de fazer efeito.	Todos tem uma sedação muito forte.
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	Canabidiol- cbd- pratti-donaduzzi	Minha filha tem autismo e desenvolveu epilepsia refratária de lobo frontal, com crises de Estado de Mal Epiléptico de até 4 horas diariamente! Estamos usando esse canabidiol desde agosto! E as crises reduziram em tempo, ficando em torno de 10 a 20 minutos, reduziram em frequência, ficando em torno de uma a cada 10 ou 15 dias e reduziram também em intensidade!	Durante esse tempo de uso não observei nenhum efeito negativo!	Usamos Depakote, Frisium, Reconter, Topiramato!	Não houve!	Esses medicamentos não reduziram as crises nem em quantidade nem em intensidade! E causaram a Síndrome metabólica nela!
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	Cannabidiol 200mg/ml	Melhora significativa do quadro. Maior intervalo entre crises	Nenhum	Diamox, Rivotril , Lamictal	Pequena melhora no quadro momentâneo devido a ação desses medicamentos no SNC	Distúrbios do sono , náuseas , rigidez muscular , apatia , falta de apetite , indisposição , depressão , dependência química .
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	Canabidiol 200 mg da Pratti Donaduzzi	Minha filha tinha em média 10 crises convulsivas ao dia, de três tipos. Com 1 mês de uso as crises diminuíram em 50% e ela passou a dormir melhor, ganhou peso e ficou mais ativa. Hoje estamos há um ano de uso e as crises reduziram em 80%, diminuíram a quantidade e a intensidade.	Não houve efeito negativo, não teve nenhum efeito colateral.	Nitrazepam, Vigabatrina, Lamotrigina, Urbanil, Valproato de sódio, Dieta cetogênica, Etoxim,		

Participante	Tecnologia em avaliação	Descrição de efeitos positivos	Descrição de efeitos negativos	Outras tecnologias utilizadas	Descrição de efeitos positivos	Descrição de efeitos negativos
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	Canabidiol prati-donaduzzi	Minha filha faz uso do cdb brasileiro e teve melhoras tanto no controle das crises quanto na parte cognitiva	Não vi efeito negativo	Minha filha faz uso de Gardenal, hidantal e trileptal. Também já tentou dieta cetogenica e estamos avaliando a possibilidade do VNS	Já tentamos diversos medicamentos e os 3 descritos acima foi o que tiveram melhor resultado porém minha filha ainda tinha muitas crises por dia. A dieta cetogenica teve resultados negativos	Os remédios possuem muitos efeitos colaterais e a dieta cetogenica aumentaram as crises
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	Canabidiol 200mg/ml da Prati Donaduzzi	Melhora muito grande nas crises convulsivas , apresentando resultados de redução já na primeira semana de tratamento e praticamente nenhum efeito adverso considerável.	Apenas um pouco de diarréia mas passou com a sequência do tratamento.	Valproato de sódio e Levetiracetam	Pouca melhora no quadro convulsivo	Sem resposta clínica na redução das convulcoes.
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	canabidiol 200mg/ml	Melhora SIGNIFICATIVAMENTE as crises de convulsão	Ainda não encontrei	Diamox 250mg	Não zerava as crises como o canabidiol, porem de 80 diminuia para 60.	muitos efeitos colaterais, a pessoa não tem vida tomando esse tipo de remedio!!!
Interessado no tema	Canabidiol Prati-donaduzzi	Paciente teve redução em 80% das crises em 7 dias	Sonolência	Risperidona , clonaram, valproato	Pouca melhora	Muitos efeitos colaterais e pouca redução de crises
Profissional de saúde	Canabidiol da Pratti	Tem na farmácia uma(1) apresentação no Brasil.	Seu custo e maior, da manobra de patente, da materia prima que não sabemos de onde vem, do veículo que não é o mais eficiente, da falta de registro pois eles possuem apenas uma licença da anvisa...	Depakote,Depakene, Lamictal.	Depakote,Depakene, Lamictal todos usados para epilepsia com meu filho e deram resultados cerca de 80,% na melhora. Não tive tempo hábil para o uso do canabidiol. Mas hoje vejo uma realidade no auxílio dos tratamentos.	Depakote,Depakene, Lamictal todos tem um certo limite em seu uso devido a efeitos adversos, que levam o paciente a não ter uma boa aderência ao tratamento, visto que foi preciso até uma cirurgia em meu filho.
Profissional de saúde	Canabidiol prati-donaduzzi	Redução de 90% de crises	Preço alto	Dieta cetogênica	Preço baixo, acessível	Necessita de compreensão dos pais

