



DIÁRIO OFICIAL ELETRÔNICO

TRANSPARÊNCIA NA PALMA DA SUA MÃO
www.gdoe.com.br/assis



ECONOMIA
de R\$ 50 mil
por ano



FÁCIL ACESSO
em qualquer
dispositivo com
acesso à internet



SUSTENTÁVEL
evita o uso de cerca
de 576 mil folhas
de papel por ano

EXPEDIENTE

Prefeito Municipal - José Aparecido Fernandes
Secretário Municipal de Governo e Administração - Luciano Soares Bergonso
Produzido pelo Departamento de Administração



SUMÁRIO

CASA DOS CONSELHOS	Pág: 3
COMUL	Pág: 8
DEPTO. DE ADMINISTRAÇÃO	Pág: 9
DEPTO. DE CONTROLE URBANO	Pág: 10
OUVIDORIA	Pág: 12
SECR. MUN. DA SAÚDE	Pág: 159
SECR. MUN. MEIO AMBIENTE	Pág: 161

EXPEDIENTE

O **Diário Oficial de Assis**, veiculado exclusivamente na forma eletrônica, é uma publicação das entidades da Administração Direta e Indireta deste Município, sendo as mesmas inteiramente responsáveis pelo conteúdo publicado.

Poder Executivo - Prefeito Municipal: José Aparecido Fernandes



CASA DOS CONSELHOS

Outros Atos

Diversos



ASSIS/SP

CONSELHO MUNICIPAL DE EDUCAÇÃO

Lei de Criação nº 3.091/1992
Lei Municipal nº 5.611 de 03 de fevereiro de 2012 (Lei de Reorganização)

1 ATA DA REUNIÃO ORDINÁRIA DO CONSELHO MUNICIPAL DA EDUCAÇÃO DE
2 ASSIS. Aos vinte e sete dias do mês de junho do ano de dois mil e vinte e três, às
3 quatorze horas, realizou-se na Casa dos Conselhos Municipais "Denise Fernandes
4 Carvalho" a Reunião Ordinária do Conselho Municipal da Educação. Estavam presentes
5 os seguintes conselheiros: **Titulares**:- 1. Nelma Viviane de S. Silva (Supervisores EREM),
6 2. Kátia Andrade Inez Silva (Diretores REM), 3. Sara Juliana dos Santos Panuci
7 (Docentes PEB I), 4. Tarles Regina Leandro da Silva Koyama (Docentes PEB II), 5. Maria
8 Beatriz Alonso do Nascimento ((ESM), 6. Isaura Silva Leopoldo (IPEB), 7. Célia de
9 Carvalho Ferreira Penço (CMDCA), 8. Nilson Silva (Sindicato dos Docentes), 9. Adilson
10 Afonso (OAB), 10. Cristiane Gonçalves (Coordenadores Pedagógicos), e 11. Eduardo
11 Galhardo (CMDPDCE). **Suplente**:- 1. Alex Aparecido Bernardo (ESE), 2. Rosinei Cristina
12 Ribeiro Victor Alves (D.R.E), **Convidados**: Andrey Marciel Botelho (Mestrando da
13 UNESP). **Justificaram ausência**: Daniela Roberto Borges Corrêa (Doc. CREM), Maria
14 José Pontes Lima (Docente E.I. Pré Escola), Flávia Oliveira de Assis Lourenço (Docentes
15 EF. PeBII-Inglês), Sandra Eliana Ortiz Coca (Servidores REM), Maria Angélica Roberto
16 (APMEM), Kênia Elizabeth Vaz (Sindicato dos Func. e Serv. Municipais), Emília Cláudia
17 Carvalho Ferreira (DEF.PEB II) e Caroline Letícia Nascimento Bernini (ES Privado). A
18 Presidente **Tarles Regina Leandro da Silva Koyama** cumprimenta a todos iniciando a
19 reunião. Coloca em deliberação a ata da reunião de 30/05/23 que fora previamente
20 enviada aos conselheiros. É aprovada por unanimidade. **Correspondências**
21 **recebidas**:- 1. E-mail do Conselho Regional de Psicologia com a indicação de titular-
22 Bruna Oliveira Martins para compor neste Conselho. **Correspondência Enviada**: 1.
23 Ofício nº 10/23 - Para FEMA - solicitando indicação de representante. **Fala dos**
24 **conselheiros**: **Rosinei Cristina Ribeiro Victor Alves** apresenta a campanha
25 desenvolvida na Diretoria de Ensino de Assis #viralizeobem; **Eduardo Galhardo** informa
26 que o Conselho Municipal dos Direitos da Pessoa com Deficiência e da Pessoa com
27 Capacidade Elevada retornará suas atividades com a marca: Nada sobre nós sem nós!
28 Convida a todos para participar. **ORDEM DO DIA**: 1. **Aprovação do roteiro de visitas**-
29 Tarles informa que foi enviado para a Secretaria Municipal da Educação, que ainda não
30 retornou o documento e nem convocou para discussão sobre o mesmo, a Plenária se
31 manifesta da necessidade das visitas e deliberam em voltar a realizar as visitas nas
32 unidades escolares e demais setores da Educação; 2. **Indicação para Comissão de ética**
33 - **UNESP** - Tarles explica a solicitação, Galhardo esclarece que pode ou não ser
34 conselheiro, a Plenária se manifesta e indicam: Titular1: Rosinei Cristina Alves,
35 Suplente1: Flávia Oliveira de Assis Lourenço, Titular 2: Kátia Andrade Inez Silva e S2:
36 Laura Owieczinsky; 3. **Apresentação da Lei do FUNDEB 14.113/2020 e a nova**
37 **composição do CACS FUNDEB** - Cristiane Gonçalves, representante do CME no
38 FUNDEB e também presidente do FUNDEB explica e apresenta a nova composição; 4.
39 **Apresentação do estudo das metas do Plano Municipal de Ensino de Assis por**
40 **Rosimeire dos Santos e Graziela Cristina Holmo** - É retirada da pauta, pois as
41 representantes da Secretaria da Educação estão com atribuição de estagiários bolsistas e
42 não puderam comparecer a esta reunião. Fica para uma nova data onde serão
43 apresentadas as metas atingidas e a organização do possível Fórum. Nilson sugere que
44 este Fórum necessita acontecer no calendário letivo. Alertou e pediu atenção, pois o
45 Estado precisa de mais de 100 mil professores efetivos e a privatização vem vindo
46 lentamente. Nelma, supervisora, informa que com a busca ativa e o trabalho desenvolvido



ASSIS/SP

CONSELHO MUNICIPAL DE EDUCAÇÃO

Lei de Criação nº 3.091/1992

Lei Municipal nº 5.611 de 03 de fevereiro de 2012 (Lei de Reorganização)

47 pela Assistente Social Vanislene Guioti, houve uma diminuição das ausências, e que,
48 desta forma, não têm caso de evasão e abandono. A plenária também sugere que o
49 Fórum seja em dia letivo, no sábado vai perder a participação de professores, pois estão
50 com uma demanda grande. Fica a sugestão da Semana do Professor. A Plenária também
51 comenta sobre a evasão de professores, que é um problema, e sobre a avaliação de
52 fluência leitora que é sempre realizada no final do ano, mas que na reunião dos
53 coordenadores foi citado que poderia ocorrer antecipadamente neste ano de 2023, como
54 de fato ocorreu. A Plenária também destacou que deve escutar a Rede antes do Fórum.
55 Galhardo diz ser uma pré-Conferência da Educação. Nilson sugere a data de 9, 10, 11/10
56 na semana de valorização. Cristiane diz que este Conselho precisa ter conscientização,
57 pois a falta de professores deve-se a necessidade de valorização desse profissional, pois
58 caso isso não ocorra teremos várias consequências que cairão sempre no aluno e na falta
59 de qualidade no ensino. Kátia destaca que o trabalho de realizar um Fórum é intenso e
60 deve começar logo, pois todos estão com muita demanda. Isaura lembra que tantos
61 fóruns e encontros já foram realizados e são necessários para melhorar a qualidade de
62 Ensino do nosso Município. Tarles diz que o início do pensamento do Fórum é analisar as
63 20 metas do Plano Municipal da Educação. Nada mais havendo a tratar, a Presidente
64 **Tarles Regina Leandro da Silva Koyama** encerra a reunião agradecendo a presença de
65 todos e para constar, eu, Nelma Maria de Oliveira, coordenadora da Casa dos Conselhos,
66 elaborei esta ata que lida e aprovada por todos será assinada. Assis, 27 de junho de
67 2023.

68



ASSIS/SP

CONSELHO MUNICIPAL DE EDUCAÇÃO

Lei de Criação nº 3.091/1992

Lei Municipal nº 5.611 de 03 de fevereiro de 2012 (Lei de Reorganização)

1 **ATA DA REUNIÃO TERCEIRA REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA DO CONSELHO**
2 **MUNICIPAL DA EDUCAÇÃO DE ASSIS.** Aos quatro dias do mês de julho do ano de dois
3 mil e vinte e três, às quatorze horas, realizou-se na Casa dos Conselhos Municipais
4 "Denise Fernandes Carvalho" a Terceira Reunião Extraordinária do Conselho Municipal
5 da Educação. Estavam presentes os seguintes conselheiros: **Titulares**:- 1. Eleusa Ivete
6 Garcia Vilela (PE), 2. Nelma Viviane de S. Silva (Sup. EREM), 3. Sandra Magda Parra
7 Ferreira (Diretores E. D. I.), 4. Maria José Pontes Lima (Docente E.I. Pré Escola), 5. Sara
8 Juliana dos Santos Panuci (Docentes PEB I), 6. Tarles Regina Leandro da Silva Koyama
9 (Docentes PEB II), 7. Flávia Oliveira de Assis Lourenço (Doc EFP PEBII REM Ingles), 8.
10 Isaura Silva Leopoldo (Instituições Privadas de Educação Básica), 9. Sandra Eliana Ortiz
11 Coca (Servidores REM), 10. Maria Angélica Roberto (APM Municipais), 11. Judith Neves
12 B. Dionísio (Conselhos REM), 12. Célia de Carvalho Ferreira Penço (CMDCA), 13. Nilson
13 Silva (Sindicato dos Docentes), 14. Bruna Oliveira Martins (CRP), 15. Cristiane Gonçalves
14 (Coordenadores Pedagógicos), 16. Emília Cláudia Carvalho Ferreira (PebII Ed Física) e
15 17. Eduardo Galhardo (CMDPDPCE). **Suplente**:- 1. Lucimara Gomes Correa Aranha (Dir.
16 REM), 2. Maria Neide Gonçalves dos Santos (Docentes CREM) e 3. Alex Aparecido
17 Bernardo (ESE). **Convidados**: Rosimeire dos Santos (SME), Graziela Cristina de Oliveira
18 Holmo (SME) Michel Maria Sabino (SME) e Tatiane Costa da Silva (SME). **Justificaram**
19 **ausência**: Marlene Aparecida Barchi Dib, Rosenei Cristina Ribeiro Victor Alves, Kátia
20 Andrade Inez Silva (Diretores R. E. M), Maria Beatriz Alonso do Nascimento (Ensino
21 Superior Municipal), Kênia Elizabeth Vaz (Sindicato dos Func e Serv. Municipais). A
22 Presidente **Tarles Regina Leandro da Silva Koyama** cumprimenta a todos iniciando a
23 reunião. **ORDEM DO DIA**: 1. **Apresentação do estudo das metas do Plano Municipal**
24 **de Ensino de Assis por Rosimeire dos Santos e Graziela Cristina Holmo**: Rosimeire
25 informa ser uma apresentação sumária, faz uma retrospectiva de que a última comissão
26 para analisar as metas foi no ano de 2017 e a última publicação foi em 2018. Destaca que
27 o Plano é para o Município de Assis. Graziela continua a apresentação dos itens ligados à
28 Educação Infantil. Rosi apresenta o Ensino Fundamental e Graziela finaliza com a
29 Educação Especial. Estas metas são apresentadas, debatidas e esclarecidas as dúvidas.
30 O Material apresentado será disponibilizado para todos posteriormente. Neste momento a
31 professora Tarles sugere que façamos uma pré-conferência com três dias consecutivos,
32 para que possamos concluir as apresentações da Educação Municipal e abrindo para
33 debate, já que o calendário escolar municipal não fora apresentado a este conselho e a
34 próxima reunião ordinária aconteceria no segundo dia de replanejamento da Rede
35 Municipal de Ensino. Fica deliberado em plenária, que os conselheiros se reunirão nos
36 dias 09, 10 e 11/08/2023. Nada mais havendo a tratar, a Presidente **Tarles Regina**
37 **Leandro da Silva Koyama** encerra a reunião agradecendo a presença de todos e para
38 constar, eu, Nelma Maria de Oliveira, coordenadora da Casa dos Conselhos, elaborei esta
39 ata que lida e aprovada por todos será assinada. Assis, 04 de julho de 2023.

40

[Handwritten signatures in blue ink]



ASSIS/SP

CONSELHO MUNICIPAL DE EDUCAÇÃO

Lei de Criação nº 3.091/1992

Lei Municipal nº 5.611 de 03 de fevereiro de 2012 (Lei de Reorganização)

1 **ATA DA QUARTA REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA DO CONSELHO MUNICIPAL DA**
2 **EDUCAÇÃO DE ASSIS.** Realizou-se nos dias nove, dez e onze do mês de agosto do ano
3 de dois mil e vinte e três, das 14 às 17 horas na Casa dos Conselhos Municipais "Denise
4 Fernandes Carvalho" a Quarta Reunião Extraordinária do Conselho Municipal da
5 Educação. Estavam presentes os seguintes conselheiros: **DIA 09/08/23- Titulares:-**
6 1.Sandra Magda Parra Ferreira (Diretores E. D. I.), 2. Kátia Andrade Inez Silva (Diretores
7 R. E. M), 3. Daniela Roberto Borges Corrêa (Doc, CREM), 4. Maria José Pontes Lima
8 (Docente E.I. Pré Escola), 5.Tarles Regina Leandro da Silva Koyama (Docentes PEB II),
9 6. Isaura Silva Leopoldo (Instituições Privadas de Educação Básica), 7.Maria Angélica
10 Roberto (APM Municipais), 8.Célia de Carvalho Ferreira Penço (CMDCA), 9.Bruna
11 Oliveira Martins (CRP), 10.Cristiane Gonçalves (Coordenadores Pedagógicos) e
12 11.Eduardo Galhardo (CMDPDPCE). **Suplente:-** Não houve. **Convidados:** Rosimeire dos
13 Santos (SME), Graziela Cristina de Oliveira Holmo (SME) e Sílvia Maria B. de Souza
14 (FEMA). **Justificaram ausência:** Rosenei Cristina Ribeiro Victor Alves, Nelma Viviane de
15 S. Silva (Sup. EREM), Ester Toshiko Doi (Sup EREM), Sara Juliana dos Santos Panuci
16 (Docentes PEB I), Flavia oliveira de Assis Lourenço (Doc EFP PeblI REM Ingles),
17 Sandra Eliana Ortiz Coca (Servidores REM), Judith Neves B. Dionísio (Conselhos REM),
18 Nilson Silva (Sindicato dos Docentes) e Emília Cláudia Carvalho Ferreira (PeblI Ed
19 Física). **DIA 10/08/23: Titulares:-** 1.Sandra Magda Parra Ferreira (Diretores E. D. I.), 2.
20 Kátia Andrade Inez Silva (Diretores REM), 3. Maria José Pontes Lima (Docente E.I. Pré
21 Escola), 4.Sara Juliana dos Santos Panuci (Docentes PEB I), 5.Tarles Regina Leandro da
22 Silva Koyama (Docentes PEB II), 6.Flavia Oliveira de Assis Lourenço (Doc EFP PeblI
23 REM Ingles), 7. Isaura Silva Leopoldo (Instituições Privadas de Educação Básica),
24 8.Sandra Eliana Ortiz Coca (Servidores REM), 9.Maria Angélica Roberto (APM
25 Municipais), 10.Célia de Carvalho Ferreira Penço (CMDCA), 11.Nilson Silva (Sindicato
26 dos Docentes), 12.Cristiane Gonçalves (Coordenadores Pedagógicos), 13.Kênia Elizabeth
27 Vaz (Sind. Munic) e 14.Eduardo Galhardo (CMDPDPCE). **Suplente:-** Não houve.
28 **Convidados:** Graziela Cristina de Oliveira Holmo (SME). **Justificaram ausência:** Daniela
29 Roberto Borges Corrêa. **DIA 11/08/23 - Titulares:-** 1.Sandra Magda Parra Ferreira
30 (Diretores E. D. I.), 2. Kátia Andrade Inez Silva (Diretores REM), 3. Maria José Pontes
31 Lima (Docente E.I. Pré Escola), 4.Sara Juliana dos Santos Panuci (Docentes PEB I),
32 5.Tarles Regina Leandro da Silva Koyama (Docentes PEB II), 6. Isaura Silva Leopoldo
33 (Instituições Privadas de Educação Básica), 7.Sandra Eliana Ortiz Coca (Servidores
34 REM), 8.Maria Angélica Roberto (APM Municipais), 9.Célia de Carvalho Ferreira Penço
35 (CMDCA), 10.Nilson Silva (Sindicato dos Docentes), 12.Cristiane Gonçalves
36 (Coordenadores Pedagógicos) e 13.Kênia Elizabeth Vaz (Sind Munic). **Suplente:-** Não
37 houve. **Convidados:** Graziela Cristina de Oliveira Holmo (SME), Rosimeire dos Santos
38 (SME) e Marluce Silva Valente. **Justificaram ausência:** Rosenei Cristina Ribeiro Victor
39 Alves e Nelma Viviane de S. Silva. A Presidente **Tarles Regina Leandro da Silva**
40 **Koyama** cumprimenta a todos iniciando os trabalhos. **ORDEM DO DIA: 1. Apresentação**
41 **do estudo das metas do Plano Municipal de Ensino de Assis por Rosimeire dos**
42 **Santos e Graziela Cristina Holmo:** As representantes da Secretaria Municipal da
43 Educação fazem, durante os três dias, a apresentação de todas as metas do Plano
44 Municipal da Educação, o assunto é amplamente discutido pela plenária, são esclarecidas
45 as dúvidas. Finalizada a parte de apresentação que compete à gestão municipal, fica
46 acertado que cada escola fará análise individual das metas da seguinte forma: setembro,



ASSIS/SP

CONSELHO MUNICIPAL DE EDUCAÇÃO

Lei de Criação nº 3.091/1992

Lei Municipal nº 5.611 de 03 de fevereiro de 2012 (Lei de Reorganização)

47 outubro e novembro de 2023 as 10 primeiras metas, em março, abril e maio de 2024 as
48 10 metas restantes. Em seguida, enviarão esta análise no Demandanet para o Conselho
49 Municipal da Educação, afim de tabular estes dados e realizar o Fórum em julho de 2024
50 para finalizar o Plano Municipal da Educação. Ficando a próxima reunião para
51 apresentação da parte que compete à gestão Estadual, para tanto será solicitado a
52 representante da Diretoria Regional de Ensino para que o faça e assim este Conselho
53 tenha mais subsídios para a Realização do Fórum em 2024. Nada mais havendo a tratar,
54 a Presidente **Tarles Regina Leandro da Silva Koyama** encerra a reunião estendida por
55 três dias, agradecendo a presença de todos e para constar, eu, Nelma Maria de Oliveira,
56 coordenadora da Casa dos Conselhos, elaborei esta ata que lida e aprovada por todos
57 será assinada. Assis, 11 de agosto de 2023.

58



COMUL

Licitações: Pregão e Contratos

Aviso de abertura do certame

COMUNICADO DE LICITAÇÃO ABERTA

Ref.: Processo 132/23 - Pregão Eletrônico 99/23 - Registro de Preços para Aquisição de Concreto Usinado.
Encerramento: 09:00 horas do dia 14/09/2023. Íntegra do Edital no Departamento de Licitações, na Avenida Rui Barbosa, 1066, Assis(SP), e nas paginas <http://www.assis.sp.gov.br>; <http://www.compras.gov.br>. Informações: (18) 3322-2574.
Assis (SP), 28 de agosto de 2023.

COMUNICADO DE JULGAMENTO DE PROPOSTA

Ref.: Processo 114/23 - Tomada de Preços 15/23 - Contratação de serviços com fornecimento de materiais para execução de serviços de engenharia para Reforma do Teatro Municipal quanto ao Sistema de Proteção Contra Incêndio. Licitante Classificada em 1º Lugar: KADORA PRESTADORA DE SERVIÇOS LTDA - ME - CNPJ nº 18.270.903/0001-58, ao item único do objeto, pelo Valor Global de R\$ 169.039,01. Aberto Prazo para Recursos. Informações: (18) 3322-2574.
Assis (SP), 28 de agosto de 2023.

José Aparecido Fernandes - Prefeito



DEPTO. DE ADMINISTRAÇÃO

Atos Administrativos

Extratos



PREFEITURA DE ASSIS

Paço Municipal "Profª Judith de Oliveira Garcez"
Secretaria Municipal de Governo e Administração

Extrato:

Extrato da Portaria nº 37.762, de 30 de agosto de 2023.
Prorroga Processo Administrativo Disciplinar PAD nº 06/2022, por mais 60
(sessenta dias), a partir desta data.

Assis, 30 de agosto de 2023.

JOSÉ APARECIDO FERNANDES
Prefeito Municipal



DEPTO. DE CONTROLE URBANO

Atos Administrativos

Alvarás

Relacionamos abaixo o (s) Processo (s) e Alvará (s) referente ao Licenciamento de Obra de Construção, cancelado (s) a partir de revisão efetuada a pedido:

Proprietário: CARLOS HENRIQUE AFFONSO PINHEIRO

Processo: 22643 Alvará: 21744

Rua: SANTA ROSA

Setor: 05 Quadra: 183 Lote: 013

Data do cancelamento: 30/08/2023



Diversos

Departamento de Controle Urbano

Relacionamos abaixo, os dados cadastrais dos imóveis cujos proprietários não foram localizados para entrega do Auto de Notificação de Infração:

Proprietário: SEBASTIANA DONELLOS PIVEN

Endereço: Rua Otacílio Dorácio Mendes nº: 123

Setor: 03 Quadra: 003 Lote: 011 ANI: 20736

Neste momento, a (s) parte (s) fica (m) notificada (s) das irregularidades por meio da imprensa oficial municipal. A partir desta data, da publicação por imprensa oficial, inicia-se o prazo para interposição de eventual recurso.



OUVIDORIA

Atos Administrativos

Outros Atos

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 260/2023



Prefeitura Municipal de Assis
Estado de São Paulo

PROCESSO LEGISLATIVO

REQUERIMENTO Nº 260/2023 - Fernando Vieira - Requer informações do Poder Executivo sobre a possibilidade de execução de reformas estruturais e de acessibilidade na Unidade Básica de Saúde da Vila Operária

TRAMITAÇÃO

Data da Ação	30/08/2023
Unidade de Origem	Poder Executivo - Gabinete
Unidade de Destino	Poder Legislativo - Secretaria
Status	Proposição respondida pelo Executivo

TEXTO DA AÇÃO

Em atenção ao Requerimento mencionado, após consulta à Secretaria Municipal da Saúde (SMS), informamos:

A) Existe previsão da Secretaria Municipal de Saúde em realizar obras de revitalização e regularização da situação de acessibilidade e conservação do calçamento da UBS da Vila operária?

Sim, existe a possibilidade. Já foi solicitado à Secretaria Municipal de Planejamento, Obras e Serviços (SEMPLOS) um levantamento dos serviços a serem realizados na Unidade Básica de Saúde Vila Operária, com seus devidos custos, tanto para a parte de revitalização e regularização da situação de acessibilidade e conservação do calçamento.

B) Caso não exista esta previsão de serviços, é possível incluir nas demandas da Secretaria Municipal de Saúde ou através da Secretaria Municipal de Planejamento Obras e Serviços a referida reforma de adequação do calçamento e acessibilidade da unidade? Caso negativo, favor justificar.

Prejudicada. Verificar item "(a)".

Atenciosamente,

Assis, 30 de agosto de 2023.

PREFEITO MUNICIPAL

Assinado digitalmente por
JOSE APARECIDO
FERNANDES
004.959.018-90
Data: 30/08/2023 11:05



Pag. 1/1

TRAMITAÇÃO Nº 293666 - REQ 260/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapi.assis.sp.leg.br/conferir_assinatura e informe o código A258-8D9E-81C1-A8AA.



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 264/2023



Prefeitura Municipal de Assis Estado de São Paulo

PROCESSO LEGISLATIVO

REQUERIMENTO Nº 264/2023 - Tenente Genova - Requer informações do Poder Executivo sobre a possibilidade de plantio de árvores frutíferas em áreas verdes de nossa cidade

TRAMITAÇÃO

Data da Ação	30/08/2023
Unidade de Origem	Poder Executivo - Gabinete
Unidade de Destino	Poder Legislativo - Secretaria
Status	Proposição respondida pelo Executivo

TEXTO DA AÇÃO

Em atenção ao Requerimento mencionado, após consulta à Secretaria Municipal de Agricultura e Meio Ambiente (SEAMA), informamos:

a) Existe a possibilidade de plantio de árvores frutíferas em 50% (cinquenta por cento) das áreas verdes de nosso Município?

O plantio nessa magnitude envolve demais áreas do município. O plano diretor está sendo analisado. Considerando o plano diretor e de mobilidade será elaborado o plano de arborização urbana municipal.

b) Se positivo, qual a previsão para que isso ocorra? Se negativo, justificar.

A prefeitura está realizando sim o plantio de pomares urbanos conforme o PPA.

Atenciosamente,

Assis, 30 de agosto de 2023.

PREFEITO MUNICIPAL

Assinado digitalmente por
JOSE APARECIDO
FERNANDES
004.959.018-90
Data: 30/08/2023 11:23

TRAMITAÇÃO Nº 293967 - REQ 264/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapi.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A225-1751-6461-399D



Pag. 1/1



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 263/2023



Prefeitura Municipal de Assis Estado de São Paulo

PROCESSO LEGISLATIVO

REQUERIMENTO Nº 263/2023 - Vinicius Simili - Requer informações sobre a contratação da empresa Stylux pelo município.

TRAMITAÇÃO

Data da Ação	30/08/2023
Unidade de Origem	Poder Executivo - Gabinete
Unidade de Destino	Poder Legislativo - Secretaria
Status	Proposição respondida pelo Executivo

TEXTO DA AÇÃO

Em atenção ao Requerimento mencionado, após consulta à Secretaria Municipal de Planejamento, Obras e Serviços (SEMPLOS), segue às informações em anexo.