16. REFERÊNCIAS

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Newton CR. Incidence of epilepsy. A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;77:1005–12.
5. Gomes M. Mortality from epilepsy. Brazil (capitals), 1980-2007. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(2-A):166–9.
6. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T, Neuroscience L. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2014;
7. 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.
8. Samanta D. Cannabidiol: A Review of Clinical Efficacy and Safety in Epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2019;96:24–9.
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 [Internet]. FDA News Release. 2018 [citado 7 de novembro de 2020]. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>
10. European Medicines Agency. Epidyolex [Internet]. [citado 7 de novembro de 2020]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/epidyolex>
11. 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 dispens. Diário Oficial da União. 2019.
12. Prati-Donaduzzi. Canabidiol Prati-Donaduzzi 200 mg/mL. Folheto informativo. 2020. p. 1–2.
13. Devinsky O, Cross H, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2011–20.
14. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2018;1–12.
15. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:1888–97.
16. Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, Zaccara G, Cagnetti C. Efficacy and Safety of Cannabidiol in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2018;78(17):1791–804.
17. Devinsky O, Nabbout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2018;1–9.
18. Thiele E, Marsh E, Halford JJ, Roberts C. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019;1–10.
19. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):270–8.
20. Rosenberg EC, Louik J, Conway E, Devinsky O, Friedman D. Quality of Life in Childhood Epilepsy in pediatric patients enrolled in a prospective, open-label clinical study with cannabidiol. *Epilepsia*. 2017;1–5:11–5.
21. Szaflarski JP, Bebin EM, Cutter G, Dewolfe J, Dure LS, Gaston TE, et al. Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. *Epilepsy Behav*. 2018;87:131–6.
22. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*.



- 2018;(May):1–9.
23. Sands TT, Rahdari S, Oldham MS, Caminha E, Nicole N, Cilio MR. Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Cannabidiol in Children with Refractory Epilepsy: Results from an Expanded Access Program in the US. *CNS Drugs*. 2019;33(1):47–60.
 24. Neubauer D, Perkovi M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. *Epilepsy Behav*. 2018;81:79–85.
 25. Chen K, Farrar M, Cardamone M, Gill D, Smith R, Cowell CT, et al. Cannabidiol for treating drug-resistant epilepsy in children: the New South Wales experience. *Med J Aust*. 2018;209(5):217–21.
 26. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
 27. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
 28. Yi Y, Verdian L, Oyee J, Tolley K, Heyes A. PND22 ELICITING UTILITY SCORES FOR HEALTH STATES ASSOCIATED WITH LENNOX-GASTAUT SYNDROME. *Value Heal*. novembro de 2008;11(6):A606.
 29. Gupta S, Kwan P, Faught E, Tsong W, Forsythe A, Ryvlin P. Understanding the burden of idiopathic generalized epilepsy in the United States, Europe, and Brazil: An analysis from the National Health and Wellness Survey. *Epilepsy Behav*. fevereiro de 2016;55:146–56.
 30. Neuberger EE, Carlson JJ, Veenstra DL. Cost-Effectiveness of Cannabidiol Adjunct Therapy versus Usual Care for the Treatment of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. *Pharmacoeconomics*. novembro de 2020;38(11):1237–45.
 31. Cooper MS, Mcintosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. dezembro de 2016;128:43–7.
 32. IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade 2015. Tábua completa de mortalidade. 2019.
 33. Clements KM, Skornicki M, O’Sullivan AK. Cost-effectiveness analysis of antiepileptic drugs in the treatment of Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*. outubro de 2013;29(1):184–9.
 34. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Datasus. 2017.
 35. Reaven NL, Funk SE, Lyons PD, Story TJ. The direct cost of seizure events in severe childhood-onset epilepsies: A retrospective claims-based analysis. *Epilepsy Behav*. abril de 2019;93:65–72.
 36. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. setembro de 2012;15(6):843–50.
 37. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoeconomics*. julho de 2009;27(7):533–45.
 38. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e T. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde. 2012. 76 p.
 39. Ministerio de Salud. Administración Nacional de Medicamentos A y TM. Cannabinoides y epilepsia. 2017.
 40. Scottish Medicines Consortium. Cannabidiol 100mg/ml oral solution (Epidyolex®). 2020.
 41. National Institute for Health and Care Excellence N. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome (TA614). 2019.
 42. National Institute for Health and Care Excellence N. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Lennox – Gastaut syndrome (TA615). 2019.
 43. Scottish Medicines Consortium. Cannabidiol 100mg/ml oral solution (Epidyolex®). 2020.
 44. Pamplona FA, DaSilva LR, Coan AC. Potential clinical benefits of CBD-rich Cannabis extracts over purified cannabidiol (CBD) in treatment-resistant epilepsy: observational data meta-analysis. *Front Neurol*. 2018;9(759).
 45. Russo EB. The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No “Strain,” No Gain. *Front Plant Sci*. 2018;9(1969).
 46. Pereira FDA, Torres AC, Philadelpho VO, Ornellas I, Veloso CR, Porto G, et al. Efeitos do canabidiol na frequência das crises epilépticas: uma revisão sistemática. *Rev Bras Neurol e Psiquiatr*. 2018;22(1):86–100.



47. Russo EB. Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Front Integr Neurosci.* 2018;12(51).
48. Zaheer S, Kumar D, Khan MT, Giyanwani PR, Kiran FNU. Epilepsy and Cannabis: A Literature Review. *Cureus.* 2018;10(9):3–9.
49. Hausman-kedem M, Menascu S, Kramer U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents – An observational, longitudinal study. *Brain Dev.* 2018;40(7):544–51.
50. Elliott J, Katwyk S Van, Mccoy B, Clifford T, Potter BK. Decision Models for Assessing the Cost Effectiveness of Treatments for Pediatric Drug - Resistant Epilepsy: A Systematic Review of Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics.* 2019;

ANEXO 1. Características dos estudos incluídos.

Identificação	Desenho de estudo	População	Intervenção	Comparador	Tempo de acompanhamento	Desfechos principais
Devinsky (2017) (13) Estados Unidos e Europa (23 centros)	ECR (1:1), duplo cego, controlado por placebo	Pacientes com Síndrome de Dravet, com idade entre 12 e 18 anos, refratários à terapia medicamentosa. N=120	Canabidiol 100mg/ml, com dose até 20mg/kg/dia, duas vezes ao dia, adicionado à terapia antiepiléptica (mediana=3, principalmente clobazam, valproato e estiripentol, 8% em dieta cetogênica e 12% em estimulação do nervo vago) N=61	Placebo N=59	14 semanas (4 semanas de baseline, 14 semanas de tratamento [sendo 2 de aumento de dose e 12 de manutenção], redução gradual de 10 dias e acompanhamento de segurança por 4 semanas)	Primário: mudança percentual mensal na frequência de crises epiléticas convulsivas. Secundário: redução na frequência de crises epiléticas convulsivas de pelo menos 50%, 75% e 100%; redução na frequência de todos os tipos de crises epiléticas; qualidade de vida (Questionário de Qualidade de Vida na Epilepsia Infantil). Segurança: quantidade, tipo e gravidade dos eventos adversos.
Thiele (2018) (14) 24 centros nos Estados Unidos, Holanda e Polônia	ECR (1:1), duplo cego, controlado por placebo Randomização estratificada por faixa etária.	Pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut, com idade entre 2 e 55 anos, refratários à terapia medicamentosa. N=171	Canabidiol 100mg/ml, dose 20mg/kg, duas vezes ao dia, adicionado à terapia antiepiléptica (mediana=3, principalmente clobazam, valproato, lamotrigina e levetiracetam, 30% dos pacientes em estimulação do nervo vago). N=86	Placebo N=85	14 semanas (4 semanas de baseline, 14 semanas de tratamento [sendo 2 de aumento de dose e 12 de manutenção], redução gradual de 10 dias e acompanhamento de segurança por 4 semanas)	Primário: mudança percentual na frequência mensal de crises epiléticas com possibilidade de queda. Secundários: variação percentual na frequência de crises de todos os tipos; proporção de pacientes que alcançaram redução igual ou superior a 50%, 75% e 100% na frequência mensal de crises com possibilidade de queda, e qualidade de vida (Questionário de Qualidade de Vida na Epilepsia Infantil). Segurança: eventos adversos e frequência de estado de mal epilético.
Devinsky (2018) (15) 30 centros nos Estados Unidos, Espanha, Reino Unido e França.	ECR (2:2:1:1), duplo cego, controlado por placebo 12% dos pacientes no grupo canabidiol 20mg/kg descontinuaram tratamento, principalmente por eventos adversos	Pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut, com idade entre 2 e 55 anos, refratários à terapia medicamentosa. N=225	Canabidiol 100mg/ml nas doses de 20mg/kg/dia ou 10mg/kg/dia divididos em duas doses diárias, adicionado aos medicamentos antiepilépticos (mediana=3, principalmente clobazam, valproato, levetiracetam e lamotrigina; 8% em dieta cetogênica e entre 21 e 28% em estimulação do nervo vago) N=76 para 20mg