Atenciosamente,

Assis, 30 de agosto de 2023.

PREFEITO MUNICIPAL

TRAMITAÇÃO Nº 283968 - REQ 263/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código 546C-8FF5-7110-4AB3





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 263/2023



Prefeitura de Assis

Secretaria Municipal de Planejamento Obras e Serviços

Assis, 16 de Agosto de 2023

OFÍCIO GABINETE SEMPLOS nº. 24/2023

Para: Câmara Municipal de Assis

Ilmo. Sr. Vinícius Simili

Assunto: Encaminha Resposta ao Requerimento nº263

Prezado Vereador, haja vista que as respostas encaminhadas anteriormente aos requerimentos do tema sobre a iluminação pública, aparentemente, foram insuficientes para explicar a escolha, que foi exclusiva do poder executivo, para a transformação Iluminação Pública do município 100% para LED, encaminho esta resposta pontualmente por este ofício, ao qual recomendo leitura no âmbito da casa de leis no expediente das próximas reuniões ordinárias a toda a população e nobres vereadores.

Inicialmente informamos que a empresa dispõe do seguinte número de atendimento para toda a população (0800 591 3262), número este já bastante divulgado nos diversos canais de comunicação da Prefeitura, onde atendimentos efetivamente efetuados e protocolados, nos casos de eventual atraso ou não atendimento, devem ser registrados na ouvidoria municipal para as medidas cabíveis de cada caso. Em casos em que o chamado não é aberto, o descobrimento de pontos apagados se dá de forma ostensiva nas ruas, onde, apesar de legítima, não é a rede social o canal adequado para abertura de protocolos de atendimento.

Vossa excelência mencionou, na última reunião ordinária do dia 14/08/2023, que o município de Americana adquiriu luminárias de LED de 45 W por um valor aproximado de R\$250 e que esta seria inclusive melhor do que a instalada pela iluminação de Assis, por esta ser de 30 W nas vias locais da nossa cidade. Permita-me explicar alguns conceitos técnicos que lhe faltaram para compreender o conceito de eficiência energética e economia.

A eficiência luminotécnica de uma luminária, medida em lúmens por watt (lm/W), é um indicador muito mais informativo sobre a eficácia do produto do que

TRAMITAÇÃO Nº 263/2023 - REQ 263/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código 546C-8FF5-7110-4AB3



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 263/2023



Prefeitura de Assis

Secretaria Municipal de Planejamento Obras e Serviços

apenas considerar a potência (watts). Aqui estão as razões pelas quais avaliar a qualidade luminotécnica em termos de lúmens por watt é importante:

1. **Eficiência Energética:** O valor de lúmens por watt representa a quantidade de luz produzida por unidade de energia consumida. Uma luminária com alta eficiência luminotécnica oferece mais luz com menos energia, o que pode levar a economias significativas na conta de energia ao longo do tempo.
2. **Comparação de Produtos:** Usar lúmens por watt para avaliar luminárias permite comparar a eficácia de diferentes produtos de forma justa e direta. Se você simplesmente comparasse a potência, poderia ignorar o fato de que duas lâmpadas com a mesma potência poderiam ter eficácias luminosas muito diferentes.
3. **Redução do Impacto Ambiental:** Luminárias mais eficientes consomem menos energia e, portanto, contribuem para a redução das emissões de carbono e outros poluentes associados à geração de eletricidade.
4. **Melhor Qualidade de Iluminação:** A avaliação em termos de lúmens por watt também está relacionada à qualidade da iluminação. Luminárias eficientes tendem a fornecer uma distribuição de luz mais uniforme e confortável para os usuários.
5. **Vida Útil Mais Longa:** Muitas vezes, luminárias que têm alta eficiência luminotécnica também são projetadas com melhores componentes e tecnologias, o que pode resultar em uma vida útil mais longa.
6. **Economia de Custos a Longo Prazo:** Embora luminárias de alta eficiência possam ter um custo inicial mais alto, as economias de energia ao longo do tempo geralmente compensam esse investimento inicial.
7. **Conformidade com Normas e Regulamentos:** Muitos países ou regiões têm normas ou regulamentos que estabelecem requisitos mínimos de eficiência para luminárias. Avaliar luminárias em termos de lúmens por watt pode ajudar a garantir a conformidade com essas normas.

Em resumo, ao considerar a eficiência luminotécnica em termos de lúmens por watt, em vez de apenas a potência, é possível obter uma imagem mais completa da

TRAMITAÇÃO Nº 283968 - REQ 263/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL.
Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código 546C-8FF5-7110-4AB3





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 263/2023



Prefeitura de Assis

Secretaria Municipal de Planejamento Obras e Serviços

performance e valor de uma luminária. Essa abordagem enfatiza tanto a quantidade de luz produzida quanto a quantidade de energia consumida, ajudando consumidores e profissionais a tomar decisões mais informadas.

O município colocou como critério técnico do edital uma luminária de no mínimo 170 lm/w, ao qual limitou em alta qualidade, as empresas que poderiam adentrar no município para realizar o projeto. Isto naturalmente desagradou aqueles que não atendem os padrões mínimos de qualidade por nós exigidos, mas faz parte do jogo, pois é nosso dever primar pela qualidade. Sintam-se os nobres vereadores a vontade para periciar as luminárias e graus de luminosidade e, caso encontrem alguma fora dos padrões por nós exigidos, faremos as devidas diligências para as medidas contratuais previstas contra a empresa. Até o momento isto não foi constatado.

O município de Assis adotou o método de locação de ativos ao invés de aquisição sob a perspectiva de que a locação de bens pode oferecer várias vantagens para a administração pública em comparação à aquisição direta. Algumas destas vantagens incluem:

1. **Flexibilidade Operacional:** A locação permite que a administração pública tenha acesso a bens de alta qualidade sem a necessidade de investir em sua compra. Isso pode ser particularmente útil para equipamentos que têm um rápido ciclo de obsolescência.
2. **Conservação de Capital:** A compra de bens muitas vezes requer um desembolso substancial de capital de uma só vez. A locação pode distribuir esse custo ao longo do tempo, permitindo que a administração pública utilize seu capital para outras necessidades urgentes.
3. **Manutenção:** Em muitos contratos de locação, a manutenção do bem é responsabilidade do locador. Isso pode reduzir os custos e a carga administrativa da administração pública.
4. **Atualização de Tecnologia:** Para equipamentos tecnológicos, a locação pode incluir e abarcar outras tecnologias, permitindo que a administração pública

TRAMITAÇÃO Nº 263/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL.
Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código 546C-8FF5-7110-4AB3





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 263/2023



Prefeitura de Assis

Secretaria Municipal de Planejamento Obras e Serviços

sempre tenha acesso à tecnologia mais recente sem ter que comprar equipamentos novos.

5. **Flexibilidade Contratual:** Contratos de locação podem ser estruturados para atender às necessidades específicas da administração pública.
6. **Redução de Riscos Associados à Depreciação:** Equipamentos e outros bens depreciam ao longo do tempo. Ao optar pela locação, a administração pública pode evitar os riscos financeiros associados à depreciação.
7. **Simplificação Administrativa:** A aquisição de bens pode envolver processos administrativos e burocráticos extensos, como a **necessidade de aprovação de financiamentos junto a Câmara Municipal**, que tem sido um problema na visão deste gestor que vos escreve, ao longo desta gestão, que já negou projetos de financiamento e não tem sido favorável a aprovar projetos do executivo, questões que lhes são uma discricionariedade inquestionável. A locação pode, em alguns casos, simplificar esses processos.
8. **Preservação de Crédito:** A locação pode permitir que a administração pública preserve seu crédito, pois o compromisso financeiro é distribuído ao longo do tempo e não aparece como uma dívida de longo prazo no balanço.
9. **Teste antes da Aquisição:** A locação permite que a administração pública "teste" um bem antes de se comprometer com sua aquisição. Se o bem não atender às expectativas ou necessidades, pode ser devolvido no final do período de locação.

A avaliação da economicidade, portanto, envolve estudos de eficiência energética, disponibilidade de recursos, capacidade operacional, desafios burocráticos e políticos bem como a necessidade de trazer serviços de qualidade durante uma gestão que, não fosse pelas decisões tomadas, teria ainda a cidade tomada ao caos que a empresa anterior deixou, em termos de quantidade de pontos apagados, atrasos de pagamentos salariais, serviços de qualidade inferior e troca por luminárias ineficientes.

Podemos seguir como exemplo o município que vossa excelência, Vereador Vinícius Simili, deu durante o expediente da Câmara, a cidade de Americana optou

TRAMITAÇÃO Nº 293968 - REQ 263/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código 546C-8FF5-7110-4AB3





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 263/2023



Prefeitura de Assis

Secretaria Municipal de Planejamento Obras e Serviços

pela compra das luminárias. Na matéria do site da prefeitura de Americana (<https://www.americana.sp.gov.br/americana-index.php?a=noticia&id=28266#:~:text=Conforme%20anunciado%20pelo%20prefeito%20Chico.até%20o%20fim%20deste%20ano>), verificamos que aquela municipalidade realizou certame para aquisição, diferentemente de Assis que foi locação, e **“investirá mais R\$ 20.420.836,72, substituindo 12 mil pontos com lâmpadas de LED, melhorando a luminosidade e gerando uma energia mais limpa e econômica.”**. Note que o Contrato nº01/2022 firmado inicialmente entre a empresa vencedora para o certame de Assis, durante os 60 meses, para a troca de 15.185 luminárias, tem o valor total de R\$15.522.804, portanto, mais barata a **locação** de Assis do que a **aquisição** do município de Americana, não tendo, idiossincrasias a parte, sido um bom exemplo utilizado pelo nobre vereador.

Além dos fatos expostos acima, faz-se importante informar que o Tribunal de Contas do Estado de São Paulo, escolheu acompanhar este processo do início ao fim no município de Assis, por se tratar de modalidade nova para o Estado e sendo Assis a cidade de mais de 100.000 habitantes, precursora nesta nova modalidade de serviço de Iluminação Pública, que já ocorre em outros Estados do país. Este acompanhamento do TCE é visto por nós como saudável e nos dá ainda mais segurança, transparência e tranquilidade. Todos os questionamentos efetuados têm sido respondidos e acompanhados pelo Tribunal e não há qualquer temor por parte deste gestor sobre quaisquer questões do referido contrato, que é sim uma novidade, é complexo, mas está sendo tratado com a mais absoluta transparência.

Todos os tramites quanto a prazos, aditivos e assuntos do referido contrato tem sido tratado sob a égide da legislação vigente e dos princípios administrativos, de forma que estão absolutamente dentro da lei. Naturalmente que problemas de ordem logística e de execução devem ser tratados de acordo com as premissas contratuais, de forma séria e responsável.

Aproveito ainda para manifestar-me repudiando, a respeito de insinuações que possa ter havido, no âmbito das falas de vereadores, de que este contrato teria implicações sombrias ou que pudessem estar contaminados com princípios que não

TRAMITAÇÃO Nº 283968 - REQ 263/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código 546C-8FF5-7110-4AB3



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 263/2023

**Prefeitura de Assis****Secretaria Municipal de Planejamento Obras e Serviços**

são os da administração pública, da economicidade e da transparência, que jamais foram do caráter da minha pessoa e do meu profissionalismo enquanto gestor na função pública. O processo de transformação da iluminação pública para LED de Assis tem sido exemplo no estado e, contra fatos não há argumentos, existem sim desafios, dificuldades, como todo processo público, e que estão um a um sendo sanados para que nos próximos meses tenhamos a cidade totalmente transformada em sua iluminação.

Por fim cabe informar que a última medição, onde o município já conta com 12.768 pontos instalados, foi gasto até o momento R\$1.767.175,65 e tendo tido uma redução na Conta de Energia Elétrica que totalizou uma economia estimada de R\$ 2.204.947,34, se compararmos a soma dos meses de Junho de 2021 a Maio de 2022 com a soma de Junho de 2022 a Maio de 2023, quando foram iniciadas as substituições da iluminação, uma prova irrefutável de economicidade que o projeto trouxe ao município, conforme os dados abaixo.

ILUMINAÇÃO PÚBLICA			
	2021	2022	2023
JANEIRO		596.468,68	337.059,38
FEVEREIRO		591.840,07	297.309,09
MARÇO		539.613,25	261.497,78
ABRIL		588.982,42	259.941,27
MAIO		500.308,61	260.758,02
JUNHO	471.051,45	423.306,64	290.623,10
JULHO	447.215,43	416.449,59	257.236,06
AGOSTO	516.647,90	445.935,47	
SETEMBRO	525.257,90	458.347,63	
OUTUBRO	598.269,74	416.582,40	
NOVEMBRO	592.524,66	438.227,86	
DEZEMBRO	604.071,18	351.888,82	

Figura 1. Gastos com Energia Elétrica da Iluminação Pública de Assis no período.



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 263/2023



Prefeitura de Assis

Secretaria Municipal de Planejamento Obras e Serviços

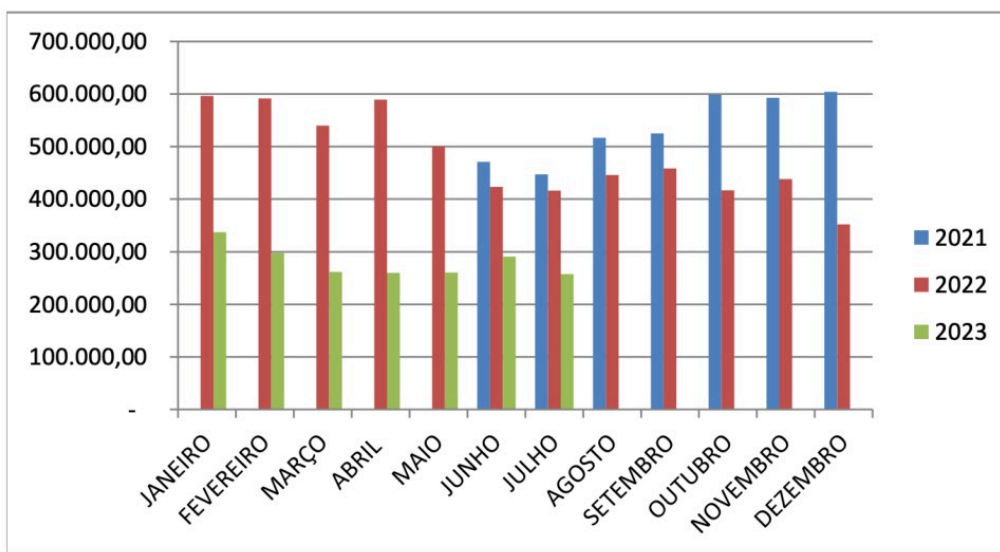
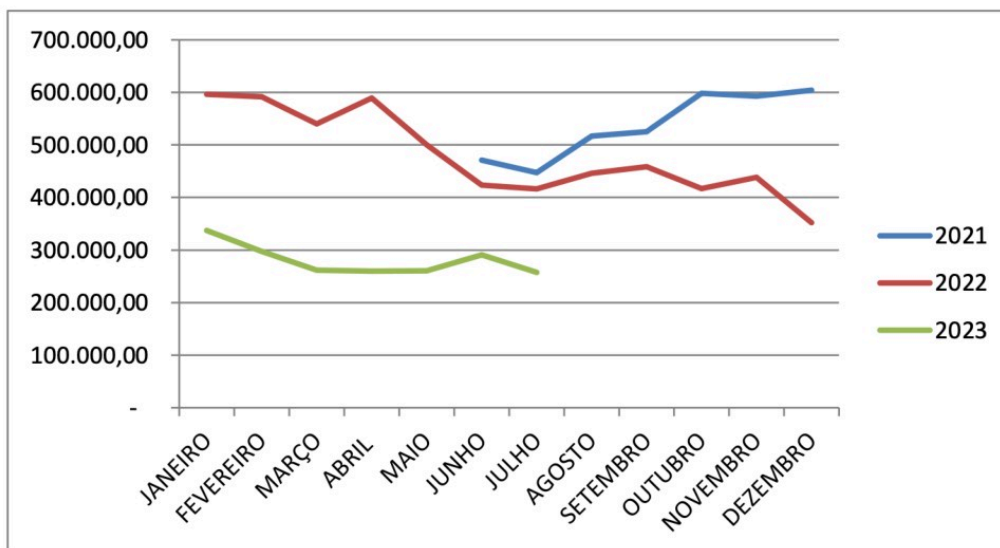


Figura 2. Gráfico dos gastos com Energia Elétrica da Iluminação Pública de Assis no período.



Esperamos que o exposto tenha sido suficiente para demonstrar a grandiosidade deste projeto, que coloca a cidade de Assis na vanguarda.

Limitado ao exposto, subscrevemos.





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 263/2023



Prefeitura de Assis

Secretaria Municipal de Planejamento Obras e Serviços

Atenciosamente,

Engº Florestal Dr. Fábio Ávila Nossack
Secretário Municipal de Planejamento Obras e Serviços

TRAMITAÇÃO Nº 283968 - REQ 263/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL.
Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código 546C-8FF5-7110-4AB3

Assinado digitalmente por
JOSE APARECIDO
FERNANDES
004.959.018-90
Data: 30/08/2023 11:41

Rodovia Raposo Tavares, Km 444 - Assis S/P Fone: (18) 3302-6666



Pag. 9/9



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 271/2023



Prefeitura Municipal de Assis

Estado de São Paulo

PROCESSO LEGISLATIVO

REQUERIMENTO Nº 271/2023 - Jonas Campos - Requer informações do Poder Executivo quanto a retirada das vagas de carro forte das frentes dos bancos

TRAMITAÇÃO

Data da Ação	30/08/2023
Unidade de Origem	Poder Executivo - Gabinete
Unidade de Destino	Poder Legislativo - Secretaria
Status	Proposição respondida pelo Executivo

TEXTO DA AÇÃO

Em atenção ao Requerimento mencionado, após consulta ao Departamento Municipal de Trânsito (DMT), informamos:

- Qual o motivo para retirada das vagas de carro forte da frente dos bancos?

RESOLUÇÃO CONTRAN Nº 965, DE 17 DE MAIO DE 2022 - Define e regulamenta as áreas de segurança e de estacionamentos específicos de veículos.

Art. 19. Fica vedado destinar parte da via para estacionamento privativo de qualquer veículo em situações de uso não previstas nesta Resolução.

Atenciosamente,

Assis, 30 de agosto de 2023.

PREFEITO MUNICIPAL

Assinado digitalmente por
JOSE APARECIDO
FERNANDES
004.959.018-90
Data: 30/08/2023 15:17

TRAMITAÇÃO Nº 294009 - REQ 271/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapi.assis.sp.leg.br/conferir_assinatura e informe o código F24C-ECB2-5CCD-09CB



Pag. 1/1



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Prefeitura Municipal de Assis Estado de São Paulo

PROCESSO LEGISLATIVO

REQUERIMENTO Nº 268/2023 - Gerson Alves - Requer informações do Poder Executivo sobre a disponibilidade do medicamento à base do Canabidiol na Rede Municipal Pública de Saúde.

TRAMITAÇÃO

Data da Ação	30/08/2023
Unidade de Origem	Poder Executivo - Gabinete
Unidade de Destino	Poder Legislativo - Secretaria
Status	Proposição respondida pelo Executivo

TEXTO DA AÇÃO

Em atenção ao Requerimento mencionado, após consulta à Secretaria Municipal da Saúde (SMS), informamos:

a) O medicamento formulado à base do Canabidiol está sendo disponibilizado de forma gratuita na Rede Municipal Pública de Saúde? Se sim quais os procedimentos a serem adotados para sua obtenção. Se não justificar

O medicamento formulado à base de Canabidiol não está sendo disponibilizado pela rede pública municipal.

Informamos que a Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu Artigo 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde. Para cumprir essas atribuições, o Ministério da Saúde é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde, que já emitiu relatórios sobre a tecnologia demandada, anexo.

A Secretaria de Ciência e Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde, tornou pública a decisão de não incorporar o Canabidiol e o Tetraidrocanabidiol 27 mg/ml + Canabidiol 25 mg/ml, no âmbito do Sistema Único de Saúde, conforme Portaria SCTIE/MS n.º 25, de 28 de maio de 2021 e Portaria SCTIE/MS n.º 59, de 27 de novembro de 2020, anexas.

Em 31 de janeiro de 2023, foi promulgada a Lei Estadual n.º 17.618/2023, que institui a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos formulados de derivado vegetal à base de Canabidiol, em associação com outras substâncias Canabinóides, incluindo o Tetraidrocanabidiol, em caráter de excepcionalidade pelo Poder Executivo nas unidades de saúde pública estadual e privada conveniada ao Sistema Único de Saúde, anexa.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.leg.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 1/133



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Prefeitura Municipal de Assis

Estado de São Paulo

Infelizmente após 07 (sete) meses da promulgação da Lei, a norma carece de regulamentação, conforme NOTA PÚBLICA do Grupo de Trabalho Canabidiol, constituído nos termos da Resolução SS n.º 18, de 13 de fevereiro de 2023, pela Secretaria de Estado da Saúde, manifestando sobre a demora na publicação da regulamentação da Lei 17.618/2023, anexa.

Atenciosamente,

Assis, 30 de agosto de 2023.

PREFEITO MUNICIPAL

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL.
Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.leg.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 2/133



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - Seção 1

ISSN 1677-7042

Nº 103, quarta-feira, 2 de junho de 2021

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 23, DE 28 DE MAIO DE 2021

Torna pública a decisão de incorporar o tenofovir alafenamida para tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B, sem cirrose ou com cirrose compensada, conforme protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.124570/2020-77, 0020754224.

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 Incorporar o tenofovir alafenamida para tratamento de adultos com infecção pelo vírus da hepatite B, sem cirrose ou com cirrose compensada, conforme protocolo do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25, do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de 180 (cento e oitenta) dias.

Art. 3º 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. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 24, DE 28 DE MAIO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar a alfa-galactosidase, terapia de reposição enzimática, para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT), no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.132133/2020-27, 0020770029.

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 a alfa-galactosidase, terapia de reposição enzimática, para tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de doença de Pompe de início tardio (DPIT), 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.

HÉLIO ANGOTTI NETO

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.

HÉLIO ANGOTTI NETO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 26, DE 1º DE JUNHO DE 2021

Torna pública a decisão de incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal S5 tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade e conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e não incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal S5 tipo III, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.135201/2020-18, 0020829655.

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 Incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal S5 tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade e conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Parágrafo único. Conforme determina o art. 25, do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de 180 (cento e oitenta) dias.

Art. 2º Não incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal S5 tipo III, no âmbito do SUS.

Parágrafo único. A matéria de que trata o caput deste artigo poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 27, DE 1º DE JUNHO DE 2021

Torna pública a decisão de não incorporar o secuquinumabe para tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos na primeira etapa de terapia biológica, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.127616/2020-18, 0020833083.

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 secuquinumabe para tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos na primeira etapa de terapia biológica, 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.

HÉLIO ANGOTTI NETO

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DIRETORIA COLEGIADA

RESOLUÇÃO RDC Nº 499, DE 27 DE MAIO DE 2021

Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 432, de 4 de novembro de 2020, que dispõe sobre a obrigatoriedade de descrever a composição em português na rotulagem de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, inciso III, e o art. 15, incisos III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 53, VI e §§ 1º e 3º do Anexo I da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 26 de maio de 2021, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 432, de 4 de novembro de 2020, passa a vigorar com as seguintes alterações:

§ 3º A composição química em língua portuguesa poderá ser apresentada em formato digital, a partir da leitura de código constante no rótulo por meio de dispositivo móvel, que dê acesso direto à essa composição e cujo código esteja precedido da frase "Composição (português):" ou "Ingredientes (português):" (NR)

"Art. 6º Esta Resolução entra em vigor em 1º de novembro de 2023." (NR)

ANTONIO BARRA TORRES

RESOLUÇÃO RDC Nº 500, DE 27 DE MAIO DE 2021

Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 283, de 17 de maio de 2019, que dispõe sobre investigação, controle e eliminação de nitrosaminas potencialmente carcinogênicas em antagonistas de receptor de angiotensina II.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das competências que lhe conferem os arts. 7º, incisos III e IV, e 15, incisos III e IV, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e considerando o disposto no art. 53, inciso VI e §§ 1º e 3º, do Regimento Interno, aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 26 de maio de 2021, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º A Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 283, de 17 de maio de 2019, passa a vigorar com as seguintes alterações:

"Art. 10 Nos casos em que a eliminação prevista no art. 9º implique na necessidade de mudanças pós-registro que requeiram provas no medicamento, estas devem ser protocoladas no prazo máximo de 31 de dezembro de 2021.

Parágrafo único. Para os casos em que a legislação de pós-registro solicite a apresentação de relatórios de estudo de estabilidade do medicamento, podem ser apresentados, minimamente, os relatórios dos estudos de estabilidade com análises iniciais, devendo a apresentação dos estudos completos ser feita imediatamente quando do término destes." (NR)

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

ANTONIO BARRA TORRES

RESOLUÇÃO RDC Nº 501, DE 27 DE MAIO DE 2021

Altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 23, de 4 de abril de 2012, que dispõe sobre a obrigatoriedade de execução e notificação de ações de campo por detentores de registro de produtos para a saúde no Brasil.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 15, III e IV, aliado ao art. 7º, III e IV da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, e ao art. 53, VI, §§ 1º e 3º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve adotar a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada, conforme deliberado em reunião realizada em 26 de maio de 2021, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Esta Resolução dispõe sobre as alterações da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 23, de 4 de abril de 2012, que trata sobre a obrigatoriedade de execução e notificação de ações de campo por detentores de registro de produtos para a saúde no Brasil.

Art. 2º O art. 2º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 23, de 4 de abril de 2012, passa a vigorar com a seguinte redação:

"Entende-se por detentor de registro de produto para a saúde o titular do registro/notificação de produto para a saúde junto à Anvisa." (NR)

Art. 3º O inciso II do art. 7º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 23, de 4 de abril de 2012, passa a vigorar com a seguinte redação:

"O produto (número de registro/notificação, nome do produto, modelo e lote/série afetada)." (NR)

Art. 4º Fica revogado o § 2º do art. 8º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 23, de 4 de abril de 2012.

Art. 5º Esta Resolução entra em vigor em 1º de julho de 2021.