e n=73 para 10mg	Placebo N=76	14 semanas (4 semanas de baseline, 14 semanas de tratamento [sendo 2 de aumento de dose e 12 de manutenção], redução gradual de 10 dias e acompanhamento de segurança por 4 semanas)	Primário: mudança percentual na frequência mensal de crises epiléticas com possibilidade de queda. Secundários: proporção de pacientes com redução de pelo menos 50% na frequência de crises com possibilidade de queda; mudança percentual na frequência de crises de todos os tipos; percentual de pacientes que apresentaram redução de pelo menos 25%, 75% e 100% na frequência de crises com possibilidade de queda, qualidade de vida. Segurança: eventos adversos.

Identificação	Desenho de estudo	População	Intervenção	Comparador	Tempo de acompanhamento	Desfechos principais
Devinsky (2018) (17) Estados Unidos, Europa e Israel (49 centros)	Observacional (extensão aberta do ECR controlados por placebo); análise interina.	Pacientes com Síndrome de Dravet, com idade entre 2 e 18 anos, refratários à terapia medicamentosa. N=264 para análise de segurança e n=104 para análise de eficácia.	Canabidiol 100mg/mL, na dose máxima de 30mg/kg/dia, duas vezes ao dia, adicionado à terapia antiepiléptica (mediana=3, principalmente clobazam, ácido valpróico, estiripentol e levetiracetam)	Sem grupo controle	48 semanas	Eventos adversos, frequência de crises e taxa de resposta (25%, 50%, 75% e 100%).
Thiele (2019) (18) Estados Unidos e Europa (53 centros)	Observacional (extensão aberta de ECR controlados por placebo); análise interina.	Pacientes com Síndrome de Lennox-Gastaut, com idade entre 2 e 55 anos, refratários à terapia medicamentosa. N=366	Canabidiol 100mg/mL, na dose máxima de 30mg/kg/dia, duas vezes ao dia, adicionado à terapia antiepiléptica (mediana=3, principalmente clobazam, ácido valpróico, lamotrigina e levetiracetam)	Sem grupo controle	48 semanas	Eventos adversos, frequência de crises e taxa de resposta (25%, 50%, 75% e 100%).
Devinsky (2016) (19) e Rosenberg (2017) (20) Estados Unidos (11 centros)	Observacional, prospectivo, sem grupo controle	Pacientes com epilepsia refratária, com idade entre 1 e 30 anos. N=162 para análise de segurança, n=134 para análise de eficácia, n=48 para análise de qualidade de vida	Extrato de canabidiol à base de óleo (100mg/mL; Epidiolex), na dose até 25 ou 50mg/kg/dia, divididos em duas doses diárias, adicionado à terapia antiepiléptica (média=3)	Sem comparador	12 semanas	Eficácia: variação percentual da frequência de crises epiléticas, taxa de resposta (proporção de pacientes com redução de pelo menos 50%, 70% e 90% das crises epiléticas) e qualidade de vida (Questionário de Qualidade de Vida na Epilepsia Infantil) Segurança: frequência de eventos adversos, eventos adversos graves.
Chen (2018) (25) Austrália (3 centros)	Observacional, prospectivo, sem grupo controle	Pacientes com idade <18 anos, com epilepsia grave (etiologia variada), com crises incontáveis (pelo menos diárias), não controlada com pelo menos 5 terapias (medicamentos e outros). N=40	Extrato vegetal de canabidiol (100mg/mL; Epidiolex), na dose até 25mg/kg/dia, duas vezes ao dia, adicionado à terapia antiepiléptica (mais frequentes: clobazam, valproato, levetiracetam; mediana=3)	Sem comparador	12 semanas	Segurança: eventos adversos (totais e graves)
Neubauer (2018) (24) Eslovênia	Observacional, retrospectivo, sem grupo controle	Pacientes com epilepsia refratária (de etiologia variada), com idade entre <1 a 23 anos, em uso de medicamentos antiepilépticos (mediana=3) N=66	Canabidiol em solução à base de óleo (100mg/ml), com dose máxima de 16mg/kg/dia, duas vezes ao dia.	Sem comparador	24 semanas	Controle das crises.