ANTONIO BARRA TORRES



Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico
<http://www.in.gov.br/autenticidade.html>, pelo código 05152021060200119



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



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

Brasília – DF



Pag. 4/133



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL.
Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/confeir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 5/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



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

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.leg.br/confeir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 6/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023**Conitec****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

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/leg/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 7/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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
--	----

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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.....	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 antiepilépticos, 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

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



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

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL.
Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 12/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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 epilépticas 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 epilépticas totais por até 2 anos. Nesse período, entre 40% e 60% dos pacientes atingem pelo menos 50% de redução na frequência de crises epilépticas totais e cerca de 30% dos pacientes atingem pelo menos 75% de redução. Menos de 10% dos pacientes chegam a ficar sem crises epilépticas. 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 epiléptico. 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 epiléptica 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

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapi.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 13/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



30% a proporção de pacientes com resposta inadequada ou insuficiente aos medicamentos antiepiléticos 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 antiepiléticos 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 antiepiléticos 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.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapi.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL.
Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.leg.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 15/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

**Conitec****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

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 16/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



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-metiletienil)-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).

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

Contraindicações e advertências	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).
Eventos adversos	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).

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



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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 antiepiléticos?

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 antiepiléticos
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 antiepiléticos. 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).



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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 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. 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

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 20/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/confeir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 21/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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 ("epidioxex"[Supplementary Concept] OR "epidioxex"[All Fields] OR "epidioxex"[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 epidioxex OR cbd)) AND (db:("LILACS" OR "BRISA"))	20
Total		536

Fonte: Elaboração própria.

Seleção de estudos

Critérios 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.

Critérios 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.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 22/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

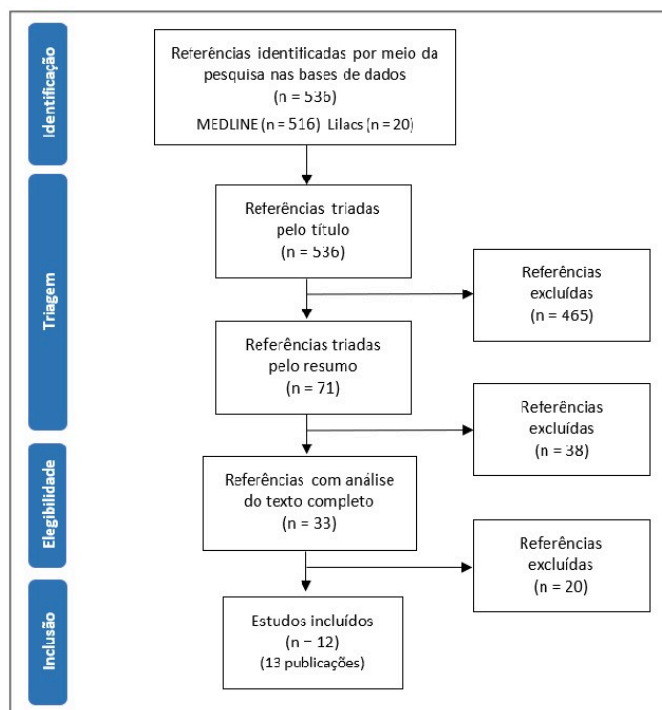


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.
Elaboração própria.

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 epilética de início na infância, que acomete cerca de 2/100.000 crianças e é caracterizada por crises epiléticas com possibilidade de queda (14). A SD é uma forma genética rara de encefalopatia epilética, 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 antiepilética, com duração do tratamento por 14 semanas. Nos três estudos a intervenção foi adicionada a uma mediana de três medicamentos antiepiléticos. 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 epiléticas

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 23/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



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.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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

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 epiléticas	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 epiléticas 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 epiléticas 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 epiléticas totais por até 2 anos (epilepsia refratária)	Muito baixa	Crítico
100%	Menos de 10% dos pacientes chegam a ficar sem crises epiléticas 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 epilético 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 epilético.	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.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023**Conitec**

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).

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 26/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023**Conitec**

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.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 27/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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).

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/confirmar_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 28/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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*.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.leg.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 29/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



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 ≥ 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**).

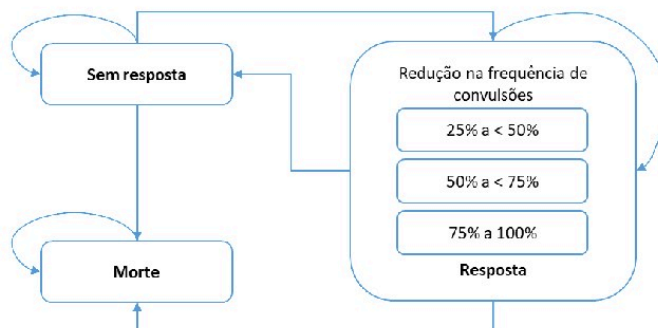


Figura 2. Modelo conceitual da análise de custo-efetividade.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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 antiepilépticos 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



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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	R\$ 1.850,41 *
Com imposto e sem imposto	R\$ 1.497,42
Custo do tratamento padrão	R\$ 0,00 *
	R\$ 549,06
Indicação	SLG
Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) e Síndrome de Dravet (SD)	SD
	SLG+SD *
Faixa etária	2 a 5 anos
	6 a 11 anos
	12 a 17 anos
	2 a 17 anos *
Suposição	Negar suposição *
Pacientes com resposta < 25% por 12 meses (4 ciclos) não transitam para estados mais favoráveis nos ciclos subsequentes, em ambos os grupos	Aceitar suposição
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;

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 33/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

- 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).

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



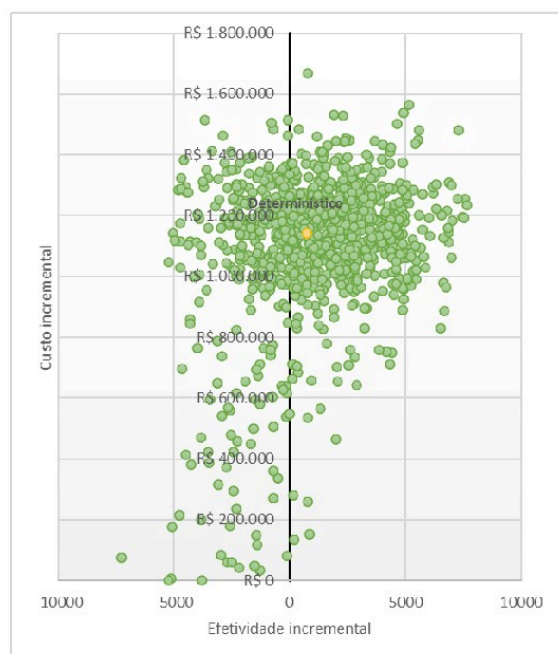
Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



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.

A



B

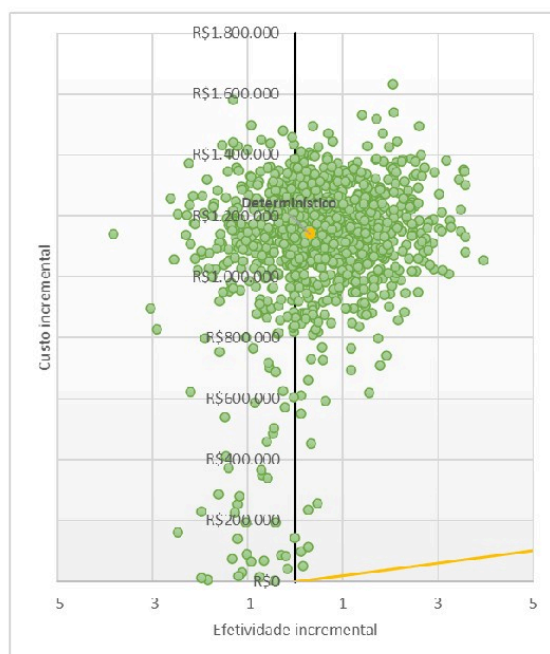


Figura 3. Planos de custo-efetividade incremental, considerando PSA.

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.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.leg.br/conferir_assinatura_e_informe_o_codigo_A39E-8D08-0286-660E

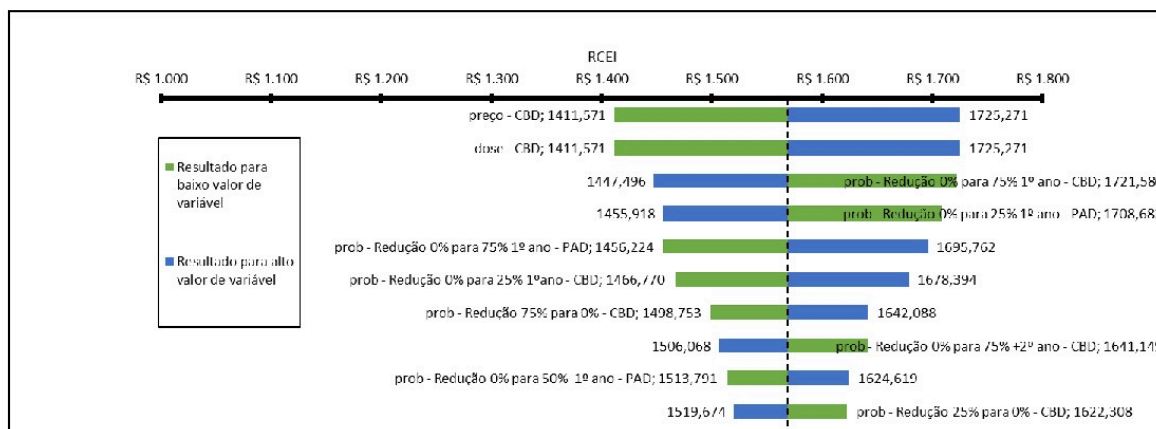


Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

A



B

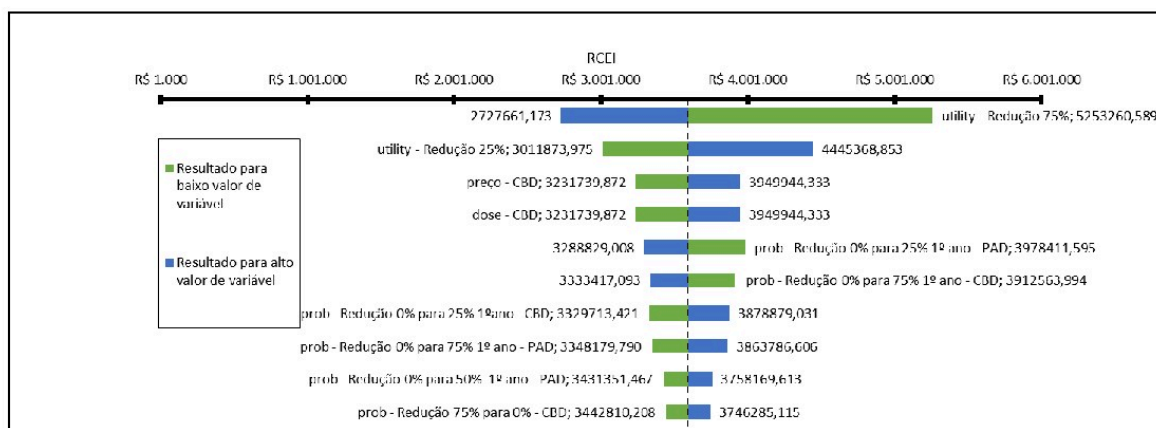


Figura 4. Análise de sensibilidade determinística multivariada considerando $\pm 10\%$.

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



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



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 antiepiléticos: 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



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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 antiepiléticos 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 epiléticas generalizadas idiopáticas) e 40.4 (Outras epilepsias e síndromes epiléticas 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 antiepiléticos 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 antiepiléticos 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.



Pag. 38/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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%
Nº de pacientes	105	213	327	444	566
Difusão intermediária	25%	40%	55%	70%	85%
Nº de pacientes	262	427	599	777	963
População total	100%	100%	100%	100%	100%
Nº de pacientes	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



Pag. 39/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/confeir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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%	
Nº de pacientes	105	213	327	444	566	
Impacto orçamentário	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%	
Nº de pacientes	262	427	599	777	963	
Impacto orçamentário	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%	
Nº de pacientes	1.046	1.067	1.088	1.110	1.132	
Impacto orçamentário	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%	
Nº de pacientes	105	213	327	444	566	
Impacto orçamentário	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%	
Nº de pacientes	262	427	599	777	963	
Impacto orçamentário	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%	
Nº de pacientes	1.046	1.067	1.088	1.110	1.132	
Impacto orçamentário	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.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 42/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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	ANVISA, EMA, FDA Sem registro
Vatiquinona	Análogo de coenzima Q10 com alvo para NADPH quinona oxidoreductase-1	Oral	Fase 2/3 ^b	ANVISA, EMA, FDA 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

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 43/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 44/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023**Conitec**

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

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 45/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

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 94ª 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.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/confeir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023**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.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 47/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023**Conitec****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

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 48/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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, não 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)

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 49/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

“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)

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 50/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

“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)

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 51/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

“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 vários 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)

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir>, assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 52/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

- 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%)



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

**Conitec**

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.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023**Conitec****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.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/confeir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 55/133



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

HÉLIO ANGOTTI NETO

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL.
Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.leg.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 56/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



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, keppra, 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,		

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sap.assis.sp.gov.br/conferir>, assinatura e informe o código A39E-8D01





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



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 diarreia mas passou com a sequência do tratamento.	Valproato de sódio e Levetiracetam	Pouca melhora no quadro convulsivo	Sem resposta clínica na redução das convulsões.
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, porém de 80 diminuía para 60.	muitos efeitos colaterais, a pessoa não tem vida tomando esse tipo de remédio!!!
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 Prati	Tem na farmácia uma(1) apresentação no Brasil.	Seu custo é maior, da manobra de patente, da matéria 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



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

**Conitec****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 dispensa. 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*.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E

Pag. 59/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



- 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 epiléticas: uma revisão sistemática. *Rev Bras Neurol e Psiquiatr*. 2018;22(1):86–100.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapi.assis.sp.gov.br/conferir>, assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

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;

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL.
Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 61/133



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



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 epilépticas convulsivas. Secundário: redução na frequência de crises epilépticas convulsivas de pelo menos 50%, 75% e 100%; redução na frequência de todos os tipos de crises epilépticas; 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 epilépticas 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 epiléptico.
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 epilépticas 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.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REC 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sap.assis.sp.gov.br/conferir>, assinatura e informe o código A39E-8D01





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



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 valproico, 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 valproico, 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.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REC 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sap.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D01





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Identificação	Desenho de estudo	População	Intervenção	Comparador	Tempo de acompanhamento	Desfechos principais
Szaflarsk (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.
Szaflarski (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 antiepilépticos 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 antiepiléptica (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)

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REC 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sap.assis.sp.gov.br/conteudo/assassinatura_e_informe_o_codigo/A39E-8DOI





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



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)





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Desfecho	Devinsky (2016) (19) e Rosenberg (2017) (20) 12 semanas	Chen (2018) (25) 12 semanas	Neubauer (2018) (24) 24 semanas	Szaflarski (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</i> - QOFCE)	Diferença entre médias = 8,12 (DP 9,85); p<0,001; n=48	NA	NA	NA	NA	NA
Varição percentual da frequência de crises epiléticas 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)

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sap.br/conitec>, assinatura e informe o código A39E-8DOI





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



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 do 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)

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sap.assis.sp.leg.br/conitec_assinatura e informe o código A39E-8DOI





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



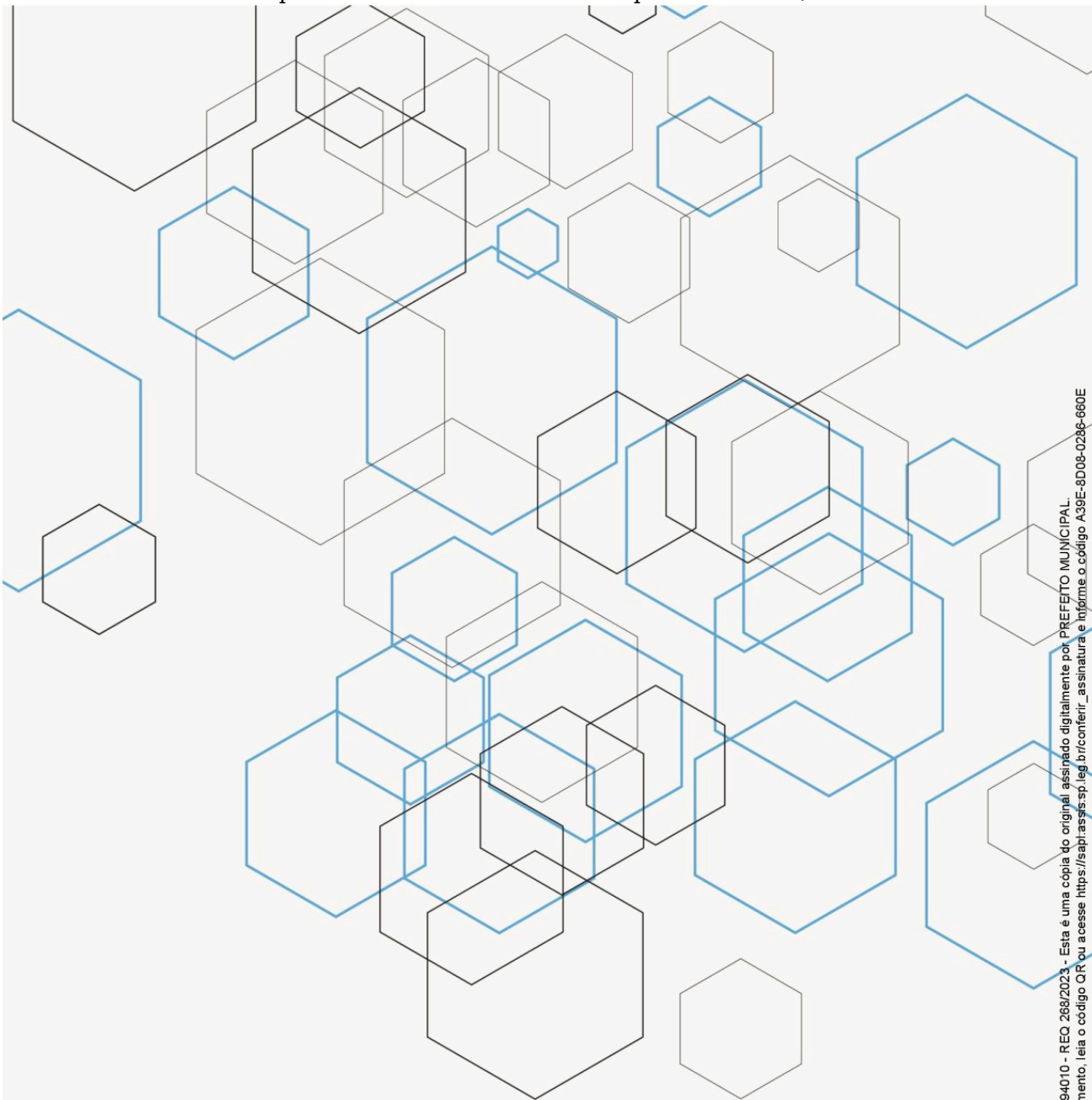
Desfecho	Devinsky (2016) (19) e Rosenberg (2017) (20) 12 semanas	Chen (2018) (25) 12 semanas	Neubauer (2018) (24) 24 semanas	Szaflarski (2018) (21) 48 semanas	Szaflarski (2018) (22) 96 semanas	Sands (2019) (23) 144 semanas
Óbitos	1	NA	2	NA	12	NA
Eventos adversos	79% (128/162)	98% (39/40)	8% (5/66)	NA	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)

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REC 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sap.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8DOI





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL.
Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sabi.assis.sp.leg.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - Seção 1

ISSN 1677-7042

Nº 228, segunda-feira, 30 de novembro de 2020

PORTARIA SCTIE/MS Nº 59, DE 27 DE NOVEMBRO DE 2020

Torna pública a decisão de não incorporar o tetraidrocannabinol 27mg/ml + canabidiol 25mg/ml para o tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.054492/2020-36, 0017760958.
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 art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:
Art. 1º Não incorporar o tetraidrocannabinol 27mg/ml + canabidiol 25mg/ml para o tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla, 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.

HÉLIO ANGOTTI NETO

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA 2ª DIRETORIA GERÊNCIA-GERAL DE ALIMENTOS

RESOLUÇÃO-RE Nº 4.859, DE 26 DE NOVEMBRO DE 2020

A Gerente-Geral de Alimentos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 126, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:
Art.1º Deferir as petições relacionadas à Gerência-Geral de Alimentos conforme anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

THALITA ANTONY DE SOUZA LIMA

ANEXO

Relatório de Conferência de Alimentos. Publicação nr.: 751220

NOME DA EMPRESA CNPJ
NOME DO PRODUTO UF
NUMERO DO PROCESSO NUMERO DE REGISTRO
EMBALAGEM VALIDADE PRODUTO
CLASS/CAT DESCRIÇÃO VALIDADE REGISTRO
MARCA DO PRODUTO
ASSUNTO PETIÇÃO

CELLERA CONSUMO LTDA. 14.626.301/0001-30
SUPLEMENTO ALIMENTAR DE LACTOBACILLUS RHAMNOSUS LGG EM CÁPSULA - ESTADOS UNIDOS (MULTIPAK)
25351.361687/2017-30 6.7399.0002.002-7
METALICA 24 Meses
Suplementos Alimentares Contendo Probióticos e/ou Enzimas 12/2024
4051 Inclusão de Unidade Fabril
SUPLEMENTO ALIMENTAR DE LACTOBACILLUS RHAMNOSUS LGG EM COMPRIMIDOS MASTIGÁVEIS - ESTADOS UNIDOS (MULTIPAK)
25351.361687/2017-51 6.7399.0003.002-2
METALICA 24 Meses
Suplementos Alimentares Contendo Probióticos e/ou Enzimas 12/2024
4051 Inclusão de Unidade Fabril

DANONE LTDA. 23.643.315/0115-10
FÓRMULA MODIFICADA PARA NUTRIÇÃO ENTERAL
25351.528429/2009-30 6.6577.0052.002-8
ALIMENTOS PARA NUTRIÇÃO ENTERAL
4124 Cancelamento de Registro de Apresentação
FÓRMULA MODIFICADA PARA NUTRIÇÃO ENTERAL
25351.528429/2009-30 6.6577.0052.004-4
ALIMENTOS PARA NUTRIÇÃO ENTERAL
4124 Cancelamento de Registro de Apresentação
FÓRMULA MODIFICADA PARA NUTRIÇÃO ENTERAL
25351.528429/2009-30 6.6577.0052.005-2
ALIMENTOS PARA NUTRIÇÃO ENTERAL
4124 Cancelamento de Registro de Apresentação

LABORATÓRIOS B. BRAUN S/A 31.673.254/0001-02
FÓRMULA MODIFICADA PARA NUTRIÇÃO ENTERAL ALEMANHA
25001.100949/2008-95 4.9660.0137.001-6
PLÁSTICO 12 Meses
METALICA 12 Meses
VIDRO 12 Meses
ALIMENTOS PARA NUTRIÇÃO ENTERAL 07/2024
4096 Revalidação de registro de fórmulas modificadas para nutrição enteral
FÓRMULA MODIFICADA PARA NUTRIÇÃO ENTERAL E ORAL
25351.640323/2020-33 6.5940.0001.001-7
PLÁSTICA 18 Meses
ALIMENTOS PARA NUTRIÇÃO ENTERAL 11/2025
NUTRICOMP DRINK S / NUTRICOMP DRINK SOUP / NUTRICOMP SOPA VEGETAIS / NUTRICOMP SOUP VEGETAIS / NUTRICOMP SOUP / NUTRICOMP GOURMET SOUP
4060 Registro único de fórmula modificada para nutrição enteral

MEAD JOHNSON DO BRASIL COMÉRCIO E IMPORTAÇÃO DE PRODUTOS DE NUTRIÇÃO LTDA 10.351.637/0001-86
FÓRMULA INFANTIL PARA LACTENTES E DE SEGUIMENTO PARA LACTENTES E CRIANÇAS DE PRIMEIRA INFÂNCIA DESTINADA A NECESSIDADES DIETOTERÁPICAS ESPECÍFICAS COM RESTRIÇÃO DE LACTOSE COMPOSTA POR PROTEÍNA EXTENSAMENTE HIDROLISADA - ESTADOS UNIDOS
25351.307399/2014-45 6.6609.0018.001-8
METALICA 18 Meses
PLÁSTICA 18 Meses
ELASTOMERICA 18 Meses
ALIMENTOS INFANTIS 08/2025
4094 Revalidação de registro de fórmulas infantis destinadas a necessidades dietoterápicas específicas

NESTLE BRASIL LTDA 60.409.075/0001-52
FÓRMULA MODIFICADA PARA NUTRIÇÃO ENTERAL E ORAL
25351.419113/2009-54 4.0076.1864.003-6
ALIMENTOS PARA NUTRIÇÃO ENTERAL
4124 Cancelamento de Registro de Apresentação
FÓRMULA MODIFICADA PARA NUTRIÇÃO ENTERAL E ORAL
25351.419113/2009-54 4.0076.1864.006-0
ALIMENTOS PARA NUTRIÇÃO ENTERAL
4124 Cancelamento de Registro de Apresentação

RESOLUÇÃO-RE Nº 4.860, DE 26 DE NOVEMBRO DE 2020

A Gerente-Geral de Alimentos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 126, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:
Art.1º Indeferir as petições relacionadas à Gerência-Geral de Alimentos, conforme anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

THALITA ANTONY DE SOUZA LIMA

ANEXO

Relatório de Conferência de Alimentos. Publicação nr.: 753020

NOME DA EMPRESA CNPJ
NOME DO PRODUTO UF
NUMERO DO PROCESSO NUMERO DE REGISTRO
EMBALAGEM VALIDADE PRODUTO
CLASS/CAT DESCRIÇÃO VALIDADE REGISTRO
MARCA DO PRODUTO
ASSUNTO PETIÇÃO

BELCHER FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA ME 14.146.456/0001-79
FOSFO 500 EM CÁPSULAS
25351.490914/2020-53 000000000
ALIMENTOS C/ALEGAÇÕES DE PROPRIEDADES FUNCIONAL E OU DE SAUDE
4047 Registro Único de Alimentos com Alegações de Propriedade Funcional e/ou de Saúde
JOAO VITOR BARBOSA DA SILVA 70434498475 19.767.204/0001-80
LEVEDURA DE CERVEJA EM COMPRIMIDOS
25351.384179/2020-40 000000000
NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES
4034 Registro de Novos Alimentos e Novos Ingredientes

NATUVITA INDUSTRIA DE SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS LTDA 21.581.091/0001-76
MÓDULO DE GLUTAMINA PARA NUTRIÇÃO ENTERAL E ORAL
25351.481353/2019-68 000000000
ALIMENTOS PARA NUTRIÇÃO ENTERAL
4061 Registro de módulo para nutrição enteral

RESOLUÇÃO-RE Nº 4.861, DE 26 DE NOVEMBRO DE 2020

A Gerente-Geral de Alimentos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 126, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:
Art.1º Deferir as petições de avaliação relacionadas à Gerência-Geral de Alimentos, conforme anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

THALITA ANTONY DE SOUZA LIMA

ANEXO

RELATÓRIO DE CONFERÊNCIA DE ALIMENTOS. PUBLICAÇÃO NR.: 745720

NOME DA EMPRESA CNPJ
NOME DO PRODUTO UF
NUMERO DO PROCESSO NUMERO DE REGISTRO
EMBALAGEM VALIDADE PRODUTO
CLASS/CAT DESCRIÇÃO VALIDADE REGISTRO
MARCA DO PRODUTO
ASSUNTO PETIÇÃO

INDUSTRIA & COMÉRCIO AMAZON STRUTHIO LTDA 11.627.512/0001-07
OLEO DE AVESTRUZ
25351.042098/2020-75
NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES
4109 AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DE PROPRIEDADES FUNCIONAL OU DE SAÚDE DE NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES, EXCETO PROBIÓTICOS E ENZIMAS
KERRY DO BRASIL LTDA 02.332.686/0001-43
BETA-GLUCANA DE LEVEDURA
25351.077621/2019-41
ALIMENTOS C/ALEGAÇÕES DE PROPRIEDADES FUNCIONAL E OU DE SAUDE
4109 AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DE PROPRIEDADES FUNCIONAL OU DE SAÚDE DE NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES, EXCETO PROBIÓTICOS E ENZIMAS

RESOLUÇÃO-RE Nº 4.862, DE 26 DE NOVEMBRO DE 2020

A Gerente-Geral de Alimentos, no uso das atribuições que lhe confere o art. 126, aliado ao art. 54, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 255, de 10 de dezembro de 2018, resolve:
Art.1º Indeferir as petições de avaliação relacionadas à Gerência-Geral de Alimentos, conforme anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

THALITA ANTONY DE SOUZA LIMA

ANEXO

RELATÓRIO DE CONFERÊNCIA DE ALIMENTOS. PUBLICAÇÃO NR.: 745820

NOME DA EMPRESA CNPJ
NOME DO PRODUTO UF
NUMERO DO PROCESSO NUMERO DE REGISTRO
EMBALAGEM VALIDADE PRODUTO
CLASS/CAT DESCRIÇÃO VALIDADE REGISTRO
MARCA DO PRODUTO
ASSUNTO PETIÇÃO

HEALTH BRANDS SUPLEMENTOS E ALIMENTOS - EPP 28.613.059/0001-74
LACTOBACILLUS RHAMNOSUS LR-32
25351.011688/2020-56
SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS E PROBIÓTICOS ISOLADOS COM ALEGAÇÃO DE PROP. FUNC. E/OU DE SAÚDE
4107 AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DE PROPRIEDADES FUNCIONAL OU DE SAÚDE DE PROBIÓTICOS
STRAGEN FARMA LTDA 14.870.949/0001-57
EXTRATO DE PRUNUS MUME
25351.616159/2019-18
NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES
4109 AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DE PROPRIEDADES FUNCIONAL OU DE SAÚDE DE NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES, EXCETO PROBIÓTICOS E ENZIMAS

VITALI COGUMELOS 08.641.745/0001-41
COGUMELO AGARICUS BLAZEI MURRIL
25351.528587/2019-86
NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES
4109 AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA DE PROPRIEDADES FUNCIONAL OU DE SAÚDE DE NOVOS ALIMENTOS E NOVOS INGREDIENTES, EXCETO PROBIÓTICOS E ENZIMAS



Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico
<http://www.in.gov.br/autenticidade.html>, pelo código 05152020113000717



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

Relatório de **recomendação**

MEDICAMENTO

Nº 577

Novembro de 2020

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E

**Tetraidrocanabinol 27 mg/ml + canabidiol 25 mg/ml
para o tratamento sintomático da espasticidade
moderada a grave relacionada à esclerose múltipla**

Brasília – DF
2020



Pag. 71/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



2020 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

Análise Crítica

Nayara Brito Castelano – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT)

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

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

Coordenação

Gustavo Luís Meffe Andreoli - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL.
Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.leg.br/confeir_assinatura_e_informe_o_codigo_A39E-8D08-0286-660E



Pag. 72/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023**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

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/confeir>, assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



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 no Quadro que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro - 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



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023**Figuras**

Figura 1. Florest plot da comparação THC:CBD versus placebo para desfecho de redução de espasticidade pelas escalas Ashworth.....	24
Figura 2. Florest plot da comparação THC:CBD versus placebo para desfecho de redução de espasticidade pela escala subjetiva NRS.	24
Figura 3. Florest plot da comparação THC:CBD versus placebo para desfecho de redução de espasticidade pela escala subjetiva NRS.	26
Figura 4. Florest plot da comparação THC:CBD versus placebo para desfecho de qualquer evento adverso.....	27
Figura 5. Florest plot da comparação THC:CBD versus placebo para desfecho de retirada do estudo devido a evento adverso	28
Figura 6. Modelo de estados transicionais. Fonte: pág. 35 do dossiê elaborado Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA.	30
Figura 7. Esquema da análise de impacto orçamentário.....	33
Figura 8. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (n= 302)	44
Figura 9. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA.....	44
Figura 11. Avaliação do risco de viés global dos ECRs com utilização da ferramenta RoB 2 da Cochrane, apresentado como porcentagens.	57
Figura 12. Avaliação de risco de viés por estudo.....	58

Tabelas

Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.	16
Tabela 2. Características dos estudos incluídos na análise de evidência do dossiê do demandante	19
Tabela 3. Estudos excluídos na análise das evidências.....	21
Tabela 4. Análise de custo-utilidade (desfecho QALY)	31
Tabela 5. Análise de custo-utilidade (desfecho: controle da doença).....	31
Tabela 6. Estimativa da população elegível ao tratamento com Mevatyl® (ano-base 2020).	33
Tabela 7. Impacto orçamentário ao longo de cinco anos (caso-base) (R\$).....	34
Tabela 8. Impacto orçamentário ao longo de cinco anos (caso-alternativo) (R\$).....	34
Tabela 9. Estimativa da população elegível ao tratamento com THC:CBD (ano-base 2020). Elaboração própria.....	35
Tabela 10. Impacto orçamentário ao longo de cinco anos (caso-base) (R\$). Elaboração própria.	36
Tabela 11. Impacto orçamentário ao longo de cinco anos (caso-alternativo) (R\$). Elaboração própria.	36
Tabela 12. Resultado do ROBIS.....	56

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	13
Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.....	16
Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) para o desfecho de espasticidade	25
Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) para o desfecho de redução da espasticidade de $\geq 30\%$	26
Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) para o desfecho de eventos adversos	28
Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante	29
Quadro 7- Medicamentos potenciais para tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla	40
Quadro 8. Proporção de respondedores ($\geq 30\%$) e variação na média do escore NRS (12 semanas de tratamento)	49
Quadro 9. Resultados do AMSTAR 2.....	56

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 76/133



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO	11
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	13
5.1	Preço proposto para incorporação	14
6.	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA	15
7.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	15
7.1	Evidências apresentadas pelo demandante	15
7.1.1	Redução de espasticidade	23
7.1.2	Redução de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade NRS	25
7.1.3	Eventos adversos relacionados ao tratamento	26
8.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	29
8.1	Avaliação econômica	29
8.2	Análise de Impacto orçamentário	32
9.	RESUMO DAS EVIDÊNCIAS PARA DECISÃO	37
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	40
11.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	41
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	42
14.	CONSULTA PÚBLICA	43
14.1	Contribuições sobre experiência ou opinião	43
14.2	Contribuições técnico-científicas	46
14.3	Avaliação geral das contribuições	49
15.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	50
16.	DECISÃO	50
17.	REFERÊNCIAS	51
ANEXO:	56
	Análise de risco de viés e qualidade metodológica das revisões sistemáticas	56
	Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados	57

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 77/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação da associação de tetraidrocannabinol + canabidiol (Mevatyl®) como terapia adjuvante para melhoria dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla (EM) que não responderam adequadamente a terapias anteriores, demandada pela Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA. Foi realizada a avaliação crítica pela Secretaria-Executiva da Conitec dos estudos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 78/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: tetraidrocannabinol + canabidiol (Mevatyl®)

Indicação: tetraidrocannabinol (THC) 27 mg/ml + canabidiol (CBD) 25 mg/ml como tratamento adjuvante para melhoria dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla que não responderam adequadamente a outra terapia.

Demandante: Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA.

Introdução: Esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica, inflamatória, que ocorre em pessoas geneticamente suscetíveis. A doença é caracterizada por infiltração de células imunes, perda de mielina e axônios e formação de placas multifocais no cérebro e medula espinhal. A prevalência média global da EM é de 33 por 100.000 pessoas, com variação entre os diferentes países. As taxas de prevalência no Brasil variaram de 1,36/100.000 a 27,2/100.000 habitantes dependendo da região. A espasticidade, percebida pelos pacientes como rigidez e espasmos musculares, é um sintoma comum na EM e está associado ao comprometimento funcional que pode exacerbar outros sintomas e reduzir a qualidade de vida. A espasticidade ocorre entre 60 a 84% dos pacientes, sendo os sintomas mais comuns associados: rigidez, espasmos e restrições de mobilidade, que ocorrem em cerca de três quartos dos pacientes, avaliados pelos médicos. Outros sintomas comuns incluem fadiga, dor e disfunção da bexiga. O tratamento não farmacológico geralmente inclui evitar fatores desencadeantes e fisioterapia regular. No Sistema Único de Saúde (SUS) está disponível para tratamento da espasticidade, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade, duas apresentações de toxina botulínica tipo A. A literatura descreve outros tratamentos como baclofeno, tizanidina e gabapentina.

Pergunta: Tetraidrocannabinol + canabidiol (Mevatyl®) é eficaz e seguro para o tratamento da espasticidade moderada à grave associada à EM em pacientes adultos?

Evidências clínicas: Após a análise das evidências apresentadas pelo demandante foram incluídos sete ensaios clínicos, uma análise derivada de ensaio clínico e uma revisão sistemática. O demandante apresentou uma meta-análise, no entanto, como alguns estudos permitiram doses superiores a 12 sprays/dia, mesmo que a dose média dos estudos tenha sido menor que a estabelecida em bula, a Secretaria Executiva da Conitec optou por refazer as análises separando estes estudos. Em todas as avaliações, o THC:CBD foi associado a uma melhora média maior da espasticidade quando avaliada pela escala de Ashworth em comparação com o placebo, mas não foi estatisticamente significativo. Quando avaliada pela escala subjetiva foi associado a uma melhora significativa. Adicionalmente, o THC:CBD proporcionou uma redução significativa de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade avaliada pela escala NRS, considerada uma diferença clinicamente importante. A evidência foi considerada de baixa qualidade.

Avaliação econômica: Com o preço proposto para incorporação de R\$ 1.445,24, o custo mensal de THC:CBD como adjuvante a terapia padrão seria de R\$ 1.597,36. Foi estimado um ganho de 0,55 anos de vida ajustados pela qualidade a mais com o tratamento com THC:CBD comparado ao tratamento padrão isolado, e 1,98 meses de controle da doença a mais que a terapia padrão. O custo incremental do tratamento com THC:CBD ao longo de 30 anos foi estimado em R\$ 11.724,82 a mais que o custo do tratamento padrão, resultando em uma RCEI de R\$21.271,79/QALY. O custo incremental por mês de controle da doença foi de R\$ 5.438,76, resultando em uma RCEI de R\$2.743,29/mês de espasticidade controlada. Há incertezas no desfecho por QALY pois a na estimativa da utilidade não incluiu população brasileira.

Análise de impacto orçamentário: O demandante estimou que entre 823 a 859 pacientes seriam elegíveis e teriam acesso ao medicamento em cinco anos, com impacto orçamentário ao SUS estimado entre R\$ 1,3 milhões, chegando a R\$ 9,1 milhões no último ano dependendo da difusão de mercado adotada (Caso-base: 10% ao ano e Caso-alternativo: primeiro ano de 25%, com crescimento de 10% ao ano até 65% em 5 anos). Entretanto, foram identificadas algumas discrepâncias na população do modelo apresentado pelo demandante, com a população passando para 918 no primeiro ano a 958 no quinto ano. O impacto orçamentário utilizando a distribuição de mercado do caso-base, no primeiro ano seria de R\$ 1,49 milhão, chegando a R\$ 7,8 milhões em cinco anos. Já para o cenário do caso alternativo, no primeiro ano o impacto seria de 3,7 milhões e no quinto ano, com 65% dos pacientes recebendo o tratamento, 10,14 milhões.

Recomendações internacionais: A *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o uso de THC:CBD para tratamento espasticidade moderada a grave refratária em adultos com esclerose múltipla, condicionado ao acordo de pagamento por resposta pela empresa fabricante.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 79/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



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 tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla. Dessa forma, foram detectados dois medicamentos potenciais para a indicação terapêutica em questão, o arbaclofeno e o dronabinol.

Considerações finais: O THC:CBD proporciona uma diminuição da espasticidade subjetiva quando comparados com placebo, mas não apresentou nenhuma alteração na espasticidade medida objetivamente (escalas de Ashworth e Ashworth modificada). Embora o número total de eventos adversos seja maior que o placebo, o medicamento foi seguro no tratamento da espasticidade em pacientes com EM. As evidências foram consideradas de baixa qualidade. Não há evidências de estudos que avaliem a eficácia de canabinoides em comparação com outros tratamentos ativos.

Recomendação preliminar da Conitec: No dia 06 de agosto de 2020, em sua 89ª reunião de plenário, os membros da Conitec recomendaram preliminarmente a não incorporação da associação tetraidrocanabinol + canabidiol como tratamento adjuvante para melhoria dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla que não responderam adequadamente a outra terapia. O plenário considerou que o medicamento só apresentou benefício quando avaliado por escala subjetiva e a ausência de eficácia do fitofármaco na redução da espasticidade por escala objetiva comparado ao placebo, além disso os estudos apresentaram médio a alto risco de viés, o que tornou a evidência de baixa qualidade. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: o Relatório de Recomendação da Conitec foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 04/2020 entre os dias 15/09/2020 e 05/10/2020. Foram recebidas 306 contribuições, sendo 4 técnico-científicas e 302 contribuições de experiência ou opinião. Os principais temas presentes nas contribuições de experiência e opinião foram referentes a: eficácia; qualidade de vida; melhora da dor e segurança do tratamento. Foram recebidas referências estudos científicos, no entanto não foram consideradas no presente documento por não se enquadrarem na pergunta PICO. A Beaufour Ipsen Ltda - empresa fabricante da tecnologia avaliada reforçou os dados de eficácia do THC:CBD na redução da gravidade da espasticidade relacionada à EM e sintomas associados, como espasmos ou distúrbios do sono. Também abordaram a validade da escala NRS, por se tratar de muitas vezes ser desfecho primário dos estudos clínicos, incluindo ensaios controlados e de vida real e se tratar de um desfecho centrado no paciente com relevância clínica. Com relação a parte econômica, o demandante retrata que realizou vários cenários na avaliação de custo-efetividade: 1) inclusão de probabilidade e de custos relacionados a eventos adversos; 2) utilização do desfecho clínico NRS \geq 30% (diferença clinicamente importante); 3) sub análise considerando o fornecimento gratuito de Mevatyl® no primeiro mês de tratamento; 5) comparador baclofeno, tizanidina e diazepam. No entanto, de modo geral, os resultados sofreram poucas alterações em relação àquelas apresentadas no documento de submissão.

Recomendação final da Conitec: Os membros da Conitec presentes na 92ª reunião ordinária, no dia 03 de novembro de 2020, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação tetraidrocanabinol (THC) 27 mg/ml + canabidiol (CBD) 25 mg/ml como tratamento adjuvante para melhoria dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla que não responderam adequadamente a outra terapia. Os membros presentes na reunião consideraram que não houve evidências adicionais para mudar a recomendação preliminar e que ainda há incertezas sobre a eficácia do fitofármaco. Também foi pontuado que existem outros tratamentos para espasticidade, assim há uma necessidade de avaliação ampla dessas tecnologias. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 572/2020.

Decisão: Não incorporar o tetraidrocanabinol 27mg/ml + canabidiol 25mg/ml para o tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme Portaria nº 59, publicada no Diário Oficial da União nº 228, seção 1, página 717, em 1º de dezembro de 2020.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

**Conitec****4. INTRODUÇÃO**

A esclerose múltipla (EM) é uma patologia autoimune crônica do sistema nervoso central (SNC), na qual inflamação, desmielinização e perda axonal ocorrem mesmo nos estágios iniciais da doença. O curso da doença pode ser extremamente variável entre pacientes e, embora tenham sido feitos avanços significativos no tratamento nos últimos anos, a EM continua sendo uma das causas mais frequentes de incapacidade neurológica em jovens (1,2).

Acredita-se que os gatilhos para a perda axonal sejam causados por desmielinização inflamatória da bainha de mielina e hipóxia relacionada aos Trifosfato de Adenosina (ATP) dos neurônios, causando neurodegeneração. A incapacidade neurológica progressiva é o resultado desse dano e perda axonal. A desmielinização afeta a transmissão dos impulsos nervosos, acarretando sintomas com fadiga, fraqueza, dormência, dificuldade locomotora, dor, perda de visão entre outros. Em geral, a EM são desencadeada pela interação de fatores genéticos e ambientais (1,2).

A EM pode ser classificada por quatro formas de evolução: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP). Das quatro formas, a mais prevalente é a EM-RR, representando 85% dos casos iniciais. A forma EM-SP é uma evolução da forma EM-RR, ocorrendo em 50% dos casos após 10 anos do diagnóstico, se não houver tratamento. As formas EM-PP e EM-PP com surto contemplam 10% a 15% de todos os casos. A evolução é caracterizada por surtos ou progressão, com melhora ou redução dos sintomas (remissão), ou permanece em atividade desde seu início. O objetivo do tratamento é reduzir o número e a intensidade das exacerbações retardando a progressão da doença (3).

Um dos instrumentos amplamente adotados pela comunidade científica para diagnóstico da EM são os *Critérios de McDonald* revisado (3). O prognóstico da doença varia entre cada pacientes, e uma combinação de marcadores clínicos, de imagem e de laboratório pode prever o curso clínico e otimização do tratamento (3).

A EM geralmente ocorre na idade adulta, entre 20 e 40 anos, sendo mulheres duas a três vezes mais afetadas que os homens (1,4). Estima-se que a EM afete 2,5 milhões de pessoas no mundo, com uma prevalência média estimada de 33/100.000 habitantes. As taxas de prevalência no Brasil variaram de 1,36/100.000 na região Nordeste, a 27,2/ 100.000 habitantes na região Sul (5), com uma prevalência média de 8,69/100.000 habitantes (IC 95%: 6,0-12,6). As idades médias no início da doença, relatadas nos estudos brasileiros, são na terceira e quarta décadas de vida, de acordo com o padrão global da doença e a proporção de mulheres para homens foi de 3:1 (6).

A espasticidade é um sintoma comum na EM ocorrendo em 60 a 84% dos pacientes, causando distúrbios da marcha, quedas, fadiga, espasmos, distúrbios do sono, dor, e aumentando a incapacidade do paciente. A patologia é um distúrbio motor definido pelo aumento do tônus muscular, dependente da velocidade, associado à exacerbação do reflexo miotático (7,8).

Espasticidade pode ser generalizada, focal, quando afeta uma parte de um membro ou multifocal, afetando mais de uma parte. O distúrbio resulta em rigidez e postura anormal do membro afetando o movimento. Também pode afetar a musculatura truncal, resultando em mau controle postural (9). A espasticidade pode agravar outros sintomas da EM, interferindo nas atividades diárias e aumentando a carga da doença (10).

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/confeir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 81/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

Diferentes medidas de resultado são usadas para avaliar o grau de espasticidade e sua interferência na função, incluindo escalas baseadas em médicos e pacientes. A escala de Ashworth (modificada) fornece uma medida da resistência ao movimento passivo, de 0 a 5, conforme avaliada pelo examinador (11). Outras escalas em uso são a de Tardieu (modificada), a Priebe e Penn e as autorreferidas, como a *Visual Analogue Scale* ou a *Multiple Sclerosis Spasticity Scale* (MSSS-88), que pode abordar rigidez, clonus, espasmos, dor e conforto geral (10). Na escala de estimativa numérica (*Numeric Rating Scale* – NRS 0 - 10) os pacientes avaliam a espasticidade em uma escala de 0 a 10, com 0 representando “ausência de espasticidade” e 10 indicando “espasticidade máxima” (12).

Rizzo et al., em uma análise de um banco de dados transversal de 17.501 pacientes com EM (registro NARCOMS), relataram que 84% tinham espasticidade (13). O nível de espasticidade foi mínimo em 31%, leve em 19%, moderado em 17%, grave em 13% e total em 4%. O aumento da gravidade da espasticidade da EM foi associado a uma diminuição na escala de qualidade de vida Short Form-36, especialmente no componente físico. Dados de 30 anos do estudo mostraram que a gravidade do comprometimento aumentou com a duração da doença em 11 domínios, incluindo espasticidade (14).

O manejo da espasticidade é multifatorial, envolvendo uma equipe multidisciplinar com fisioterapeuta, enfermeiro, neurologista, entre outros. O tratamento visa melhorar a capacidade funcional, facilitar a reabilitação, prevenir contraturas musculares e aliviar a dor. No Sistema Único de Saúde (SUS) o tratamento da espasticidade é norteado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Espasticidade, que recomenda duas apresentações de toxina botulínica tipo A (11).

Uma grande variedade de medicamentos é descrita na literatura para tratamento da espasticidade: baclofeno, tizanidina, canabinoides, benzodiazepínicos (diazepam, clonazepam), gabapentina, dantroleno, toxina botulínica A (tratamento local) e baclofeno intratecal (10,15). Na diretriz elaborada pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) é recomendado o baclofeno ou a gabapentina como medicamentos de primeira linha, sendo a escolha entre eles de acordo com contraindicações, comorbidades e preferências. A tizanidina ou dantroleno como uma opção de segunda linha e em terceira linha, os medicamentos benzodiazepínicos².

Dos medicamentos acima descritos, a Gabapentina está disponível no SUS de acordo com os critérios estabelecidos no PCDT de Dor Crônica e de Epilepsia e o benzodiazepínico diazepam está disponível pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica (16,17). O baclofeno, tirazidina e dantroleno, não são ofertados pelo SUS.

² <https://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-sclerosis#path=view%3A/pathways/multiple-sclerosis/managing-multiple-sclerosis-symptoms.xml&content=view-node%3Anodes-spasticity>



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O sistema endocanabinoide cerebral exerce funções reguladoras no SNC e imunológico, com potencial terapêutico para várias doenças, incluindo espasticidade. O sistema compreende os receptores CB₁ e CB₂, agonistas endógenos e enzimas de síntese e degradação. O tetraidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD) são dois canabinoides encontrados naturalmente na resina da planta da *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como maconha, os quais interagem com os receptores de canabinoides encontrados no corpo humano. O THC e o CBD são compostos psicoativos com propriedades medicinais amplamente estudados. O THC é um agonista parcial, com mesma afinidade pelos receptores CB₁ e CB₂. O canabidiol é um modulador alostérico negativo do receptor canabinoide CB₁ (18–20).

O *spray* oromucoso de THC:CBD foi desenvolvido como um medicamento padronizado com base nos principais constituintes ativos da *Cannabis sativa*. O THC e o CBD têm efeitos complementares dependentes da dose. Uma formulação combinada de THC e CBD em doses baixas explora essas interações sinérgicas, resultando em efeitos psicoativos reduzidos e efeitos clínicos na espasticidade (7).

O Mevatyl® foi aprovado na Anvisa como “medicamento específico”. De acordo com Resolução - RDC nº 24, de 14 de junho de 2011:

[...]são considerados medicamentos específicos os produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, não enquadrados nas categorias de medicamento novo, genérico, similar, biológico, fitoterápico ou notificado e cuja (s) substância (s) ativa (s), independente da natureza ou origem, não é passível de ensaio de bioequivalência, frente a um produto comparador³.

A resolução RDC 24/2011 define os produtos que se enquadram na categoria de medicamentos específicos e dentre eles estão os fitofármacos, como o Mevatyl®⁴.

As informações abaixo relatadas estão de acordo com a bula do medicamento registrada na Anvisa.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Fitofármaco
Princípio ativo	Tetraidrocanabinol (THC) + canabidiol (CBD)
Nome comercial	Mevatyl®
Apresentação	Solução Spray THC 27 mg/ml + CBD 25 mg/ml
Detentor do registro	Beaufour Ipsen Farmaceutica LTDA.
Fabricante	GW Pharma Limited
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento para melhoria dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla (EM) que não responderam adequadamente a outra medicação antiespástica e que

³ <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/351923/NT++01++2017++Mevatyl.pdf/4e02e67a-34b6-48d6-9c34-d0aa4a5dd1fd>

⁴ <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2957213/RDC+2411++atualizada.pdf/592f6198-85c5-4c95-b0af-0e6a05a36122>



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



	demonstram melhoria clinicamente significativa dos sintomas relacionados à espasticidade durante um teste inicial com o tratamento.
Indicação proposta	Tratamento adjuvante para melhoria dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla que não responderam adequadamente a outra
Posologia e Forma de administração	Um frasco <i>spray</i> equipado com bomba dosadora libera 100 microlitros por pulverização. Cada pulverização de 100 µl são liberados 2,7 mg de tetraidrocannabinol (THC) e 2,5mg de canabidiol (CBD). O frasco nebulizador deve ser agitado antes do uso e a pulverização deve ser direcionada em locais diferentes na superfície bucal, alternando o local de aplicação em cada uso do produto. A dose deve ser ajustada para cada paciente. O número e o horário das pulverizações variarão entre os pacientes. A dose vespertina/noturna deve ser administrada entre 16h e a hora de se deitar. Na introdução da dose matutina, ela deve ser administrada entre o despertar e o meio-dia. O paciente pode continuar a aumentar gradualmente a dose em uma pulverização por dia, até o máximo de 12 pulverizações por dia, até atingir o alívio ideal do sintoma.