Identificação	Desenho de estudo	População	Intervenção	Comparador	Tempo de acompanhamento	Desfechos principais
Szafarsk (2018) (21) Estados Unidos	Observacional, prospectivo, sem grupo controle	Pacientes adultos e pediátricos (>1 ano), com epilepsia resistente a tratamentos (pelo menos 4), apresentando pelo menos 4 crises por mês. N= 70 crianças.	Canabidiol em solução à base de óleo (100mg/ml; Epidiolex), com dose máxima de 50mg/kg/dia, duas vezes ao dia, adicionado a terapia medicamentosa (média=3).	Sem comparador	48 semanas	Frequência e gravidade das crises epiléticas; eventos adversos.
Szafarski (2018) (22) Estados Unidos (25 centros)	Observacional, prospectivo, sem grupo controle	Pacientes com epilepsia refratária (de etiologia variada), com idade entre <1 e 62 anos, em uso de medicamentos antiepiléticos N=607 para análise de segurança, n=580 para análise de eficácia	Extrato vegetal de canabidiol (100mg/mL; Epidiolex), na dose até 25 ou 50mg/kg/dia, adicionado à terapia antiepilética (mais frequentes: clobazam, levetiracetam e valproato; mediana=3)	Sem comparador	96 semanas	Eficácia: Frequência de crises epiléticas, variação percentual na frequência de crises epiléticas, taxa de resposta com proporção de pacientes com redução mensal na frequência de crises de pelo menos 50%, 75% e 100%. Segurança: incidência de eventos adversos, eventos adversos graves, eventos adversos com descontinuação do tratamento, e eventos adversos com frequência igual ou superior a 10%.
Sands (2019) (23) Estados Unidos (1 centro)	Observacional, prospectivo, sem grupo controle	Pacientes com idade entre 1 e 17 anos com epilepsia refratária a medicamentos, com etiologia e apresentação variadas. N=26	Canabidiol em solução à base de óleo (100mg/ml; Epidiolex), com dose máxima de 25mg/kg/dia, duas vezes ao dia, adicionado a terapia medicamentosa (média=2).	Sem comparador	144 semanas	Frequência de crises e eventos adversos. Taxa de resposta (redução superior a 50% na frequência de crises motoras)