Fonte: Bula do medicamento Mevatyl® aprovada pela Anvisa.

5.1 Preço proposto para incorporação

APRESENTAÇÃO	Preço unitário proposto para a incorporação*	Custo mensal do tratamento**	Preço Fábrica (ICMS 0%***	PMVG (ICMS 0%***	Preço praticado em compras públicas****
Solução Spray THC 27 mg/ml + CBD 25 mg/ml em caixa com 3 frascos de 10mL.	R\$ 1.445,24	R\$ 1.485,00	R\$ 1.886,56	R\$ 1.507,55	R\$ 1.785,90

*Preço apresentados pelo demandante.

**Considerou-se 7,5 sprays por dia de acordo com dados de ensaios clínicos (Marková, 2017).

***LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, 03/08/2020.

**** Menor preço praticado em compras públicas (Pregão SES-DF) disponível em: <https://www.comprasgovernamentais.gov.br/>

Contraindicações: pacientes com hipersensibilidade a canabinoides ou a qualquer um dos excipientes da formulação do medicamento. Com qualquer histórico suspeito ou conhecido ou histórico familiar de esquizofrenia ou de outra doença psíquica; histórico de transtorno de personalidade grave ou outros transtornos psiquiátricos significativos, exceto depressão associada com sua condição subjacente. Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes, menores de 18 anos, idosos (devido ao risco de quedas), tratamento de epilepsia e para usuários regulares de cigarro de *Cannabis sativa* ou com histórico de dependência (21).

Cuidados e Precauções: Alterações na pulsação e na pressão arterial foram observadas após a introdução da dose inicial, portanto, é necessário ter cautela durante o ajuste. Cautela ao tratar pacientes com histórico de epilepsia ou convulsões recorrentes. Sintomas psiquiátricos como ansiedade, delírios, alterações de humor e ideias paranoides foram relatados durante o tratamento. Existe um risco de aumento da incidência de quedas em pacientes cuja espasticidade diminuiu e cuja força muscular é insuficiente para manter a postura ou a marcha. Pode produzir efeitos indesejáveis como tonturas e sonolência que podem comprometer a capacidade de decisão e o desempenho de tarefas específicas. Os pacientes não

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/confeir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



devem dirigir, operar máquinas ou realizar qualquer atividade perigosa caso sintam quaisquer efeitos significativos no SNC, como tonturas ou sonolência (21).

Eventos adversos: a reação adversa mais comumente relatada (10% ou mais) foi tontura. Reações comuns (1% ou mais) incluem: anorexia (incluindo apetite reduzido), apetite aumentado, depressão, desorientação, dissociação, humor eufórico, amnésia, distúrbio de equilíbrio, distúrbio de atenção, disartria, disgeusia, letargia, comprometimento da memória, sonolência, visão embaçada, vertigem, constipação, diarreia, boca seca, glossodínia, ulceração bucal, náuseas, desconforto oral, dor oral, vômitos (21).

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

A esclerose múltipla é considerada o tipo mais comum de doença desmielinizante e a principal causa de dano neurológico em adultos. Acomete geralmente indivíduos entre 20 e 40 anos com curso lento e progressivo, e períodos de exacerbação e remissão. Tem característica degenerativa e sua evolução resulta em problemas neurológicos graves, com significativas limitações. A espasticidade é um sintoma comum na EM ocorrendo em 60 a 84% dos pacientes. Possui potencial incapacitante, reduzindo a qualidade de vida ao desencadear dor e limitação das atividades diárias. No SUS, para o tratamento da espasticidade há o fornecimento de toxina botulínica A, mediante os critérios do PCDT de espasticidade.

7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA., sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da associação de tetraidrocannabinol com canabidiol, para tratamento de adultos com espasticidade moderada a grave relacionada à EM, não responsivos a outros medicamentos antiespásticos, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

7.1 Evidências apresentadas pelo demandante

A Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA apresentou em seu dossiê uma revisão sistemática para reunião de evidências de eficácia e segurança do Mevatyl® para o tratamento de espasticidade moderada à grave associada a EM em pacientes adultos. De acordo com o demandante, todas as etapas da revisão sistemática foram realizadas por dois revisores de maneira independente, com a presença de um terceiro revisor para resolução de discrepâncias.

Para realização da RS foi elaborada uma pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Tabela 1. Elementos da pergunta PICO elaborada segundo demanda da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

População	Pacientes adultos (>18 anos) com espasticidade moderada à grave associada à EM
Intervenção (tecnologia)	Mevatyl® (Sativex®; Nabiximols) combinado com cuidado padrão
Comparação	Melhor cuidado de suporte (placebo) ou Comparador ativo (qualquer outra terapia)
Desfechos (Outcomes)	Eficácia clínica (redução da espasticidade – avaliação por qualquer escala; taxa de resposta) Segurança (eventos adversos) Tolerabilidade (descontinuação)
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (fase II ou III, comparativos) Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise)

Tetraidrocanabinol + canabidiol (Mevatyl®) é eficaz e seguro para o tratamento da espasticidade moderada à grave associada à EM em pacientes adultos?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante realizou uma busca nas bases de dados MedLine (via PubMed); *Cochrane Central Register of Controlled Trials da International Cochrane Collaboration*; Literatura Latino-Americana e do Caribe de Ciências da Saúde (LILACS) (via BIREME) e Scopus. O Quadro 1 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas. Busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas, sendo complementadas por busca na plataforma PROSPERO, *ClinicalTrials.gov* e recomendações clínicas de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): NICE – *The National Institute for Health and Care Excellence*; CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* e CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	#1 sclerosis[TIAB] OR spasticity[TIAB] OR "Multiple Sclerosis"[MH] OR "Muscle Spasticity"[MH] #2 (tetrahydrocannabinol[TIAB] AND cannabinol[TIAB]) OR (THC[TIAB] AND CBD[TIAB]) OR (cannabis[TIAB] AND extract[TIAB]) OR cannabinoid*[TIAB] OR sativex[TIAB] OR nabiximols[TIAB] OR mevatyl[TIAB] OR nabiximols [Supplementary Concept] #3 (spray[TIAB] OR oromucos*[TIAB]) #4 #1 AND #2 AND #3	126
Scopus	#1 TITLE-ABS (sclerosis OR spasticity) #2 TITLE-ABS (tetrahydrocannabinol AND cannabinol) OR TITLE-ABS (thc AND cbd) OR TITLE-ABS (sativex) OR TITLE-ABS (mevatyl) OR TITLE-ABS (nabiximols) #3 TITLE-ABS (spray OR oromucos*) #4 #1 AND #2 AND #3	117
Cochrane Library	#1 Title Abstract Keywords (sativex OR mevatyl OR nabiximols) #2 Title Abstract Keywords (sclerosis OR spasticity) #3 Title Abstract Keywords (spray OR oromucos*) #4 #1 AND #2 AND #3 }	55
LILACS	#1 Sativex OR mevatyl OR nabiximols #2 Sclerosis OR spasticity #3 #1 AND #2	2
Total		300



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

População

A população alvo foi constituída por adultos com espasticidade moderada a grave relacionada à EM, não responsivos a outros medicamentos antiespásticos.

Intervenção

A intervenção avaliada neste parecer técnico é a terapia combinada de tetraidrocanabinol associado ao canabidiol. O fitofármaco Mevatyl (tetraidrocanabinol, 27 mg/mL + canabidiol, 25 mg/mL; solução spray), registrado em outros países com o nome comercial Sativex®, teve seu registro concedido pela empresa Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda., em 2017.

Comparador

O manejo da espasticidade requer uma equipe multidisciplinar. No SUS está disponível, de acordo com o PCDT de Espasticidade, duas apresentações de toxina botulínica tipo A para controle da doença (11). A literatura descreve outros tratamentos para espasticidade relacionada a EM como baclofeno, tizanidina, gabapentina e benzodiazepínicos (10). A Gabapentina está disponível no SUS de acordo com os critérios do PCDT de Dor Crônica e de Epilepsia e o diazepam está disponível no Componente Básico da Assistência Farmacêutica (16,17).

Como o medicamento é para uso concomitante com o tratamento antiespástico atual do paciente e, no SUS está disponível apenas a toxina botulínica A, o demandante considerou como comparadores os cuidados de suporte (placebo) ou qualquer comparador ativo.

Desfechos

Os desfechos considerados para a coleta de dados foram a redução da espasticidade reportada por escalas padronizadas como: *Spasticity Numeric Rating Scale* (NRS), *MS Spasticity Scale* (MSSS-88), *Spasticity Visual Analog Scale* (VAS), *Ashworth Scale*, *Modified Ashworth Scale* (MAS), *Tardieu Scale*, segurança (reporte de eventos adversos) e tolerabilidade ao tratamento (10,11).

Na seleção dos estudos os critérios de inclusão estabelecidos na revisão realizada pelo demandante foram: ensaio clínico randomizado (ECR) de fase II ou III (comparativos) e revisões sistemáticas (RS), com ou sem meta-análise, avaliando o uso de Mevatyl® (Sativex®; canabinoides) combinado com cuidado padrão em pacientes adultos com espasticidade moderada a grave associada à EM. Os critérios de exclusão foram: outros tipos de estudo (revisões narrativas, comentários, cartas ao editor, resumos de congresso, registros não indexados, estudos clínicos sem comparador, estudos pré-clínicos) e outros formatos de artigos que não possuam dados suficientes para extração, como descrição da população

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 87/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

e desfechos de interesse. Não foram feitas restrições quanto a data de publicação. Foram excluídos estudos escritos em caracteres não romano (idioma).

Avaliação do risco de viés dos ECR foi conduzida utilizando os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane Risk of Bias tool for Randomized Trials* (RoB 2.0). A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas foi conduzida utilizando a ferramenta *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS) (22,23).

A partir dos resultados das buscas nas bases de dados científicos o demandante incluiu 16 estudos na análise da evidência clínica, sendo três revisões sistemáticas e 13 ensaios clínicos randomizados (ECR). Os estudos incluídos estão apresentados na Tabela 2. Destaca-se que nenhum estudo avaliando o medicamento com nome específico “Mevatyl” foi encontrado na literatura. Entretanto, esse mesmo produto está registrado em outros países como “Sativex”, sendo referido, de maneira generalizada, como “Nabiximols”.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/conferir_assinatura_e_informe_o_codigo_A39E-8D08-0286-660E



Pag. 88/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Tabela 2. Características dos estudos incluídos na análise de evidência do dossiê do demandante


Estudos incluídos pelo demandante	Tipo de estudo	População	N de pacientes	Alternativas avaliadas	Desfechos avaliados	Tempo de seguimento (semanas)	Posologia	Média spray/dia
Akgün 2019	revisão sistemática	adultos com EM		THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg; 2,5 mg)	sintomas de espasticidade, sintomas relacionados à espasticidade, status funcional, atividades da vida diária, qualidade de vida, segurança e descontinuação.	-	-	-
Torres-Moreno 2018	revisão sistemática	adultos com espasticidade devido a EM, dor ou disfunção da bexiga		canabinoides medicinais por via oral ou oromucosa	Espasticidade (escalas Ashworth e Ashworth Modificada e subjetiva), dor, disfunção da bexiga, eventos adversos e abstinências	-	-	-
Wade 2010	Meta-análises	adultos com espasticidade devido a EM		nabiximols	eficácia (espasticidade medida por escalas específicas), segurança e efeitos adversos.	-	-	-
Wade 2004	ECR duplo cego controlado por placebo	adultos com espasticidade devido a EM	160 Sativex: 80; placebo: 80	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg; 2,5 mg) x placebo	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (Ashworth modificada), pontuação na Escala Visual Analógica (EVA)	10	máximo de 120 mg de THC e CBD	8,3-9,4
Wade 2006	EC aberto	adultos com espasticidade devido a EM	137	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg; 2,5 mg)	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (Ashworth modificada), pontuação na Escala Visual Analógica (EVA)	82	máximo de 120 mg de THC e CBD	8,3-9,4
Collin 2007	ECR duplo cego	adultos com espasticidade devido a EM que falharam com terapias convencionais	189 Sativex: 124; placebo: 65	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg; 2,5 mg) x placebo	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (Ashworth) Mudança na espasticidade em relação à linha de base (NRS) NRS respondedor (30% de redução na pontuação espasticidade)	6	máximo 48 sprays/dia	9,4
Collin 2010	ECR duplo cego	adultos com espasticidade devido a EM	337 Sativex: 167 Placebo: 170	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg; 2,5 mg) x placebo	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (NRS) NRS respondedor (30% de redução na pontuação espasticidade) Eventos adversos	14	máximo 24 sprays/dia	8,5
Notcutt 2011	ECR paralelo	Adultos com EM usando Sativex com benefícios por ≥ 12 semanas	36	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg; 2,5 mg) x placebo	tempo até a falha do tratamento, pontuação NRS, escore NRS de interrupção diária do sono, escore da Escala de Ashworth modificado, Índice de Motricidade, avaliações funcionais, eventos adversos	5	máximo 12 sprays/dia	8,25
Novotna 2011	ECR duplo cego	Adultos com EM e espasticidade que falharam a terapias convencionais	Fase A: 572 Fase B: 241 Sativex: 124 Placebo: 117	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg; 2,5 mg) x placebo	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (NRS) NRS respondedor (30% de redução na pontuação espasticidade) e segurança	12	máximo 12 sprays/dia	8,3

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sap.assis.sp.leg.br/conteir/_assinatura e informe o código A39E-8D01





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

											
Langford 2013	ECR duplo cego	Adultos com dor neuropática devido à EM	339	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg; 2,5 mg) x placebo	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (NRS) e eventos adversos	14	máximo 12 sprays/dia fase B				
Serpell 2012	extensão de rótulo aberto do ECR de Collin 2007	Adultos com EM e espasticidade que falharam com terapias convencionais	146	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg; 2,5 mg) x placebo	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (Ashworth) Mudança na espasticidade em relação à linha de base (NRS)	52	máximo de 130 mg THC e 120 mg CBD/dia	6,34			
Vachová, 2014	ECR duplo cego	adultos com espasticidade devido a EM	121 Sativex: 62 Placebo: 59	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg; 2,5 mg) x placebo	escore do PASAT (Paced Auditory Addition Test), Inventário de Depressão II de Beck (BDI-II), Impressão Global de Mudança de Sujeito, Médico e Cuidador, e Escala de Classificação de Gravidade do Suicídio da Colômbia	48	máximo 12 sprays/dia	7,6-6,4			
Leocani 2015	ECR cross-over duplo cego	Adultos com EM e espasticidade moderada-severa	34	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg; 2,5 mg) x placebo	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (Ashworth), medidas neurofisiológicas da espasticidade (razão H/M), eventos adversos	6	10 sprays média (DP 3)/dia	10			
Haupts 2016	ECR duplo cego	Adultos com EM e espasticidade que falharam com terapias convencionais	241	nabiximols x placebo	alteração de 0-10 NRS, frequência de espasmos, qualidade do sono, índice de Barthel, mudança no escore da Escala de Ashworth modificado, caminhada cronometrada de 10 metros, qualidade de vida, segurança e a tolerabilidade	12	máximo 12 sprays/dia	8			
Marková 2018 estudo SAVANT	ECR duplo cego fase II	Adultos com EM e espasticidade moderada-severa	Fase A: 191 Fase B: 106 Sativex: 53 Placebo: 53	THC:CBD spray (Sativex: 2,7 mg; 2,5 mg) x placebo x antiespásticos de 1ª linha otimizados	Mudança na espasticidade em relação à linha de base (Ashworth modificada), Mudança na espasticidade em relação à linha de base (NRS), NRS respondedor (30% de redução na pontuação espasticidade) qualidade de vida, segurança, tolerabilidade e eventos adversos	12	máximo 12 sprays/dia	7,7			
Meuth 2020	post hoc do SAVANT	Adultos com EM e espasticidade moderada-severa	191	Sativex® terapia complementar x antiespásticos de 1ª linha otimizados	Escore da Escala de Status de Incapacidade Expandida (EDSS); Escore de espasticidade 0-10 NRS; uração da espasticidade da MS na randomização: ≤ 5 ou > 5 anos	12	máximo 12 sprays/dia	7,7			

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sap.assis.sp.gov.br/conferir>, assinatura e informe o código A39E-8D01



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Após análise das buscas e levantamento das evidências concluiu-se que as estratégias foram adequadas e nenhum ECR relevante que avaliou o fitofármaco parece ter sido perdido. Quanto à apresentação dos resultados, foram percorridos todos os dados relevantes dos ECRs incluídos e quando possível realizaram metanálises. A avaliação da qualidade dos ECRs foi apropriada e os ensaios foram de qualidades variadas. Também foi apresentada a tabela de evidências do GRADE por desfechos. Dos estudos apresentados pelo demandante, após análise da Secretaria-Executiva da Conitec, foram excluídos sete estudos. Os motivos das exclusões estão descritos na tabela abaixo.

Tabela 3. Estudos excluídos na análise das evidências

Estudo	Motivo da exclusão
Haupts et al. 2016 (24)	estudo <i>post-hoc</i> que não agregou nos resultados
Wade et al. 2010 (25)	desatualizada
Akgün et al. 2019 (26)	incluiu estudos na revisão sistemática sem braço controle
Notcutt et al. 2011 (27)	não avaliou desfecho de interesse, sendo projetado para avaliar abstinência e piora da espasticidade a longo prazo
Wade et al. 2006 (28)	seguimento de braço único; perda considerável de pacientes - 42,3%
Serpell et al. 2012	seguimento de braço único; perda considerável de pacientes - 36%
Vochová et al., 2014 (29)	avaliou a eficácia do THC:CBD por escala diferente das utilizadas nos outros ensaios clínicos, não sendo possível incluí-lo na meta-análise

Vochová et al., 2014, avaliou 121 pacientes randomizados para receber THC:CBD e placebo. Não houve diferença no efeito dos canabinoides nos escores PASAT e BDI-II em comparação com o placebo. Melhorias na espasticidade com relação ao paciente, médico e prestador de cuidados de saúde foram estatisticamente significativas a favor do fitofármaco (29). Também foram desconsiderados os estudos observacionais sem braço controle, apresentados pelo demandante como evidências adicionais. A RS de estudos observacionais mostrou que uma redução de 20% de espasticidade após quatro semanas variou de 42 a 83% dos pacientes entre os estudos, e a redução na escala NRS foi mantida por seis a 12 meses (26).

7.2 Análise das evidências

Após as devidas exclusões, foram considerados nove estudos, dos quais, sete são ECR (30–36), uma análise derivada de um ensaio clínico (37) e uma revisão sistemática (38). Todas as publicações referem-se ao produto a base dos canabinoides THC e CBD em formulação de *spray* bucal comparado com placebo; não foram encontrados estudos com comparador ativo. Foram refeitas as avaliações de risco de viés e de qualidade da evidência com as mesmas ferramentas utilizadas pelo demandante. Os dados estão apresentados anexo deste documento.

Um estudo clínico de seis semanas, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 160 pacientes com EM estável, avaliou a eficácia de canabinoides (Sativex®) no tratamento de sintomas associados à EM incluindo espasticidade. Os pacientes que utilizaram THC:CBD apresentaram diferenças estatisticamente significativas comparado ao placebo quando avaliadas pela escala subjetiva NRS, mas não nas medidas objetivas (escala Ashworth). Os efeitos adversos associados ao tratamento ativo incluíram tonturas, distúrbios na atenção, fadiga, desorientação,

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

sensação de embriaguez e vertigem. O estudo excedeu o número máximo de 12 pulverizações diárias recomendadas na bula do medicamento registrado na Anvisa.

A eficácia, segurança e tolerabilidade dos canabinoides na EM foram investigadas em um ECR multicêntrico duplo-de seis semanas, com 189 pacientes com EM estável que não obtiveram alívio adequado usando outras abordagens terapêuticas. O número médio de pulverizações por dia foi de 9,4 (desvio padrão - DP 6,4). A maioria dos eventos adversos foi de gravidade leve ou moderada (30). Outro ECR multicêntrico, avaliou 337 pacientes para estimar o alívio dos sintomas da espasticidade devido à EM com uso de THC:CBD em 15 semanas. O desfecho principal foi a pontuação na escala subjetiva de espasticidade (NRS). O número médio diário de pulverizações foi de 8,5 (intervalo: 1 a 22). O medicamento foi geralmente bem tolerado, com a maioria dos eventos adversos de gravidade leve a moderada (31).

Um ECR de 12 semanas, com desenho enriquecido controlado por placebo, avaliou o THC:CBD como terapia complementar no tratamento da espasticidade refratária. Os indivíduos foram tratados para uso do tratamento experimental, por quatro semanas e aqueles que obtiveram uma melhora na espasticidade de $\geq 20\%$ progrediram para uma fase aleatória de 12 semanas, controlada por placebo. Dos 572 indivíduos inscritos, 272 obtiveram uma melhora $\geq 20\%$ na primeira fase e 241 foram randomizados para a fase seguinte do estudo (32).

Leocani e colaboradores realizaram um ECR duplo-cego, controlado por placebo incluindo 44 pacientes com EM primária ou secundária progressiva, com espasticidade moderada a grave e resposta inadequada a agentes antiespásticos, com o objetivo de avaliar a eficácia do THC:CBD na espasticidade de membros inferiores. A dose média diária foi de sete pulverizações por dia. Como limitações do estudo foram observados o pequeno tamanho da amostra e curto período de acompanhamento (33). Langford et al. 2013 realizaram um estudo enriquecido de duas fases para avaliar a eficácia do THC:CBD em pacientes com dor neuropática na EM. A espasticidade foi avaliada como desfecho secundário. A fase A consistia no tratamento de 14 semanas de modo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. Já a fase B foi de tratamento aberto de 14 semanas, com um período de retitulação de dose em duas semanas e uma fase de dose estável de 12 semanas (34).

Torres-Moreno e colaboradores avaliaram por revisão sistemática e meta-análise de ECR, a eficácia terapêutica e a tolerabilidade dos canabinoides para tratar sintomas de espasticidade, dor e disfunção da bexiga em pacientes com EM. A espasticidade foi avaliada pelas escalas Ashworth e Ashworth modificada e NRS. Foram incluídos nove ensaios clínicos na sintetização dos resultados para espasticidade (38).

Estudo de fase II denominado SAVANT, avaliou o uso do THC:CBD como terapia complementar aos antispásticos (baclofeno e/ou tizanidina e/ou dantroleno como monoterapia ou em terapia combinada). O estudo contou com duas fases, sendo que na fase A, os pacientes elegíveis receberam pulverizações de THC:CBD por quatro semanas para identificar as respostas iniciais ($\geq 20\%$ de melhora em relação à linha de base na pontuação da escala NRS). Na fase B os participantes iniciais elegíveis foram randomizados para receber THC: CBD ou placebo por 12 semanas. Dos 191 pacientes que entraram na primeira etapa do estudo, 106 foram randomizados para receber THC:CBD ou placebo na segunda fase (36). Posteriormente, uma análise *post hoc* deste estudo foi realizada (37).

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

Markova et al., 2019 e Novotna et al., 2011 (32,36), usaram em seus ECRs, um desenho de estudo “enriquecido” com uma amostra de “conveniência”. Este modelo de estudo consiste em dois ou três estágios, onde o primeiro estágio serve como triagem para selecionar uma determinada população, e os estágios seguintes seriam realizados para distinguir o efeito do tratamento do efeito placebo, dentro da população selecionada (enriquecida) (39).

A RS de Torres-Moreno, et al., 2018 foi considerada como tendo baixo risco de viés e de alta qualidade metodológica (Quadro 6 e Tabela 11 do Anexo). Na análise do risco de viés dos ECRs com a utilização da ferramenta RoB 2 (Figura 8 e 9 do Anexo) os domínios que receberam classificação de moderado risco de viés foram relacionados à randomização e cegamento. O viés geral pode ser classificado como moderado.

Considerando as evidências apresentadas pelo demandante e as novas análises realizadas pela Secretaria Executiva da Conitec os resultados foram descritos separados pelos seguintes desfechos: redução de espasticidade avaliada pelas escalas objetivas (Ashworth e Ashworth modificada) e pela escala subjetiva NRS 0-10; redução de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade pela NRS, eventos adversos e tolerabilidade. Ressalta-se aqui, que foi incluído o desfecho de redução de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade pela NRS além dos considerados pelo demandante e os estudos que permitiram doses superiores à recomendada pela Anvisa (12 sprays por dia) foram analisadas separadamente, mas consideradas como evidência de eficácia e segurança.

7.1.1 Redução de espasticidade

O demandante realizou metanálises para os principais desfechos reportados nos ECRs incluído a redução de espasticidade. Para redução global da espasticidade (avaliada por qualquer método/escala), foi demonstrada superioridade global do THC:CBD comparado ao placebo com uma diferença padronizada das médias (*standardized mean difference – SMD*) de -0,18 (95% Intervalo de confiança IC -0,28; -0,09; $p < 0,0001$; heterogeneidade baixa; $I^2 = 26,0\%$). Quando avaliada pela escala subjetiva NRS o THC:CBD apresentou significativamente mais redução da espasticidade que o placebo (SMD -0,25; 95% IC -0,40; -0,11). Porém, a avaliação somente pela escala de Ashworth não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos (Fonte: Dossiê da Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA., página 25). Uma limitação desta análise é que alguns dados estavam pouco divergentes dos estudos originais.

Torres-Moreno et al. 2018 encontraram resultados semelhantes. Não foram observados efeitos dos canabinoides nas escalas de Ashworth e Ashworth modificado. Os resultados mostraram diferenças estatisticamente significantes a favor do grupo THC:CBD comparado ao placebo na espasticidade (subjetiva) (SMD, -0,29 DP; IC 95%, -0,47 a -0,12 DP) (38). Nesta meta-análise não foi incluído o estudo de Markova et al. 2018, publicado posteriormente à realização da RS, no entanto incluiu dois outros estudos que não foram inseridos na RS do demandante (40,41).