ANEXO 2. Principais resultados de eficácia e efetividade dos estudos incluídos

Desfecho	Devinsky (2017) (13) SD, ECR, 14 semanas, n=120	Thiele 2018 (14) SLG, ECR, 14 semanas, n=171	Devinsky (2018) (15) SLG, ECR, 14 semanas, n=225	Lattanzi (2018) (16) Meta-análise dos ECR	Devinsky (2018) (17) SD, OLE, 48 semanas	Thiele (2019) (18) SLG, OLE, 48 semanas
Idade	Mediana: 9,2 (2,3 a 18,4)	Mediana: 14,2 (2,7 a 39)	Média: 16 (2,6 a 48)	NA	Mediana: 9,3 (2,5 a 19,3)	Mediana: 13,7 (3 a 48)
Dose de canabidiol	20 mg/kg/dia	20 mg/kg/dia	10mg/kg/dia ou 20mg/kg/dia	20mg/kg/dia	21,2mg/kg/dia	22,8mg/kg/dia
Qualidade de vida (<i>Quality of Life in Childhood Epilepsy - QOFCE</i>) (diferença entre médias; IC 95%)	1,5 (IC 95% -3,8 a 6,8); p=0,58	3,7 (IC 95% -3,3 a 10,7); p=0,29	20mg vs placebo: -5,1 (-11,4 a 1,2) 10mg vs placebo: 1,6 (-4,5 a 7,8)	NA	NA	NA
Variação percentual da frequência de crises epilépticas totais (diferença da mediana; IC 95%)	-19,2 (-39,25 a -1,17); p=0,03	-21,1 (-33,3 a -9,4); p=0,0005	20mg vs placebo: -18,8 (-4,4 a -31,8); p=0,009 10mg vs placebo: -19,5 (-7,5 a -30,4); p=0,002	-19,94 (-11,8 a -28,08); p<0,001	-40% em 12 semanas (n=102), -49% em 24 semanas (n=93); -39% em 36 semanas (n=87); -51% em 48 semanas (n=75)	-48% em 12 semanas (n=364), -55% em 24 semanas (n=334); -58% em 36 semanas (n=314); -57% em 48 semanas (n=209)
Taxa de resposta						
50%	OR 2,0 (IC 95% 0,93 a 4,3); p=0,08. Imprecisão	OR 2,57 (IC 95% 1,33 a 4,97); p=0,0043	20mg vs placebo: OR 3,85 (IC 95% 1,75 a 8,47); p<0,001 10mg vs placebo: OR 3,27 (IC 95% 1,47 a 7,26); p=0,003		46% em 12 semanas (n=102); 48% em 24 semanas (n=93); 44% em 36 semanas (n=87); 51% em 48 semanas (n=75)	48% em 12 semanas (n=364), 55% em 24 semanas (n=334); 58% em 36 semanas (n=314); 59% em 48 semanas (n=209)
75%	OR 2,21 (IC 95% 0,82 a 5,95); p=0,11. Imprecisão	OR 2,75 (IC 95% 1,07 a 7,01); p=0,0273.	20mg vs placebo: OR 12,33 (IC 95% 2,76 a 55,13) 10mg vs placebo: OR 4,55 (IC 95% 0,93 a 22,22)		30% em 12 semanas (n=102); 31% em 24 semanas (n=93); 31% em 36 semanas (n=87); 35% em 48 semanas (n=75)	25% em 12 semanas (n=364), 31% em 24 semanas (n=334); 32% em 36 semanas (n=314); 33% em 48 semanas (n=209)
100%	3 pacientes no grupo canabidiol e 0 no grupo placebo	Nenhum paciente atingiu ausência de crises durante o período de tratamento	Nenhum paciente atingiu ausência de crises durante o período de tratamento		2% em 12 semanas (n=102); 5% em 24 semanas (n=93); 1% em 36 semanas (n=87); 5% em 48 semanas (n=75)	1% em 12 semanas (n=364), 3% em 24 semanas (n=334); 3% em 36 semanas (n=314); 3% em 48 semanas (n=209)

Desfecho	Devinsky (2016) (19) e Rosenberg (2017) (20) 12 semanas	Chen (2018) (25) 12 semanas	Neubauer (2018) (24) 24 semanas	Szaflarsk (2018) (21) 48 semanas	Szaflarski (2018) (22) 96 semanas	Sands (2019) (23) 144 semanas
Idade	Mediana: 10,5 (0,9 a 26,2)	Mediana: 8,5 (1,6 a 16,6)	Mediana: 8 (0,5 a 23)	10,1 ± 4,9	Média: 13,2 (0,4 a 62,1)	Média: 9 (1 a 17)
Dose de canabidiol	Média: 23mg/kg/dia	Entre 5 e 25mg/kg/dia	Mediana: 8,3 (3 a 22) mg/kg/dia	Média: 21,7 ± 8,1	Mediana: 25mg/kg/dia	Máxima: 25mg/kg/dia
Qualidade de vida (<i>Quality of Life in Childhood Epilepsy - QOFCE</i>)	Diferença entre médias = 8,12 (DP 9,85); p<0,001; n=48	NA	NA	NA	NA	NA
Varição percentual da frequência de crises epilépticas totais (mediana; IQR)	-35%; -66,7 a -9,8	NA	NA	-49% em 12 semanas (n=69), -43% em 24 semanas (n=43); -79% em 48 semanas (n=27)	-48% em 12 semanas (n=431), -46% em 24 semanas (n=412); -47% em 48 semanas (n=282); -53% em 72 semanas (n=197); -49% em 96 semanas (n=138)	NA
Taxa de resposta						
50%	37% (51/137)	NA	49% (32/66)	61% em 12 semanas; 49% em 24 semanas; 63% em 48 semanas	49% em 12 semanas (n=431); 48% em 24 semanas (n=412); 48% em 48 semanas (n=282); 52% em 72 semanas (n=197); 40% em 96 semanas (n=138)	38% em 12 semanas (n=10); 57% em 24 semanas (n=15); 38% em 48 semanas (n=10); 42% em 72 semanas (n=11); 35% em 96 semanas (n=9); 27% em 144 semanas (n=7)
75%	22% (30/137)	NA	12% (8/66)	37% em 12 semanas; 33% em 24 semanas; 30% em 48 semanas	30% em 12 semanas (n=431); 29% em 24 semanas (n=412); 26% em 48 semanas (n=282); 31% em 72 semanas (n=197); 30% em 96 semanas (n=138)	15% em 12 semanas (n=4); 19% em 24 semanas (n=5); 27% em 48 semanas (n=7); 15% em 72 semanas (n=4); 15% em 96 semanas (n=4); 11% em 144 semanas (n=3)
100%	8% (11/137)	0%	32% (21/66)	9% em 12 semanas; 9% em 24 semanas; 0% em 48 semanas	6% em 12 semanas (n=431); 6% em 24 semanas (n=412); 6% em 48 semanas (n=282); 8% em 72 semanas (n=197); 7% em 96 semanas (n=138)	11% em 12 semanas (n=3); 8% em 24 semanas (n=2); 4% em 48 semanas (n=1); 8% em 72 semanas (n=2); 4% em 96 semanas (n=1); 11% em 144 semanas (n=3)