Em três estudos incluídos na metanálise eram permitidos usar THC:CBD em doses máximas entre 24-48 pulverizações por dia, superiores à dose máxima de 12 por dia recomendada em bula da Anvisa (30,31,35). Com isso, a Secretaria Executiva da Conitec optou por realizar uma nova análise para todos os desfechos, separando estes estudos dos demais, mesmo que a média das doses nestes estudos tenham sido inferior a 12 pulverizações. A metanálise dos

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/confeir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



dados mostrou resultados semelhantes a RS do demandante e da realizada por Torres-Moreno et al. 2018 (38). O uso de THC:CBD como terapia adjuvante em pacientes com espasticidade devido à EM não foi diferente do placebo quando os resultados foram avaliados por escala Ashworth e Ashworth modificada, para nenhum grupo de pacientes (altas doses e dose padrão de 12 sprays por dia), conforme mostrado na Figura 1. A análise conjunta de todos os estudos apresentou um SMD de -0,20 (IC95% -0,44 a -0,03; $p=0,09$; dados não mostrados). No entanto, quando os resultados foram analisados utilizando escala subjetiva (0-10 NRS) essa diferença foi significativa a favor do THC:CBD, tanto para estudos com doses superiores à recomendada, quanto para os que utilizaram dose padrão (Figura 2). Considerando a análise de todos os estudos, a SMD foi de -0,36 (IC95% -0,59 a -0,14; $p=0,002$).

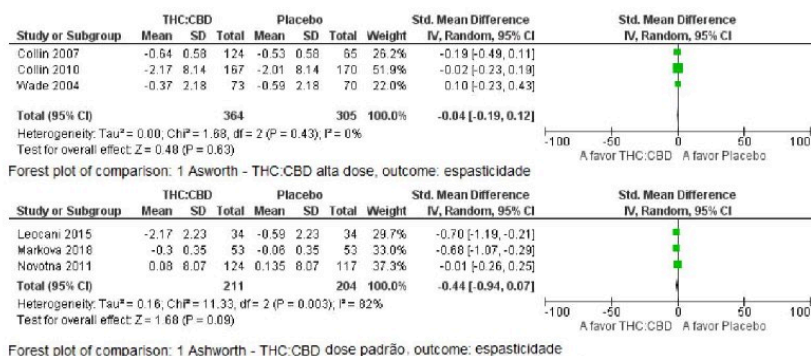


Figura 1. Florest plot da comparação THC:CBD versus placebo para desfecho de redução de espasticidade pelas escalas Ashworth.

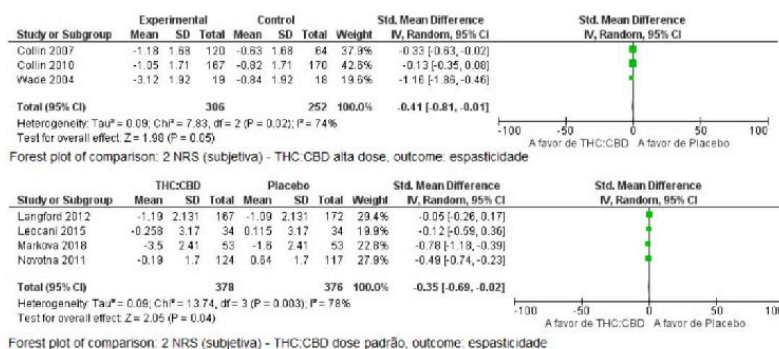


Figura 2. Florest plot da comparação THC:CBD versus placebo para desfecho de redução de espasticidade pela escala subjetiva NRS.

No geral, os estudos tinham viés moderado acarretando uma evidência de baixa qualidade (Quadro 2).



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) para o desfecho de espasticidade

Qualidade da evidência							Efeito		Qualidade geral da Evidência
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Espasticidade - escala Ashworth (modificada ou não) -alta dose									
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	SMD -0.04 (-0.19 para 0.12)	-	⊕⊕○○ BAIXA
Espasticidade - escala Ashworth (modificada ou não) -dose padrão									
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	SMD -0.44 (-0.94 para 0.07)	-	⊕⊕○○ BAIXA
Espasticidade - escala NRS (subjettiva) - alta dose									
3	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	SMD -0.41 (-0.81 para -0.01)	-	⊕⊕○○ BAIXA
Espasticidade - escala NRS (subjettiva) - dose padrão									
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	grave ^e	não grave	não grave	nenhum	SMD -0.35 (-0.69 para -0.02)	-	⊕⊕○○ BAIXA

IC: Intervalo de Confiança.

a. viés na randomização na maioria dos estudos

b. O intervalo de confiança de 95% cruza a linha sem efeito

c. estudos com alto risco de viés

d. I2 = 74% diminuiu um nível

e. I2 = 78% diminuiu um nível

Usando o banco de dados do Sativex® como terapia complementar comparado aos dados do estudo SAVANT, Meuth e colaboradores realizaram uma análise *post hoc* da gravidade da espasticidade em subgrupos definidos: escore da escala de status de incapacidade expandida EDSS (<6 e ≥6); subgrupos de escore de espasticidade NRS (4 a ≤6 e >6) e subgrupos de duração de espasticidade (<5 e ≥5 anos). No subgrupo EDSS <6 e EDSS ≥6, as alterações médias nos escores de espasticidade entre a randomização e a semana 12 de tratamento foram significativamente a favor de THC:CBD em comparação com placebo (p = 0,0127 e p = 0,0002, respectivamente). Os escores médios de espasticidade (NRS) foram reduzidos significativamente com THC:CBD, independentemente da duração da espasticidade (37).

7.1.2 Redução de ≥ 30% no escore de espasticidade NRS

Uma redução de aproximadamente 30% no escore de espasticidade 0-10 NRS pode ser considerada uma diferença clinicamente importante e uma mudança de 18% uma diferença mínima clinicamente importante (12). Com isso, a Secretaria Executiva da Conitec incluiu este desfecho na análise das evidências científicas.

A metanálise dos dados mostrou que tanto para os estudos que permitiram o uso do THC:CBD em doses altas quanto os que usaram dose padrão, o THC:CBD apresentou diferença significativa na redução de ≥30% no escore de espasticidade NRS. Metanálise de todos os estudos mostrou um RR de 0,49 (IC95% 0,30 a 0,80; p=0,004). A qualidade da



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



evidência foi baixa a moderada. Os resultados das análises e avaliação da qualidade encontram-se na Figura 3 e Quadro 3, respectivamente.

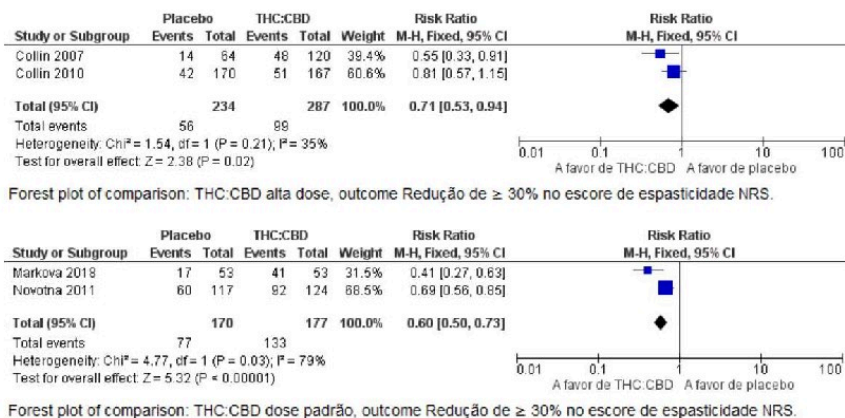


Figura 3. Florest plot da comparação THC:CBD versus placebo para desfecho de redução de espasticidade pela escala subjetiva NRS.

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) para o desfecho de redução da espasticidade de $\geq 30\%$

THC:CBD comparado a placebo para espasticidade na EM

Qualidade da evidência							Sumário de Resultados				
No de participantes (studies) Follow-up	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com THC:CBD		Risco com placebo	Diferença de risco com THC:CBD
Redução de ≥ 30% no escore de espasticidade NRS - alta dose											
521 (2 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	56/234 (23.9%)	99/287 (34.5%)	RR 0.71 (0.53 para 0.94)	24 por 100	7 menos por 100 (de 11 menos para 1 menos)
Redução de ≥ 30% no escore de espasticidade NRS - dose padrão											
347 (2 ECRs)	grave ^b	grave ^c	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	77/170 (45.3%)	133/177 (75.1%)	RR 0.60 (0.50 para 0.73)	45 por 100	149 menos por 1.000 (de 193 menos para 97 menos)

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio

Justificativas:

a. viés na randomização na maioria dos estudos

b. estudos com alto risco de viés

c. I2 = 79% diminuiu um nível

7.1.3 Eventos adversos relacionados ao tratamento

Os eventos adversos (EAs) comumente relatados nos estudos que permitiram doses de pulverizações superiores a 12 por dia incluíram tontura, fadiga, sonolência, náusea, boca seca, infecção do trato urinário e astenia, já os estudos em que a dose máxima era 12 por dia os EAs comumente relatados foram tontura, sonolência, náusea, vertigem e fadiga.



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



As taxas de descontinuação devido à EAs variaram entre 10% a 25% e a incidência de eventos adversos ficou entre 10%-17%. O THC:CBD demonstrou ter um perfil de segurança aceitável e geralmente foi bem tolerado, sem eventos psiquiátricos, abuso ou dependência.

Considerando a ocorrência de qualquer evento adverso ocorrido durante o tratamento houve uma diferença significativa a favor do THC:CBD em qualquer dose comparado ao placebo (Figura 4). A meta-análise de todos os estudos obteve um RR 1,20 (IC95% 1,11 a 1,29; $p < 0,0001$). Com o placebo, 76 em cada 100 pacientes desenvolverão um resultado e 24 não.

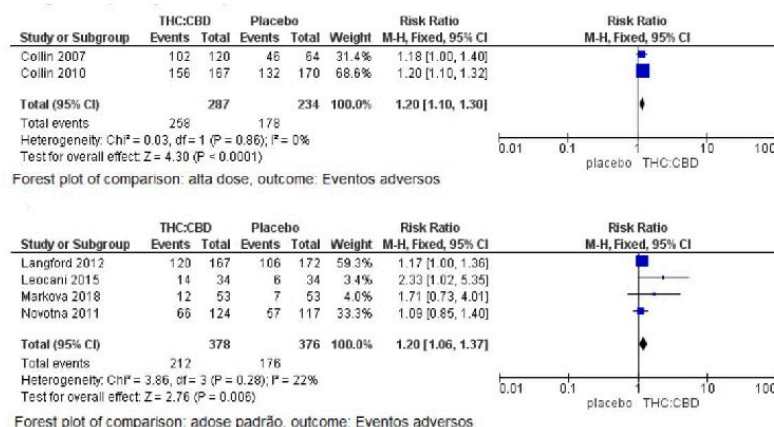
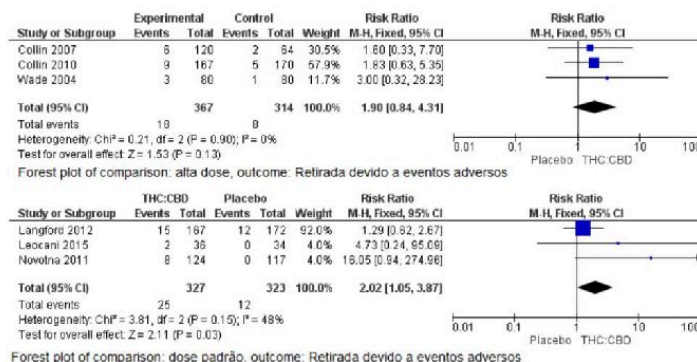


Figura 4. Florest plot da comparação THC:CBD versus placebo para desfecho de qualquer evento adverso

A retirada do estudo devido a eventos adversos foi significativamente maior com o THC:CBD em doses padrão do que com placebo. No entanto, não apresentou diferença entre os grupos placebo e THC:CBD em doses altas (Figura 5). A análise conjunta dos dados mostrou uma diferença significativa a favor do THC:CBD (RR 2; IC95% 1,19 – 3,36). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em termos de descontinuação do tratamento devido a ineficácia (RR 1,48; IC95% 0,42, 5,23). A evidência foi considerada de qualidade moderada (Quadro 4).



TRANSMISSÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Figura 5. Florest plot da comparação THC:CBD versus placebo para desfecho de retirada do estudo devido a evento adverso

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência (GRADE) para o desfecho de eventos adversos

THC:CBD comparado ao placebo para espasticidade na EM

Avaliação da evidência							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (studies) Follow-up	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com placebo	Com THC:CBD		Risco com placebo	Diferença de risco com THC:CBD
Qualquer evento adverso - alta dose											
521 (2 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	178/234 (76.1%)	258/287 (89.9%)	RR 1.2 (1.1 para 1.3)	76 por 100	15 mais por 100 (de 8 mais para 23 mais)
Qualquer evento adverso - dose padrão											
754 (4 ECRs)	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	176/376 (46.8%)	212/378 (56.1%)	RR 1.20 (1.06 para 1.37)	47 por 100	94 mais por 1.000 (de 28 mais para 173 mais)
Retirada devido à evento adverso - alta dose											
681 (3 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	8/314 (2.5%)	18/367 (4.9%)	RR 1.90 (0.84 para 4.31)	3 por 100	23 mais por 1.000 (de 4 menos para 84 mais)
Retirada devido à evento adverso - dose padrão											
650 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	12/323 (3.7%)	25/327 (7.6%)	RR 2.02 (1.05 para 3.87)	4 por 100	38 mais por 1.000 (de 2 mais para 107 mais)

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio

Justificativas:

- a. viés na randomização na maioria dos estudos
b. estudos com alto risco de viés

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/contenir_assinatura_e_informe_o_codigo_A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

**8. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS****8.1 Avaliação econômica**

O demandante realizou uma análise econômica para estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) e custo-utilidade (RCUI) do THC:CBD mais terapia padrão comparado à terapia padrão isolada, para o tratamento da espasticidade em indivíduos com EM. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (42). Os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report* (43) (Quadro 5).

Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Tetraidrocanabinol 27 mg/ml + canabidiol 25 mg/ml	Adequado
3. Comparador	Terapia padrão: Ácido acetilsalicílico, ácido valproico, amitriptilina, carbamazepina, clomipramina, codeína, dipirona, fenitoína, gabapentina, ibuprofeno, metadona, morfina, morfina LC, nortriptilina, paracetamol e fisioterapia.	São medicamentos antiinflamatórios, antiepilépticos e analgésicos do PCDT de dor crônica que podem ser utilizados para aliviar sintomas relacionados à espasticidade (como a dor), no entanto não têm indicação em bula para tratamento da espasticidade.
4. População-alvo	Adultos com espasticidade moderada a grave devido à EM que não responderam adequadamente a outra medicação antiespástica	Adequado
5. Desfecho	QALY (<i>Quality-adjusted life year</i>) Controle da espasticidade (controle da doença; resposta ao tratamento)	Adequado Dados de utilidades foram extraídos de estudos internacionais
6. Horizonte temporal	30 anos	Adequado
7. Duração de cada ciclo	4 semanas	Adequado
8. Taxa de desconto	5%	Adequado
9. Perspectiva	SUS	Adequado
10. Modelo	Modelo de estados transicionais do tipo Markov	Modelo simplificado. Poderiam ter incluído estados de saúde de acordo com a severidade da doença
11. Tipos de custos	Diretos	Adequado
12. Busca por evidência	Ensaio clínico controlado por placebo	Adequado.
13. Origem dos dados econômicos	Tabela CMED (PMVG), SIGTAP, Banco de Preços em Saúde (BPS)	Adequado
14. Origem dos dados de efetividade	Estudos obtidos na revisão sistemática.	Não foram considerados os impactos de efeitos adversos do tratamento, tanto no braço intervenção, como no braço controle.
15. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	EQ-5D (44)	Incertezas quanto à adaptação para a população brasileira, uma vez que não foram incluídos pacientes brasileiros nos estudos

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/confeir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



16. Estimativa recursos e custos

Para terapia padrão foi previsto um valor médio de consumo dos medicamentos para dor crônica e 2,7 (DP 0,90) sessões de fisioterapia. Foram calculados custo para 7,5 pulverizações de THC:CBD (média do estudo de Markova, 2019 (36). Procedimento 03.02.05.002-7 (SIGTAP) para fisioterapia

Adequado

17. Razão de custo-efetividade incremental

R\$ 21.271,79 por QALY ganho
R\$ 2.743,29 custo/mês com doença controlada

Adequado

18. Análise de sensibilidade

probabilística (Monte Carlo)

Parcialmente adequado. Uma análise determinística deveria ter sido realizada. As análises determinísticas devem ser realizadas nas estimativas de parâmetros considerados como mais importantes do modelo.

No SUS, o tratamento para espasticidade é baseado no PCDT de espasticidade, sendo as apresentações de toxina botulínica A, a únicas terapias disponíveis (3). Entretanto, não há no protocolo, tratamento para pacientes que falhem ou não tolerem com essa terapia. Segundo o demandante, os pacientes que não são elegíveis para receber toxina botulínica A ou que falham com tratamento prévio, passam a fazer uso de medicamentos paliativos para tratamento de sinais e sintomas, como dor, relacionados à espasticidade. Sendo assim, o demandante considerou como terapia padrão, os tratamentos para dor, descritos no PCDT de dor crônica (17) e procedimento fisioterapêutico para alterações motoras.

O modelo incluiu três estados de saúde: doença controlada (respondedores ao tratamento), doença não controlada (descontinuação do tratamento, não respondedores) e morte (Figura 6). Todos os pacientes entraram no modelo no estado de saúde de doença controlada e podiam passar para os estados de doença não controlada ou morte. Os pacientes não puderam voltar ao estado de saúde doença controlada a partir do estado de doença não controlada; eles permanecem nesse estado até a morte.

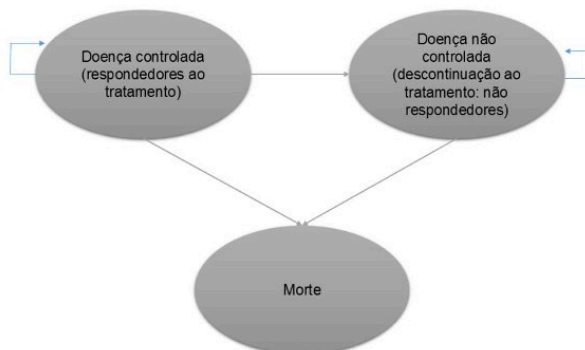


Figura 6. Modelo de estados transicionais. Fonte: pág. 35 do dossiê elaborado Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



O custo mensal de THC:CBD com terapia padrão ficou em R\$ 1597,36 e o custo mensal da terapia padrão foi de R\$ 112,36. Para fisioterapia foi considerado o procedimento 03.02.05.002-7 - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO NAS ALTERAÇÕES MOTORAS, com um custo mensal de R\$50,44; para hospitalização, foi utilizado o valor do procedimento 03.03.04.028-9 - TRATAMENTO DE SURTO DE ESCLEROSE MULTIPLA (R\$ 303,80). Uma análise de sensibilidade probabilística foi conduzida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros.

No cenário base de análise, em que o desfecho considerado são “anos de vida ganhos ajustados a qualidade (QALY)”, o tratamento com THC:CBD com terapia padrão, apresentou um custo incremental de R\$ 11.724,82 com ganhos de aproximadamente 0,55 anos de QALY quando comparado à terapia padrão, resultando em uma RCUI de R\$ 21.271,79 por QALY salvo (Tabela 3).

Tabela 4. Análise de custo-utilidade (desfecho QALY)

Tecnologias	Custo total (R\$)	Custo incremental (R\$)	QALY	QALY incremental	RCEI
Terapia padrão	67.772,28	-	157,27	-	-
THC:CBD + terapia padrão	79.497,1	11.724,82	157,82	0,55	21.271,79

No cenário alternativo, onde se assumiu um desfecho de controle da espasticidade, o tratamento com THC:CBD com terapia padrão apresentou um custo incremental de R\$ 5.438,764 com ganhos de aproximadamente 1,98 mês de controle da doença quando comparado à terapia padrão, resultando em uma RCEI de R\$ 2.743,29 por mês de controle salvo ou R\$32.919,48 por ano salvo.

Tabela 5. Análise de custo-utilidade (desfecho: controle da doença)

Tecnologias	Custo total (R\$)	Custo incremental (R\$)	Controle doença	Efetividade incremental	RCEI
Terapia padrão	1.241,44	-	2,03	-	-
THC:CBD + terapia padrão	6.680,21	5.438,76	4,01	1,98	2.743,29

De modo a avaliar as incertezas dos parâmetros utilizados no modelo, o demandante realizou análises de sensibilidade probabilística. Estes parâmetros foram variados de acordo com seus respectivos intervalos de confiança, disponíveis na literatura. A análise probabilística mostrou que THC:CBD apresentou um maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico em relação ao comparador para QALY e para controle da doença considerando limiar de disposição a pagar de R\$ 30 e 90 mil por desfecho.

Para maior clareza dos resultados, o demandante poderia ter apresentado uma análise determinística para verificar quais variáveis teriam impacto no modelo. Existe uma incerteza quanto aos resultados de RCUI por QALY, pois os dados de utilidades utilizados foram extraídos da literatura internacional, podendo não refletir a realidade da população brasileira. Até mesmo as estimativas internacionais utilizadas possuem incertezas quanto aos valores de utilidade para o THC:CBD (44).

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/confeir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

Existem incertezas quanto a estimativa da terapia padrão, no entanto, na ausência de um medicamento descrito em protocolo clínico após falha da toxina botulínica, os dados apresentados pelo demandante podem ser considerados aceitáveis. O modelo não incluiu parâmetros de eventos adversos o que pode favorecer a estratégia de tratamento com THC: CBD. Os dados foram extrapolados de um ECR de curto prazo (12 semanas) para um modelo de horizonte de tempo de 30 anos, o que pode acarretar incertezas nos resultados.

Para desfecho de redução de espasticidade, o demandante considerou uma melhora de ao menos 20% na escala NRS do paciente, que é considerada uma diferença mínima clinicamente importante, uma análise de sensibilidade considerando uma redução de aproximadamente 30% no escore de espasticidade 0-10 NRS (diferença clinicamente importante) poderia ter sido realizada.

8.2 Análise de Impacto orçamentário

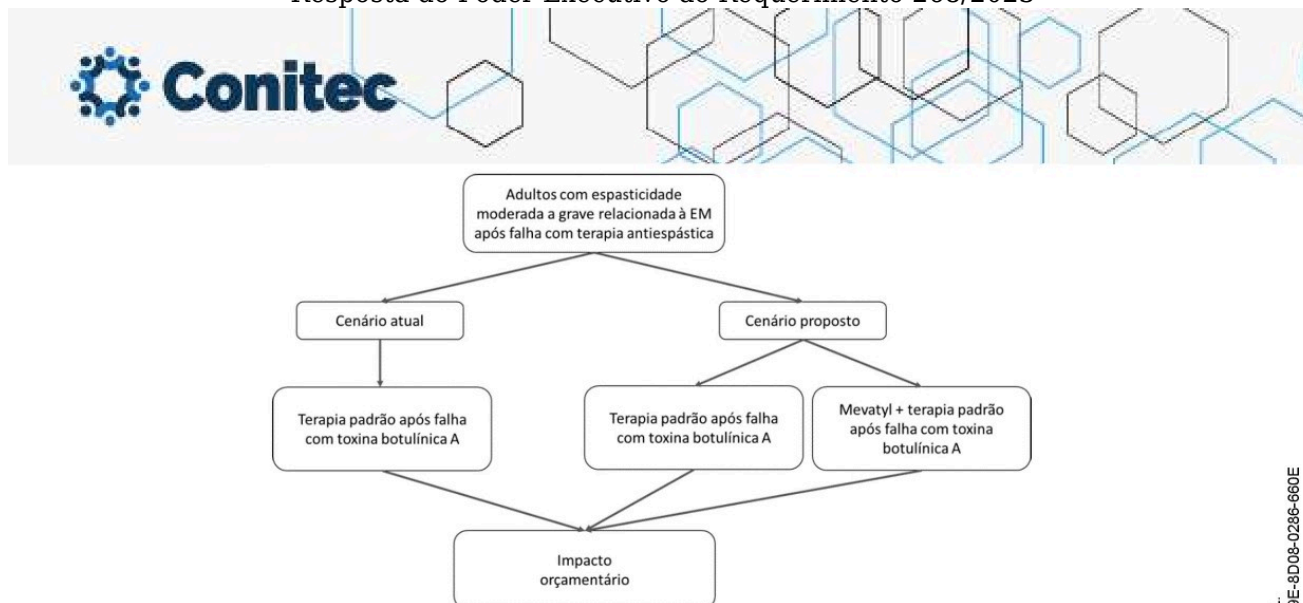
O demandante apresentou análise de impacto orçamentário para estimar os recursos financeiros necessários para a implementação da Solução Spray THC 27 mg/ml + CBD 25 mg/ml para tratamento adjuvante da espasticidade em pacientes com EM, na perspectiva do SUS. Foram incluídos apenas os custos diretos relacionados ao medicamento e tratamento padrão, por horizonte temporal de 5 anos.

Para a estimativa da população-alvo, o demandante considerou a perspectiva epidemiológica, em que inicialmente estima-se o total de casos esperados, a partir da prevalência. Foi aplicada uma taxa de 1,8% correspondente à prevalência da EM na população brasileira, estimada a partir dos dados da Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM) (45). Uma taxa de 75% corresponde à proporção de pacientes com espasticidade (13), sendo que 35% apresentam espasticidade moderada a grave no Brasil (46). Em torno de 45% destes pacientes necessitam de tratamento adicional (13) e estima-se que 50% falhem com terapia inicial padrão (13,47). Foi considerada uma proporção de 50% de pacientes não respondedores ao tratamento (32). Dessa forma, estimou-se a uma população entre 823 pacientes em 2020 e 859 em 2024 (Tabela 5).

A estrutura do modelo é representada esquematicamente na Figura 7.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023**Figura 7. Esquema da análise de impacto orçamentário**

Fonte: Dossiê da Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA pág. 42.

Tabela 6. Estimativa da população elegível ao tratamento com Mevatyl® (ano-base 2020).

	2020	2021	2022	2023	2024
Estimativa da população adulta brasileira	154.803.324	156.599.620	158.341.415	160.045.708	161.685.179
Estimativa da população com EM	27.865	28.188	28.501	28.808	29.103
Pacientes com espasticidade	20.898	21.141	21.376	21.606	21.827
Estimativa de espasticidade moderada-grave	7.314	7.399	7.482	7.562	7.640
Pacientes que necessitam tratamento adicional	3.292	3.330	3.367	3.403	3.438
Pacientes falharam com terapia padrão	1.646	1.665	1.683	1.701	1.719
Estimativa de pacientes não respondedores	823	832	842	851	859

Fonte: Dossiê da Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA pág. 43.

Os custos envolvidos nas análises estão representados abaixo:

Nº pulverizações/dia*	Preço/pulverização PMVG (R\$)	Custo mensal caso-base (R\$)	Custo da terapia padrão**	Custo mensal do tratamento	Custo por hospitalização
7,5	R\$ 5,36	R\$ 1.485,00	R\$ 30,97	R\$ 1.597,36	R\$ 303,80**

*dados do estudo de Markova, 2017.

**estimado pelo demandante (Dossiê pág. 37)

** 03.03.04.028-9 - TRATAMENTO DE SURTO DE ESCLEROSE MULTIPLA (SIGTAP)

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Além destes custos acima descritos, foi acrescentado também, o custo 2,7 (DP 0,90) sessões de fisioterapia semanais, dados obtidos da literatura de acordo com o procedimento 03.02.05.002-7 - ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO NAS ALTERAÇÕES MOTORAS da Tabela de Procedimentos (SIGTAP), cujo reembolso é R\$ 4,67 por sessão.

O *market share* foi estimado a partir da expectativa de difusão do THC:CBD como terapia adjunta em segunda linha para espasticidade moderada a grave em EM. Foram elaborados dois cenários:

1. Caso-base: considerando uma difusão mais conservadora, de 10% ao ano por 5 anos (chegando a 50%)
2. Caso-alternativo: considerando uma difusão no primeiro ano de 25%, com crescimento subsequente de 10% ao ano, chegando em 65% em 5 anos.

Entre algumas premissas do modelo do demandante destaca-se que foram utilizados dados estimados de prevalência, incidência e mortalidade, considerando a severidade da doença e sua ocorrência no Brasil e assumiram que esses dados permaneçam constantes ao longo dos 5 anos, sendo que a população elegível é ajustada pelo crescimento da população brasileira com base nas tabelas de expectativa populacional para próximos anos (IBGE). Nessa análise de impacto orçamentário os custos considerados foram os mesmos da análise de custo-utilidade/efetividade.

Utilizando os dados do caso-base, o impacto orçamentário no primeiro ano seria de R\$ 1,3 milhões, chegando a R\$ 7 milhões em cinco anos (Tabela 4).

Tabela 7. Impacto orçamentário ao longo de cinco anos (caso-base) (R\$)

Cenário Atual	2020	2021	2022	2023	2024
Terapia Padrão	2.053.772	2.077.603	2.100.711	2.123.322	2.145.073
Mevatyl + Terapia padrão	-	-	-	-	-
TOTAL	2.053.772	2.077.603	2.100.711	2.123.322	2.145.073
Cenário Proposto	2020	2021	2022	2023	2024
Terapia Padrão	1.848.394	1.662.082	1.470.498	1.273.993	1.072.537
Mevatyl + Terapia padrão	1.546.748	3.129.392	4.746.299	6.396.513	8.077.547
TOTAL	3.395.142	4.791.475	6.216.797	7.670.507	9.150.084
Impacto orçamentário	1.341.371	2.713.872	4.116.085	5.547.184	7.005.011

Fonte: Dossiê da Beaufour IPSEN Farmacêutica LTDA pag. 46.

Utilizando os dados do caso-alternativo (maior *market share*), o impacto é de R\$ 3,3 milhões no primeiro ano de incorporação, chegando a R\$ 9 milhões no quinto (Tabela 7).

Tabela 8. Impacto orçamentário ao longo de cinco anos (caso-alternativo) (R\$)



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Cenário Atual	2020	2021	2022	2023	2024
Terapia padrão	2.053.772	2.077.603	2.100.711	2.123.322	2.145.073
Mevatyl + Terapia padrão	-	-	-	-	-
TOTAL	2.053.772	2.077.603	2.100.711	2.123.322	2.145.073
Cenário Proposto	2020	2021	2022	2023	2024
Terapia padrão	1.540.329	1.350.442	1.155.391	955.495	750.776
Mevatyl + Terapia padrão	3.866.870	5.476.436	7.119.448	8.795.206	10.500.811
TOTAL	5.407.199	6.826.878	8.274.839	9.750.701	11.251.587
Impacto orçamentário	3.353.427	4.749.275	6.174.128	7.627.379	9.106.514

Após a análise dos dados apresentados pelo demandante, foram encontradas algumas divergências na população e valores. Com base na tabela de Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação de 2018 do IBGE, incluída em 06/04/2020 no site da instituição, a população adulta (≥ 18 anos) foi superior à informada no cálculo do impacto orçamentário, mas isso pode ser devido à atualização recente da tabela.

Na proporção de pacientes com espasticidade, foi apontado uma taxa de 75%, e como referência o estudo de Rizzo e colaboradores (13). No entanto, os resultados do estudo mostram que, com base nas informações do registro total, 16% ($n = 20.969$) dos pacientes não relataram espasticidade, 31% mínima, 19% leve, 17% moderado, 13% grave e 4% total, ou seja, 84% apresentam algum sintoma de espasticidade. A terapia combinada com mais de um agente oral para tratamento da espasticidade foi relatada em 34,6% e 45,9% dos pacientes que relataram a doença moderada e grave, respectivamente (13). Portanto, 40,2% da população com espasticidade moderada a grave faziam uso de terapia combinada.

A prevalência da EM no Brasil pode estar subestimada. O Estudo Global de Cargas de Doenças, Lesões e Fatores de Risco (GBD 2016 *Multiple Sclerosis Collaborators*) avaliou a epidemiologia da esclerose múltipla de 1990 a 2016 em vários países. Para o Brasil foi estimado uma prevalência de 1,96%, pouco acima do valor utilizado nos cálculos pelo demandante. Diante dessas incertezas foi simulado, por meio do modelo fornecido pelo mandante, uma análise de cenário adicional, considerando estes pontos apresentados. A tabela 8 apresenta os novos dados inseridos no modelo para cálculo do impacto orçamentário.

Tabela 9. Estimativa da população elegível ao tratamento com THC:CBD (ano-base 2020). Elaboração própria.

	2020	2021	2022	2023	2024
Estimativa da população adulta brasileira	157.233.633	158.255.554	161.775.439	163.465.276	165.088.471
Estimativa da população brasileira com esclerose múltipla (EM)	30.865	31.066	31.757	32.088	32.407
Estimativa de pacientes com espasticidade	25.927	26.095	26.675	26.954	27.222

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir>, assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

Estimativa de espasticidade moderada-grave	9.074	9.133	9.336	9.434	9.528
Estimativa de pacientes que necessitam tratamento adicional	3.648		3.753	3.792	3.830
Estimativa de pacientes que falharam com terapia padrão	1.824		1.877	1.896	1.915
Estimativa de pacientes não respondedores	912		938	948	958

Com base nestes dados, o impacto orçamentário utilizando a distribuição de mercado do caso-base, no primeiro ano seria de R\$ 1,49 milhões, chegando a R\$ 7,8 milhões em cinco anos (Tabela 9).

Tabela 10. Impacto orçamentário ao longo de cinco anos (caso-base) (R\$). Elaboração própria.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Terapia padrão	R\$ 2.290.921	R\$ 2.276.128	R\$ 2.341.876	R\$ 2.366.338	R\$ 2.389.835
Mevatyl + terapia padrão	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
TOTAL	R\$ 2.290.921	R\$ 2.276.128	R\$ 2.341.876	R\$ 2.366.338	R\$ 2.389.835
Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Terapia padrão	R\$ 2.061.829	R\$ 1.820.902	R\$ 1.639.313	R\$ 1.419.803	R\$ 1.194.918
Mevatyl + terapia padrão	R\$ 1.725.352	R\$ 3.428.421	R\$ 5.291.179	R\$ 7.128.598	R\$ 8.999.231
TOTAL	R\$ 3.787.181	R\$ 5.249.323	R\$ 6.930.492	R\$ 8.548.401	R\$ 10.194.148
Impacto Orçamentário	R\$ 1.496.259	R\$ 2.973.195	R\$ 4.588.617	R\$ 6.182.063	R\$ 7.804.313

Já para o cenário do caso alternativo, no primeiro ano o impacto seria de R\$ 3,7 milhões e no quinto ano, com 65% dos pacientes recebendo o tratamento, o impacto seria de R\$ 10,14 milhões, uma diferença de R\$ 1,04 milhões da análise realizada pelo demandante (Tabela 10).

Tabela 11. Impacto orçamentário ao longo de cinco anos (caso-alternativo) (R\$). Elaboração própria.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Terapia padrão	R\$ 2.290.921	R\$ 2.276.128	R\$ 2.341.876	R\$ 2.366.338	R\$ 2.389.835
Mevatyl + terapia padrão	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
TOTAL	R\$ 2.290.921	R\$ 2.276.128	R\$ 2.341.876	R\$ 2.366.338	R\$ 2.389.835
Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Terapia padrão	R\$ 1.718.191	R\$ 1.479.483	R\$ 1.288.031	R\$ 1.064.852	R\$ 836.442
Mevatyl + terapia padrão	R\$ 4.313.378	R\$ 5.999.735	R\$ 7.936.769	R\$ 9.801.822	R\$ 11.699.000
TOTAL	R\$ 6.031.570	R\$ 7.479.219	R\$ 9.224.800	R\$ 10.866.674	R\$ 12.535.442
Impacto Orçamentário	R\$ 3.740.648	R\$ 2.973.195	R\$ 6.882.925	R\$ 8.500.336	R\$ 10.145.607

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

9. RESUMO DAS EVIDÊNCIAS PARA DECISÃO

Pergunta

O THC: CBD vs. placebo deve ser usado para espasticidade na EM?

POPULAÇÃO:	Adultos com EM e sintomas de espasticidade
INTERVENÇÃO:	THC:CBD
COMPARAÇÃO:	Placebo
DESEFECHOS:	Espasticidade - escala Ashworth (modificada ou não); Espasticidade - escala NRS (subjettiva); Redução de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade NRS; qualquer evento adverso; retirada devido à evento adverso; retirada devido à ineficácia
PERSPECTIVA:	SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
CONFLITOS DE INTERESSE:	Sem conflitos de interesse

Avaliação

Problema: O problema é uma prioridade?

Julgamento	Evidências de pesquisa
<ul style="list-style-type: none">o Nãoo Provavelmente não● Provavelmente simo Simo Variao Não sei	A esclerose múltipla é considerada o tipo mais comum de doença desmielinizante e a principal causa de dano neurológico em adultos jovens. É uma doença degenerativa e sua evolução resulta em problemas neurológicos graves, com significativas limitações. Dentre os sinais e sintomas, a espasticidade é o mais comum, ocorrendo em 60 a 84% dos pacientes. Apresenta potencial incapacitante e reduz a qualidade de vida devido a dor e limitação das atividades diárias. No SUS, para o tratamento da espasticidade há o fornecimento de toxina botulínica A, mediante os critérios do PCDT de espasticidade.

Efeitos desejáveis: Quão substanciais são os efeitos desejáveis esperados?

Julgamento	Evidências de pesquisa
<ul style="list-style-type: none">o Trivialo Pequeno● Moderadoo Grandeo Variao Não sei	Foram incluídos sete ensaios clínicos, uma análise derivada de ensaio clínico e uma revisão sistemática com metanálise. Em todas as análises, o THC:CBD foi associado a uma melhora média maior na escala de Ashworth para espasticidade em comparação com o placebo, mas não atingiu significância estatística, também foi associado a uma melhora média significativa quando avaliada por escala numérica subjettiva (NRS). Adicionalmente, o THC:CBD proporcionou uma redução significativa de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade NRS, considerada uma diferença clinicamente importante.

Efeitos indesejáveis: Quão substanciais são os efeitos indesejáveis esperados?

Julgamento	Evidências de pesquisa
<ul style="list-style-type: none">o Grandeo Moderado● Pequenoo trivialo Variao Não sei	Os eventos adversos comumente relatados nos estudos incluíram tontura, fadiga, sonolência, náusea, boca seca, infecção do trato urinário e astenia. As taxas de descontinuação devido à EAs variaram entre 10% a 25% e a incidência de eventos adversos ficou entre 10% a 17%. Considerando a ocorrência de qualquer evento adverso ocorrido durante o tratamento houve uma diferença significativa a favor do THC:CBD em qualquer dose em comparação com placebo. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na descontinuação do tratamento devido à ineficácia (RR 1,33 IC95% 0,78-2,26).

Certeza de evidência: Qual é a certeza geral da evidência dos efeitos?

Julgamento	Evidências de pesquisa
<ul style="list-style-type: none">o Muito baixo● baixoo Moderadoo Altoo Não há estudos incluídos	Espasticidade - escala Ashworth (modificada ou não) -alta dose: baixa qualidade a favor do THC:CBD Espasticidade - escala Ashworth (modificada ou não) -dose padrão: baixa qualidade a favor do THC:CBD Espasticidade - escala NRS (subjettiva) - alta dose: baixa qualidade a favor do THC:CBD Espasticidade - escala NRS (subjettiva) - dose padrão: baixa qualidade a favor do THC:CBD Redução de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade NRS - alta dose: moderada qualidade a favor do THC:CBD Redução de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade NRS - dose padrão: baixa qualidade a favor do THC:CBD

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.leg.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 107/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Qualquer evento adverso - alta dose: qualidade moderada a favor do placebo Qualquer evento adverso – dose padrão: qualidade moderada a favor do placebo Retirada devido à evento adverso - alta dose: qualidade moderada a favor do THC:CBD Retirada devido à evento adverso - dose padrão: qualidade alta a favor do placebo	
Balanco de efeitos: O equilibrio entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?	
Julgamento	Evidências de pesquisa
<ul style="list-style-type: none">o Favorece a comparaçãoo Provavelmente favorece a comparaçãoo Não favorece a intervenção nem a comparação• Provavelmente favorece a intervençãoo Favorece a intervençãoo Variao Não sei	Nos efeitos desejáveis a terapia com THC:CBD mostrou-se superior a placebo nos desfechos de redução da espasticidade avaliada por escala subjetiva, redução de 30% ou mais da espasticidade pela escala NRS (desfecho clinicamente significativo), com significância estatística. Nos efeitos indesejáveis o THC:CBD apresentou mais eventos adversos que o placebo. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em termos de descontinuação do tratamento devido à ineficácia (RR 1,33 IC95% 0,78-2,26).
Recursos necessários	
Julgamento	Evidências de pesquisa
<ul style="list-style-type: none">o Grandes custos• Custos moderadoso Custos e economias desprezíveiso Economia moderadao Grandes economiaso Variao Não sei	Com uma população de 918 no primeiro ano a 958 no quinto ano, o impacto orçamentário utilizando a distribuição de mercado do caso-base (10% a 50% em 5 anos), no primeiro ano seria de R\$ 1,49 milhão, chegando a R\$ 7,8 milhões em cinco anos. Já para o cenário do caso alternativo (1º ano: 25%, com crescimento de 10% ao ano até 65% em 5 anos), no primeiro ano o impacto seria de 3,7 milhões e no quinto ano, com 65% dos pacientes recebendo o tratamento, 10,14 milhões.
Custo-efetividade: O custo-efetividade da intervenção favorece a intervenção ou a comparação?	
Julgamento	Evidências de pesquisa
<ul style="list-style-type: none">o Favorece a comparaçãoo Provavelmente favorece a comparaçãoo Não favorece a intervenção nem a comparação• Provavelmente favorece a intervençãoo Favorece a intervençãoo Variao Não há estudos incluídos	Foi estimado um ganho de 0,55 anos de vida ajustados pela qualidade a mais com o uso do THC:CBD comparado ao tratamento padrão isolado, e 1,98 meses de controle da doença a mais que a terapia padrão. O custo incremental do tratamento com THC:CBD ao longo de 30 anos foi estimado em R\$ 11.724,82 a mais que o custo do tratamento padrão, resultando em uma RCEI de R\$21.271,79/QALY. O custo incremental por mês de controle da doença foi de R\$ 5.438,76, resultando em uma RCEI de R\$2.743,29/mês de doença controlada.
Aceitabilidade: A intervenção é aceitável para os principais interessados?	
Julgamento	Evidências de pesquisa
<ul style="list-style-type: none">o Nãoo Provavelmente não• Provavelmente simo Sim	As taxas de descontinuação devido à EAs variaram entre 10% a 25%. A retirada do estudo devido a eventos adversos foi significamente maior com o THC:CBD do que com placebo.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



<input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não sei	
Viabilidade: A intervenção é viável de implementar?	
Julgamento	Evidências de pesquisa
<input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input checked="" type="radio"/> provavelmente sim <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Não sei	Em caso de incorporação do medicamento THC:CBD para a indicação solicitada, será necessária a inclusão do tratamento no PCDT específicos existentes sobre espasticidade e esclerose múltipla. O PCDT deverá explicitar, os critérios para de eficácia e de interrupção do tratamento.

Resumo dos julgamentos

	JULGAMENTO						
PROBLEMA	Não	Provavelmente não	Provavelmente sim	Sim		Variável	Não sei
EFEITOS DESEJÁVEIS	Trivial	Pequeno	Moderado	Grande		Variável	Não sei
EFEITOS INDESEJÁVEIS	Grande	Moderado	Pequeno	Trivial		Variável	Não sei
CERTEZA DA EVIDÊNCIA	Muito baixo	Baixo	Moderado	Alto			Não estudos incluídos
VALORES	Incerteza ou variabilidade importante	Incerteza ou variabilidade possivelmente importante	Provavelmente nenhuma incerteza ou variabilidade importante	Nenhuma incerteza ou variabilidade importante			
BALANÇO DE EFEITOS	Favorece a comparação	Provavelmente favorece a comparação	Não favorece nem a intervenção nem a comparação	Provavelmente favorece a intervenção	Não há estudos incluídos	Variável	Não sei
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes custos	Custos moderados	Custos e economias desprezíveis	Economia moderada	Grandes economias	Variável	Não sei
CERTEZA DE EVIDÊNCIA DE RECURSOS NECESSÁRIOS	Muito baixo	Baixo	Moderado	Alto			Não estudos incluídos
CUSTO-EFETIVIDADE	Favorece a comparação	Provavelmente favorece a comparação	Não favorece nem a intervenção nem a comparação	Provavelmente favorece a intervenção	Favorece a intervenção	Variável	Não estudos incluídos
EQUIDADE	Reduzido	Provavelmente reduzido	Provavelmente sem impacto	Provavelmente aumentado	Aumento	Variável	Não sei
ACEITABILIDADE	Não	Provavelmente não	Provavelmente sim	Sim		Variável	Não sei
VIABILIDADE	Não	Provavelmente não	Provavelmente sim	Sim		Variável	Não sei

Fonte: <https://conitec.gradeapro.org/>. Tradução livre da tabela de recomendações do Grade Pro. Elaboração própria.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

**Conitec****10. 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 tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla.

Utilizaram-se os termos “*spasticity multiple sclerosis*”, “*spasticity*” e “*multiple sclerosis*”, no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Indications & Therapy (Active Indications (Multiple sclerosis)) AND Current Development Status (Indication (Muscle hypertonia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)*.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, que testaram os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não se considerou a toxina botulínica A, contemplada no PCDT de espasticidade, assim como o medicamento tetraidrocanabinol + canabidiol, objeto de análise deste relatório de recomendação.

Os dados de situação regulatória foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Dessa forma, foram detectados dois medicamentos potenciais para a indicação terapêutica em questão, o arbaclofeno e o dronabinol (Quadro 6).

Quadro 7- Medicamentos potenciais para tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação
Arbaclofeno	Agonista de receptor GABA B	Oral	Fase 3 ^{a, b}	Anvisa, EMA e FDA Sem registro
Dronabinol	Agonista de receptores canabinoides CB ₁ e CB ₂	Oral	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA e FDA Sem registro

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 12/07/2020.**

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

^aConcluído

^bAtivo, não recrutando.

^cConcluído.

O arbaclofeno é um agonista de receptor GABA B, e está em fase 3 de pesquisa clínica para a condição. É o isômero R do baclofeno, sendo que este último possui registro na Anvisa para o tratamento da espasticidade decorrente da esclerose múltipla (48,49). Os estudos inscritos no ClinicalTrials para a tecnologia não distinguem a gravidade da espasticidade dos pacientes recrutados, tendo sido por esse motivo incluído nessa análise. O fármaco está sendo desenvolvido em formulação de liberação prolongada (50), o que poderia resultar em maior comodidade de dose aos pacientes em comparação ao tetraidrocanabinol (THC) + canabidiol (CBD).



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

O dronabinol é um agonista de receptores canabinoides CB₁ e CB₂ e sua eficácia para o alívio sintomático da espasticidade relacionada à esclerose múltipla não controlada por outros agentes anti-espasticidade está sendo testada em um estudo de fase 3 (NCT03756974), cuja previsão de conclusão é julho de 2020 (51). No FDA o dronabinol é registrado para o tratamento da anorexia relacionada à perda de peso em pacientes com Aids, e de náuseas e vômitos em pacientes em quimioterapia que não responderam adequadamente a outros agentes antieméticos (52).

É importante informar que o pedido de patente do medicamento tetraidrocannabinol + canabidiol foi depositado no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em 10/06/2013 e ainda está sendo avaliado (BR1120140304068).

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A agência *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o uso de THC:CBD para tratamento espasticidade moderada a grave em adultos com EM cujos tratamentos não foram eficazes, condicionado ao acordo de pagamento por resposta com a empresa fabricante. Após o teste de 4 semanas, é recomendado continuar com o THC:CBD se a pessoa tiver tido uma redução de pelo menos 20% nos sintomas relacionados à espasticidade avaliada pela escala subjetiva⁵.

Não foi encontrada nenhuma avaliação de recomendação na *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, apenas um resumo de evidências publicado em 2016 onde identificaram três revisões sistemáticas, cinco ensaios clínicos randomizados e duas diretrizes baseadas em evidências em relação ao delta-9-tetrahidrocannabinol/canabidiol para o tratamento da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla⁶.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A espasticidade é um dos sintomas mais comuns em pacientes com EM e está associada a dor, má qualidade do sono e disfunção urinária, afetando assim a qualidade de vida do paciente. Para tratamento da condição clínica no SUS está disponível a toxina botulínica A, de acordo com os critérios estabelecidos no PCDT de espasticidade. Os medicamentos para espasticidade generalizada, como baclofeno, gabapentina, tizanidina, dantroleno e benzodiazepínicos não são ofertados no SUS. Não há evidências de estudos que avaliem a eficácia de canabinoides em comparação com outros tratamentos na EM.

Foram incluídos sete ECR (27–34), uma análise derivada de ensaio clínico (35) e uma RS com metanálise (36). O THC:CBD foi associado a uma melhora média, maior na escala de Ashworth para espasticidade em comparação com o

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144/chapter/Recommendations#spasticity>

⁶ <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/may-2016/RB0983%20Sativex%20for%20MS%20Final.pdf>



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

placebo, embora não tenha atingido significância estatística e foi associado a uma melhora significativa quando avaliada por escala subjetiva. O spray THC-CBD é para ser usado em adição à medicação antiespástica atual do paciente.

O maior ensaio clínico de fase III, de desenho enriquecido, incluiu pacientes com EM com espasticidade moderada a grave, correspondendo a uma pontuação de 0–10 na escala NRS de ≥ 4 , refratários a outros tratamentos. Após um período de quatro semanas de tratamento, cerca de 47% dos pacientes apresentaram uma resposta inicial. Cerca de 50% dos pacientes relataram eventos adversos, sendo tontura e fadiga leves a moderadas (32).

Para pacientes com espasticidade, o nível de evidência dos desfechos de eficácia é de baixa qualidade, com grau de recomendação fraca a favor da incorporação do medicamento, apresentando benefícios em desfechos de redução da espasticidade e redução de $\geq 30\%$ no escore de espasticidade NRS, considerada uma diferença clinicamente importante. Em relação à segurança, o nível de evidência é moderado. O THC:CBD pode ser considerado seguro, embora o número total de eventos adversos seja maior que o placebo.

De acordo com os dados dos estudos incluídos, a resposta do paciente deve ser revisada após 4 semanas e se uma melhora clinicamente significativa da espasticidade não for observada pelo médico nessa fase, o tratamento deve ser interrompido. O número médio diário de pulverizações nos ECR foi de cerca de 8 pulverizações.

Com o preço proposto para incorporação de R\$ 1.445,24, o custo mensal de THC:CBD como adjuvante a terapia padrão seria de R\$ 1.597,36. O demandante estimou que o THC:CBD proporcionaria 0,55 anos de vida ajustados pela qualidade a mais que o tratamento padrão, e 1,98 meses de controle da doença a mais que a terapia padrão. O custo incremental do THC:CBD ao longo de 30 anos foi estimado em R\$ 11.724,82 a mais que o custo do tratamento padrão, resultando em uma RCU de R\$ 21.271,79/QALY. O custo incremental por mês de controle da doença foi de R\$ 5.438,76, resultando em uma RCEI de R\$ 2.743,29/mês de doença controlada. O demandante estimou que entre 823 a 859 pacientes seriam elegíveis e teriam acesso ao medicamento em cinco anos, com impacto orçamentário ao SUS estimado entre R\$ 1,3 milhões, chegando a R\$ 7 milhões em cinco anos. Entretanto, foram identificadas algumas discrepâncias na população do modelo apresentado pelo demandante, com potencial de aumentar o impacto.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 06 de agosto de 2020, em sua 89ª reunião de plenário, os membros da Conitec recomendaram preliminarmente, por unanimidade, a não incorporação da associação tetraidrocanabinol + canabidiol como tratamento adjuvante para melhora dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla que não responderam adequadamente a outra terapia. O plenário considerou que o medicamento só apresentou benefício quando avaliado por escala subjetiva e a ausência de eficácia do fitofármaco na redução da espasticidade por escala objetiva comparado ao placebo, além disso os estudos apresentaram médio a alto risco de viés, o que tornou a evidência de baixa qualidade. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/confeir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 112/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



14. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da Conitec foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 04/2020 entre os dias 15/09/2020 e 05/10/2020. Foram recebidas 306 contribuições, sendo 4 técnico-científicas e 302 contribuições de experiência ou opinião.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas pelo respectivo formulário. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais e c) categorização das unidades de significado. Ressalta-se, que, após análise, as contribuições recebidas por meio do formulário para contribuições técnico-científicas foram estratificadas em a) com argumentação técnico-científicas e b) sem argumentação técnico-científica. As contribuições sobre experiência ou opinião foram estratificadas em a) experiência pessoal, b) experiência profissional e c) opinião.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (<http://Conitec.gov.br>).