ANEXO 3. Principais resultados de segurança dos estudos incluídos

Desfecho	Devinsky (2017) (13) SD, ECR, 14 semanas, n=120	Thiele 2018 (14) SLG, ECR, 14 semanas, n=171	Devinsky (2018) (15) SLG, ECR, 14 semanas, n=225	Lattanzi (2018) (16) Meta-análise dos ECR	Devinsky (2018) (17) SD, OLE, 48 semanas	Thiele (2019) (18) SLG, OLE, 48 semanas
Óbitos	0	1 no grupo canabidiol	0	NA	2	4
Eventos adversos	OR 4,86 (IC 95% 1,5 a 15,66). Imprecisão	OR 2,71 (IC 95% 1,26 a 5,83)	20mg vs placebo: OR 5,8 (IC 95% 2,09 a 16,55) 10mg vs placebo: OR 1,94 (IC 95% 0,86 a 4,4)	RR 1,22 (IC 95% 1,11 a 1,33); p<0,001; I ² =11,5%	93% (246/264)	92% (337/366)
Eventos adversos mais comuns (>10%)	Vômitos, fadiga, pirexia, infecção do trato respiratório superior, diminuição do apetite, convulsão, letargia, sonolência e diarreia	Diarreia, sonolência, pirexia, diminuição do apetite e vômito	Sonolência, diminuição do apetite, diarreia, infecção do trato respiratório superior, pirexia e vômito	Sonolência, diminuição do apetite, diarreia, aumento de aminotransferases	Diarreia, pirexia, diminuição do apetite, sonolência, nasofaringite, convulsão, vômito, infecção do trato respiratório superior, estado de mal epiléptico e fadiga	Diarreia, sonolência, convulsão, pirexia, diminuição de apetite, vômitos, infecção do trato respiratório superior
Eventos adversos graves	OR 3,66 (IC 95% 0,95 a 14,04). Imprecisão	OR 6,14 (IC 95% 1,99 a 18,84). Imprecisão	20mg vs placebo: OR 1,85 (IC 95% 0,69 a 4,93) 10mg vs placebo: OR 2,37 (IC 95% 0,88 a 6,36)	RR 2,61 (IC 95% 1,52 a 4,47); p<0,001; I ² =0,6%	29% (77/264)	25,7% (94/366)
Eventos adversos graves mais comuns	Estado de mal epiléptico	Aumento de aminotransferases	Aumento de aminotransferases	NA	Estado de mal epiléptico, convulsão, pirexia, pneumonia, aumento de aminotransferases, desidratação, influenza	Estado de mal epiléptico, convulsão, pneumonia, aumento de aminotransferases
Perda de seguimento	15% no grupo canabidiol e 5% no grupo placebo	16% no grupo canabidiol e 1% no grupo placebo	12% no grupo canabidiol 20mg, 3% no grupo canabidiol 10mg e 3% no grupo placebo	RR 4,2 (IC 95% 1,82 a 9,68); p=0,001; I ² =0%	28% (75/264)	18% (67/366)
Interrupção por eventos adversos	13% no grupo canabidiol e 2% no grupo placebo	9% no grupo canabidiol e 1% no grupo placebo	5% no grupo canabidiol 20mg, 1% no grupo canabidiol 10mg e 1% no grupo placebo	RR 6,89 (IC 95% 2,28 a 20,8); p=0,001; I ² =0%	6% (17/264)	6% (22/366)

Desfecho	Devinsky (2016) (19) e Rosenberg (2017) (20) 12 semanas	Chen (2018) (25) 12 semanas	Neubauer (2018) (24) 24 semanas	Szaflarsk (2018) (21) 48 semanas	Szaflarski (2018) (22) 96 semanas	Sands (2019) (23) 144 semanas
Óbitos	1	NA	2	NA	12	NA
Eventos adversos	79% (128/162)	98% (39/40)	8% (5/66)	NA	88%	81% (21/26)
Eventos adversos mais comuns	Sonolência (41; 25%), diminuição do apetite (31, 19%), diarreia (31, 19%), fadiga (21, 13%), convulsões (18, 11%)	Aumento das crises (16; 40%), sonolência (15; 38%), diarreia (9; 23%), vômito (7; 18%)	NA	NA	Diarreia (177, 29%), sonolência (136, 22%), convulsão (102, 17%), infecção do trato respiratório superior (75, 12%), diminuição de apetite (75, 12%), vômito (69, 11%), fadiga (65, 11%), pirexia (63, 10%), estado de mal epiléptico (45, 7%), pneumonia (41, 7%)	Redução de apetite (10, 38%), diarreia (9, 35%) e perda de peso significativa (8, 31%).
Eventos adversos graves	30% (48/162)	38% (15/40)	NA	NA	33%	23%
Eventos adversos graves mais comuns	Estado de mal epiléptico (9; 6%), diarreia (3, 2%) e perda de peso (2, 1%)	Aumento das crises (8; 20%), doença intercorrente (5, 13%), distúrbio de função hepática (1, 3%) e hiperlipidemia (1, 3%)	NA	NA	Convulsão (9%), estado de mal epiléptico (7%), pneumonia (5%), vômito (3%).	Estado de mal epiléptico (3, 11%) e psicose (2, 8%)
Perda de seguimento	7% (11/162)	10% (4/40)	6% (4/70)	30% (21/70, crianças)	24% (146/607)	65% (17/26)
Interrupção por eventos adversos	3% (5/162)	10% (4/40)	NA	NA	5% (30/607)	8% (2/26)