14.1 Contribuições sobre experiência ou opinião

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira é sobre as características do participante. A segunda é sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

– Perfil dos participantes

Das 302 contribuições recebidas de experiência ou opinião, os estados de São Paulo (n= 84 contribuições) e Minas Gerais (n= 26) contemplaram as principais origens geográficas, conforme ilustrado na Figura 8.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

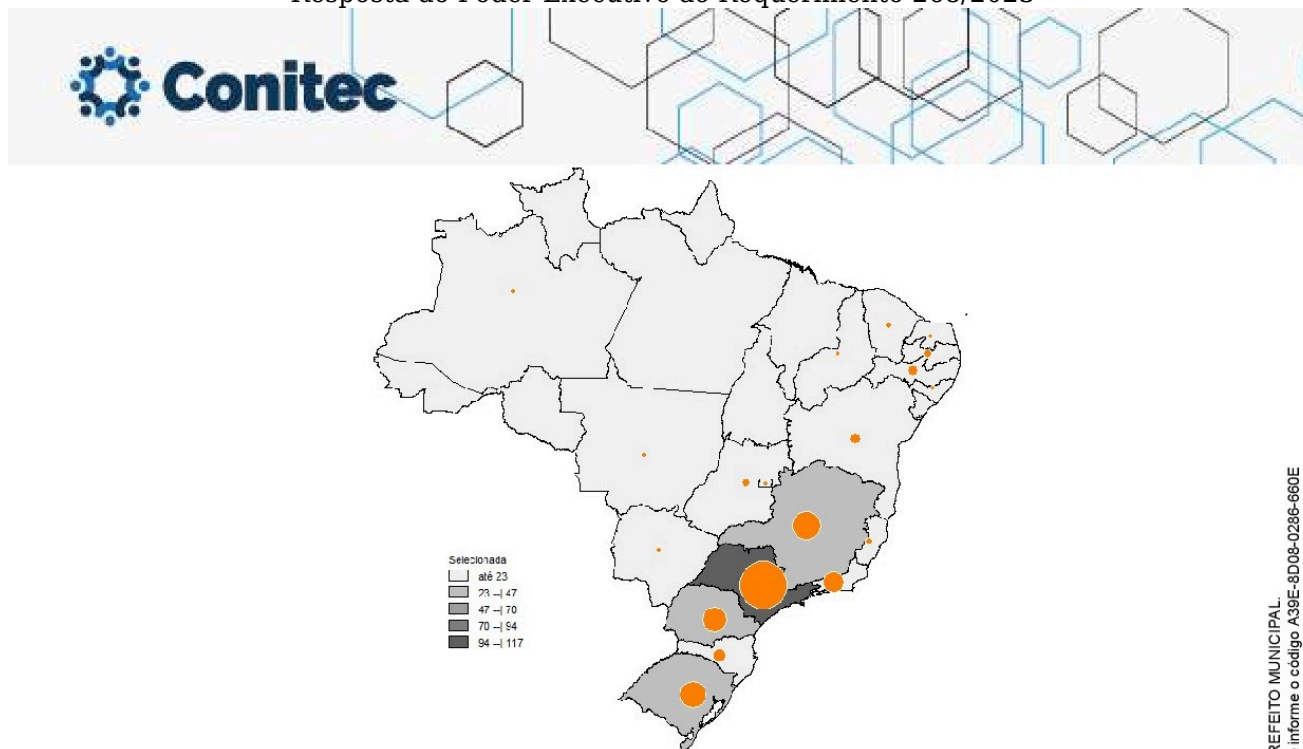


Figura 8. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (n= 302)

Ainda em relação à origem das contribuições, paciente (n = 135); familiar, amigo ou cuidador de paciente (n= 87) e interessados no tema (n= 63) contemplaram a maioria das contribuições, conforme ilustrado na Figura 9.

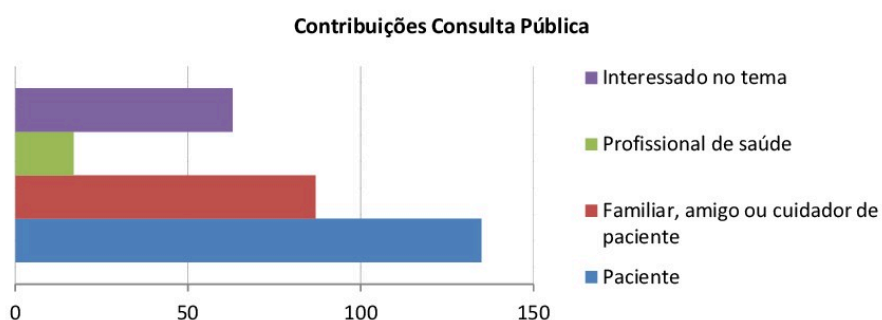


Figura 9. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA

Os principais temas presentes nas contribuições foram referentes a:

- I – Mais uma opção farmacêutica;
- II - Eficácia;
- III – qualidade de vida;
- IV – Melhora da dor;
- V – Segurança.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Associação Brasileira de Medicina Física E Reabilitação

Apesar de compreender que o medicamento acima tem alto custo e ainda poucas indicações clínicas, é importante ressaltar que, muitos pacientes portadores das formas mais avançadas da esclerose múltipla tem deficiências graves e frequentemente fazem tratamento no SUS, e a medicação supracitada colabora com sua independência e melhor qualidade de vida. Apesar do custo o número de pacientes a serem assistidos é baixo.

Comitê brasileiro para tratamento e pesquisa de esclerose múltipla e doenças neuroimunológicas

Sobre a ausência de benefício na escala de Ashworth, é necessário ressaltar que apesar de ser uma ferramenta tradicional para avaliação de espasticidade, esta apresenta limitações (Pandyan 1999), uma vez que é baseada principalmente na percepção subjetiva do médico/profissional de saúde e na avaliação da resistência passiva ao movimento. Ponderando que a espasticidade na EM é um fenômeno ainda não totalmente compreendido e que comumente está associada a outros sintomas como dor e fadiga (síndrome de espasticidade-plus), estudos mais recentes utilizam frequentemente medidas de resultados baseadas na percepção do paciente, como a NRS. Considerando tratar-se de uma ferramenta validada é coerente que os desfechos positivos na NRS nos ECR sejam levados em consideração favorecendo a incorporação.

Na visão deste grupo, tais achados corroboram não para a ausência de efeito da medicação, mas sim para a insuficiência do método de avaliação de espasticidade tradicional.

Reconhecemos a necessidade de ponderar a incorporação de um tratamento sintomático, considerando o impacto orçamentário em potencial e, portanto, sugerimos que critérios sejam estabelecidos para início e manutenção da terapia. Tais critérios devem incluir a avaliação da NRS inicial, bem como a não-reposta ou resposta parcial às terapias antiespásticas disponíveis.

Dados de registros de pós-comercialização, como o descrito por Etges e colaboradores com dados do Reino Unido, Alemanha e Suíça: o registro contém dados de 941 pacientes, e embora 83% tenha relatado benefício, cerca de 60% continuaram com o tratamento a longo prazo, considerando mesmo efeitos adversos não-graves.

O Comitê também enviou estudos científicos, no entanto não foram considerados no presente documento e as justificativas estão descritas abaixo:

- 1) Giacoppo, 2017: revisão não sistemática da literatura (53);
- 2) Whiting, 2016: revisões mais recentes e específicas já foram incluídas (54);
- 3) Rice, 2018: revisão não sistemática da literatura (55);
- 4) Zajicek, 2005: não avaliou o fármaco de interesse (56);
- 5) Fernández, 2020: revisão ampla sobre espasticidade na EM (57);
- 6) Zajicek, 2012: não avaliou o fármaco de interesse (58);
- 7) Otero-Romero, 2016: já contemplado no relatório (10);
- 8) Vermersch, 2016: observacional sem grupo controle (59);
- 9) Patti, 2020: observacional sem grupo controle (60);
- 10) Pandyan, 1999: fala das limitações das escalas de Ashworth (61).

Além destes, dois documentos foram selecionados como informações adicionais:

- 1) **Consenso italiano sobre o tratamento da espasticidade na esclerose múltipla:** o Consenso recomenda canabinoides para o tratamento de espasticidade em pacientes com EM (62).

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



- 2) **Hugos, 2019:** Os autores descrevem as avaliações e medidas da espasticidade em pessoas com esclerose múltipla. Também explanas sobre as medidas de desfechos relatados pelo paciente (PROs), como a escala NRS. De acordo com os autores, PROs têm sido usados com sucesso e os Institutos Nacionais de Saúde e *Food and Drug Administration* estão colocando maior ênfase na importância dos PROs em ensaios clínicos. A Escala de Avaliação Numérica (NRS) para Espasticidade é uma variação da Escala Visual Analógica e da NRS para Dor. A confiabilidade é alta. No entanto, essas escalas são limitadas pela subjetividade, principalmente ao avaliar intervenções onde o cegamento é difícil ou impossível. A Escala de Ashworth (AS) e a AS Modificada são as avaliações mais comuns de espasticidade usadas clinicamente por fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais e as avaliações mais comuns usadas em estudos de pesquisa (8).

Beaufour Ipsen Ltda - Empresa fabricante da tecnologia avaliada

A empresa fabricante ressalta que os resultados de ECR fornecem evidências conclusivas da eficácia na redução da gravidade da espasticidade relacionada à EM e sintomas associados, como espasmos ou distúrbios do sono. Ainda, os respondedores iniciais (melhora de 20% ou mais da espasticidade basal) podem ser facilmente identificados após um período de teste de quatro semanas, sendo aproximadamente metade dos pacientes atingindo esse limite.

Assim como apresentado nas evidências deste documento, conforme metanálises realizadas, a empresa também reforça que a proporção de pacientes que mostram uma melhora clinicamente relevante de 30% ou mais nos sintomas de espasticidade foi significativamente maior do que com placebo.

Ainda em relação à eficácia, o demandante pontua que *a retirada aleatória do tratamento forneceu prova definitiva de eficácia a longo prazo, uma vez que a interrupção do tratamento precipitou uma piora significativa da espasticidade. Mais da metade dos pacientes que receberam tratamento de longo prazo (até 2 anos) relataram, quando pesquisados (Reino Unido, n = 59) melhorias em pelo menos uma atividade funcional, como levantar-se, ir ao banheiro, vestir-se, mover-se, e independência noturna, apesar dos avanços de sua doença subjacente.*

O demandante também aborda a validade da escala NRS, por se tratar de muitas vezes ser desfecho primário dos estudos clínicos, incluindo ensaios controlados e de vida real. *Além de se tratar de um desfecho centrado no paciente, o alcance da redução deste score em mais de 30% possui uma conhecida relevância clínica, estando diretamente relacionados com diminuição de sintomas relacionados a espasticidade e ganho de qualidade de vida, sendo por isso um desfecho importante e significativo.*

Resultados para o desfecho de redução de 30% do score medido pela escala NRS foi enviado com uma metodologia de metanálise diferente do apresentado no relatório, no entanto os resultados não foram discordantes, sendo o medicamento com benefício significativo em relação ao placebo (Quadro 7).

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Quadro 8. Proporção de respondedores ($\geq 30\%$) e variação na média do escore NRS (12 semanas de tratamento)

Estudo	Mevatyl®		Placebo		Diferença de média e Odds ratio (OR)
	Número de respondedores	Porcentagem	Número de respondedores	Porcentagem	
Markova et al. (2019) ²⁵ SAVANT	41/53	77%	17/53	32%	Dif: 0.45 OR: 7.030 ⁱ p<0.0001
Novotna et al. (2011) ²⁶	92/124	74%	60/117	51%	Dif: 0.23 OR: 2.73 ⁱⁱ p=0.0003
	NRS (basal)	Variação média	NRS (basal)	Variação média	
Markova et al. (2019) ²⁵ SAVANT	6.89	-3.49	6.92	-1.60	-1.89 ⁱⁱⁱ p<0.0001
Novotna et al. (2011) ²⁶	3.87	-0.04	3.92	+0.81	-0.85 ^{iv} p=0.0002
I=(95% CI: 2.953, 16.738) II=(95% CI: 1.59, 4.69) III=(95% CI: -2.73, -1.06) IV=(95% CI: -1.29, -0.40)					

Com relação a parte econômica, o demandante retrata que realizou vários cenários na avaliação de custo-efetividade: 1) *inclusão de probabilidade e de custos relacionados a eventos adversos*; 2) *utilização do desfecho clínico NRS $\geq 30\%$ (diferença clinicamente importante)*; 3) *sub análise considerando o fornecimento gratuito de Mevatyl® no primeiro mês de tratamento*; 5) *comparador baclofeno, tizanidina e diazepam*. No entanto, de modo geral, os resultados sofreram poucas alterações em relação àquelas apresentadas no documento de submissão.

Vários estudos observacionais foram apresentados, contudo não foram incluídos nas evidências por não apresentarem grupo controle. Ressalta-se que estudos com mais de 1400 participantes mostraram que o medicamento parece seguro e apresentou melhora significativa na espasticidade avaliada pela escala NRS.

14.3 Avaliação geral das contribuições

Em conclusão, não foram adicionadas na CP referências que alterassem as análises da evidência apresentada neste relatório. Quanto aos relatos de benefício do medicamento, tanto nas contribuições de experiência e opinião, quanto as técnico-científicas apontaram a eficácia, segurança e melhora da dor. Referências sobre as medidas de desfechos relatados pelo paciente foram abordadas.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023**Conitec****15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC**

Os membros da Conitec presentes na 92ª reunião ordinária, no dia 03 de novembro de 2020, deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação tetraidrocanabinol (THC) 27 mg/ml + canabidiol (CBD) 25 mg/ml como tratamento adjuvante para melhoria dos sintomas de pacientes adultos com espasticidade moderada a grave devido à esclerose múltipla que não responderam adequadamente a outra terapia. Os membros presentes na reunião consideraram que não houve evidências adicionais para mudar a recomendação preliminar e que ainda há incertezas sobre a eficácia do medicamento. Também foi pontuado que existem outros tratamentos para espasticidade, assim há uma necessidade de avaliação ampla dessas tecnologias. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 572/2020.

16. DECISÃO**PORTARIA SCTIE/MS Nº 59, DE 27 DE NOVEMBRO DE 2020**

Torna pública a decisão de não incorporar o tetraidrocanabinol 27mg/ml + canabidiol 25mg/ml para o tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.054492/2020-36, 0017760958.

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 art. 20 e art. 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar o tetraidrocanabinol 27mg/ml + canabidiol 25mg/ml para o tratamento sintomático da espasticidade moderada a grave relacionada à esclerose múltipla, 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.

HÉLIO ANGOTTI NETO

Pag. 120/133

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/confeir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

17. REFERÊNCIAS

1. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752–9.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502–17.
3. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla [Internet]. 2019. Available at: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-Esclerose-Mltipla.pdf>
4. Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalban X, Soelberg Sørensen P, et al. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Mult Scler J*. 2018;24(5):590–603.
5. Beatriz A, Nogueira C, Clinete M, Lacativa S, Ferreira F, Pereira C, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil : A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):572–9.
6. Vasconcelos CCF, Thuler LCS, Rodrigues BC, Calmon AB, Alvarenga RMP. Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;151:24–30.
7. Izquierdo G. Multiple sclerosis symptoms and spasticity management: new data. *Neurodegener Dis Manag*. 2017;7(6s):7–11.
8. Hugos CL, Cameron MH. Assessment and Measurement of Spasticity in MS: State of the Evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(10):79.
9. Amatya B, Khan F, La Mantia L, Demetrios M, Wade DT. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(2).
10. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung H-P, Soelberg Sørensen P, Thompson AJ, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: systematic review and consensus paper. *Mult Scler J*. 2016;22(11):1386–96.
11. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espasticidade [Internet]. Brasília; 2017. Available at: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Protocolo_Uso/Portaria_SAS-SCTIE_2_PCDT_Espasticidade_29_05_2017.pdf
12. Farrar JT, Troxel AB, Stott C, Duncombe P, Jensen MP. Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0–10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2008;30(5):974–85.
13. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler J*. 2004;10(5):589–95.
14. Kister I, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, et al. Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care*. 2013;15(3):146–56.
15. Fernández Ó, Costa-Frossard L, Martínez-Ginés M, Montero P, Prieto JM, Ramió L. The Broad Concept of “Spasticity-Plus Syndrome” in Multiple Sclerosis: A Possible New Concept in the Management of Multiple Sclerosis Symptoms. *Front Neurol*. 2020;11:152.
16. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - EPILEPSIA [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. p. 68. Available at: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia_2019.pdf

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <https://sapl.assis.sp.gov.br/confeir> e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 121/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



17. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Dor crônica. Portaria SAS/MS nº 1.083, de 02 de outubro de 2012. [Internet]. Brasília; 2012. Available at: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DorCronica.pdf>
18. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. Br J Pharmacol. 2015;172(20):4790–805.
19. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ9-tetrahydrocannabivarin. Br J Pharmacol. 2008;153(2):199–215.
20. de Carvalho CR, Franco PLC, Eidt I, Hoeller AA, Walz R. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. VITTALLE-Revista Ciências da Saúde. 2017;29(1):54–63.
21. Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. Bula de medicamento: MEVATYL® Solução Spray THC 27 mg/ml + CBD 25 mg/ml. Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda. [Internet]. São Paulo; 2017. Available at: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp
22. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol. 2016;69:225–34.
23. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. Bmj. 2011;343:d5928.
24. Haupts M, Vila C, Jonas A, Witte K, Álvarez-Ossorio L. Influence of Previous Failed Antispasticity Therapy on the Efficacy and Tolerability of THC:CBD Oromucosal Spray for Multiple Sclerosis Spasticity. Eur Neurol. 2016;75(5–6):236–43.
25. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. Mult Scler J. 2010;16(6):707–14.
26. Akgün K, Essner U, Seydel C, Ziemssen T. Daily Practice Managing Resistant Multiple Sclerosis Spasticity With Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Cannabidiol Oromucosal Spray: A Systematic Review of Observational Studies. J Cent Nerv Syst Dis. 2019;11:1179573519831997.
27. Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex®(nabiximols). Mult Scler J. 2012;18(2):219–28.
28. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. Mult Scler. outubro de 2006;12(5):639–45.
29. Vachová M, Novotná A, Mares J, Taláb R, Fiedler J, Lauder H, et al. A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of effect of long-term Sativex® treatment on cognition and mood of patients with spasticity due to multiple sclerosis. J Mult Scler. 2014;1(2):10000122.
30. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol. março de 2007;14(3):290–6.
31. Collin C, Ehler E, Waberszinek G, Alsindi Z, Davies P, Powell K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Neurol Res. 2010;32(5):451–9.
32. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/confeir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols*(Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2011;18(9):1122–31.

33. Leocani L, Nuara A, Houdayer E, Schiavetti I, Del Carro U, Amadio S, et al. Sativex(®) and clinical-neurophysiological measures of spasticity in progressive multiple sclerosis. J Neurol. novembro de 2015;262(11):2520–7.
34. Langford RM, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. J Neurol. abril de 2013;260(4):984–97.
35. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. Mult Scler. agosto de 2004;10(4):434–41.
36. Marková J, Essner U, Akmaz B, Marinelli M, Trompke C, Lentschat A, et al. Sativex(®) as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. Int J Neurosci. fevereiro de 2019;129(2):119–28.
37. Meuth SG, Henze T, Essner U, Trompke C, Vila Silván C. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial. Int J Neurosci. março de 2020;1–7.
38. Torres-Moreno MC, Papaseit E, Torrens M, Farré M. Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw open. outubro de 2018;1(6):e183485.
39. Fedorov V V, Liu T. Enrichment design. Wiley StatsRef Stat Ref Online. 2014;
40. Aragona M, Onesti E, Tomassini V, Conte A, Gupta S, Gilio F, et al. Psychopathological and cognitive effects of therapeutic cannabinoids in multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, crossover study. Clin Neuropharmacol. 2009;32(1):41–7.
41. Tomassini V, Onesti E, Tinelli E, Frasca V, Antonilli L, Aragona M, et al. Assessing the neurophysiological effects of cannabinoids on spasticity in multiple sclerosis. J Neurosci Rehabil. 2014;1(2):1–13.
42. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
43. 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.
44. Lu L, Pearce H, Roome C, Shearer J, Lang IA, Stein K. Cost effectiveness of oromucosal cannabis-based medicine (Sativex®) for spasticity in multiple sclerosis. Pharmacoeconomics. dezembro de 2012;30(12):1157–71.
45. Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM). Atlas de Esclerose Múltipla. [Internet]. 2013. Available at: <http://abem.org.br/esclerose/atlas-da-esclerose-multipla-2013/#>
46. Kobelt G, Teich V, Cavalcanti M, Canzonieri AM. Burden and cost of multiple sclerosis in Brazil. PLoS One. 1 de janeiro de 2019;14(1).
47. Grimaldi AE, De Giglio L, Haggiag S, Bianco A, Cortese A, Crisafulli SG, et al. The influence of physiotherapy

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



intervention on patients with multiple sclerosis-related spasticity treated with nabiximols (THC:CBD oromucosal spray). PLoS One. 2019;14(7):e0219670.

48. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. [citado 20 de junho de 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
49. Osmotica Pharmaceuticals plc. [Internet]. [citado 27 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.osmotica.com/pipeline/research-and-development/>.
50. Hunter S, Leist T, Dentiste A, Aikman M, Kaba S. A One Year, Open Label, Dose Escalation Study to Evaluate the Long-Term Safety of Arbaclofen Extended Release Tablets (AERT) in Multiple Sclerosis Subjects with Spasticity (P3. 075). AAN Enterprises; 2016.
51. Bionorica SE. A Phase III, Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of BX-1 for the Symptomatic Relief of Spasticity in Patients With Multiple Sclerosis (MS) [Internet].
52. Food and Drug Administration, USA. MARINOL (dronabinol) capsules, for oral use [Internet]. Disponível em: <https://www.fda.gov/>.
53. Giacoppo S, Bramanti P, Mazzone E. Sativex in the management of multiple sclerosis-related spasticity: An overview of the last decade of clinical evaluation. Mult Scler Relat Disord. outubro de 2017;17:22–31.
54. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez A V., et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 313, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2015 [citado 11 de novembro de 2020]. p. 2456–73. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26103030/>
55. Rice J, Cameron M. Cannabinoids for Treatment of MS Symptoms: State of the Evidence. Curr Neurol Neurosci Rep. junho de 2018;18(8):50.
56. Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, Ingram WM, Reilly SM, et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: Safety and efficacy data for 12 months follow up. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. dezembro de 2005 [citado 11 de novembro de 2020];76(12):1664–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16291891/>
57. Fernández Ó, Costa-Frossard L, Martínez-Ginés M, Montero P, Prieto JM, Ramió L. The Broad Concept of “Spasticity-Plus Syndrome” in Multiple Sclerosis: A Possible New Concept in the Management of Multiple Sclerosis Symptoms. Front Neurol. 17 de março de 2020;11.
58. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG. Multiple sclerosis and extract of cannabis: Results of the MUSEC trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2012 [citado 11 de novembro de 2020];83(11):1125–32. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22791906/>
59. Vermersch P, Trojano M. Tetrahydrocannabinol: Cannabidiol oromucosal spray for multiple sclerosis-related resistant spasticity in daily practice. Eur Neurol [Internet]. 1 de novembro de 2016 [citado 11 de novembro de 2020];76(5–6):216–26. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27732980/>
60. Patti F, Chisari CG, Solaro C, Benedetti MD, Berra E, Bianco A, et al. Effects of THC/CBD oromucosal spray on spasticity-related symptoms in people with multiple sclerosis: results from a retrospective multicenter study. Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol. abril de 2020;
61. Pandyan AD, Johnson GR, Price CIM, Curless RH, Barnes MP, Rodgers H. A review of the properties and limitations

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 124/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023



Conitec

of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. Clin Rehabil [Internet]. 1999 [citado 11 de novembro de 2020];13(5):373–83. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10498344/>

62. Comi G, Solari A, Leocani L, Centonze D, Otero-Romero S. Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis. Eur J Neurol. março de 2020;27(3):445–53.
63. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:1–9.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL.
Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 125/133

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023**Conitec****ANEXO:****Análise de risco de viés e qualidade metodológica das revisões sistemáticas**

Para a avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas foram usados a ferramenta AMSTAR 2 (63) e o risco de viés foi avaliado pelo ROBIS (22).

Quadro 9. Resultados do AMSTAR 2

AMSTAR 2	Torres-Moreno 2018	Akgün, 2019
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes	Partial Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Partial Yes	Partial Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Partial Yes	No
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Partial Yes	Partial Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?		
RCT	Partial Yes	
NRSI		Partial Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes	Yes
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?		
RCT	Yes	
NRSI		-
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes	-
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	Yes	No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Yes	-
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes	Yes
Resultado	High quality	Low quality
Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.		

Tabela 12. Resultado do ROBIS

Pag. 126/133

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E

Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

Review	Phase 2				Phase 3
	1. STUDY ELIGIBILITY CRITERIA	2. IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES	3. DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL	4. SYNTHESIS AND FINDINGS	RISK OF BIAS IN THE REVIEW
Akgün, 2019	?	😊	😊	😊	😞
Torres-Moreno 2018	😊	😊	😊	😊	😊

😊 = low risk; 😞 = high risk; ? = unclear risk

Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

Para análise do risco de viés dos ECR foi utilizada a ferramenta Risk of Bias, da Cochrane – RoB 2 (16).

Na análise dos dois ECR incluídos com a utilização da ferramenta RoB 2 (Figura 8) os domínios que receberam classificação de alto risco de viés foram relacionados à randomização. Todos os outros domínios foram classificados como baixo risco de viés, contudo o viés geral deve ser interpretado com cautela, já que em parte foi classificado como alto risco.

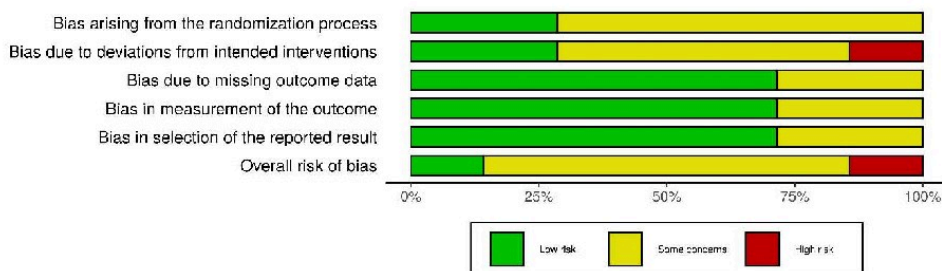


Figura 10. Avaliação do risco de viés global dos ECRs com utilização da ferramenta RoB 2 da Cochrane, apresentado como porcentagens.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

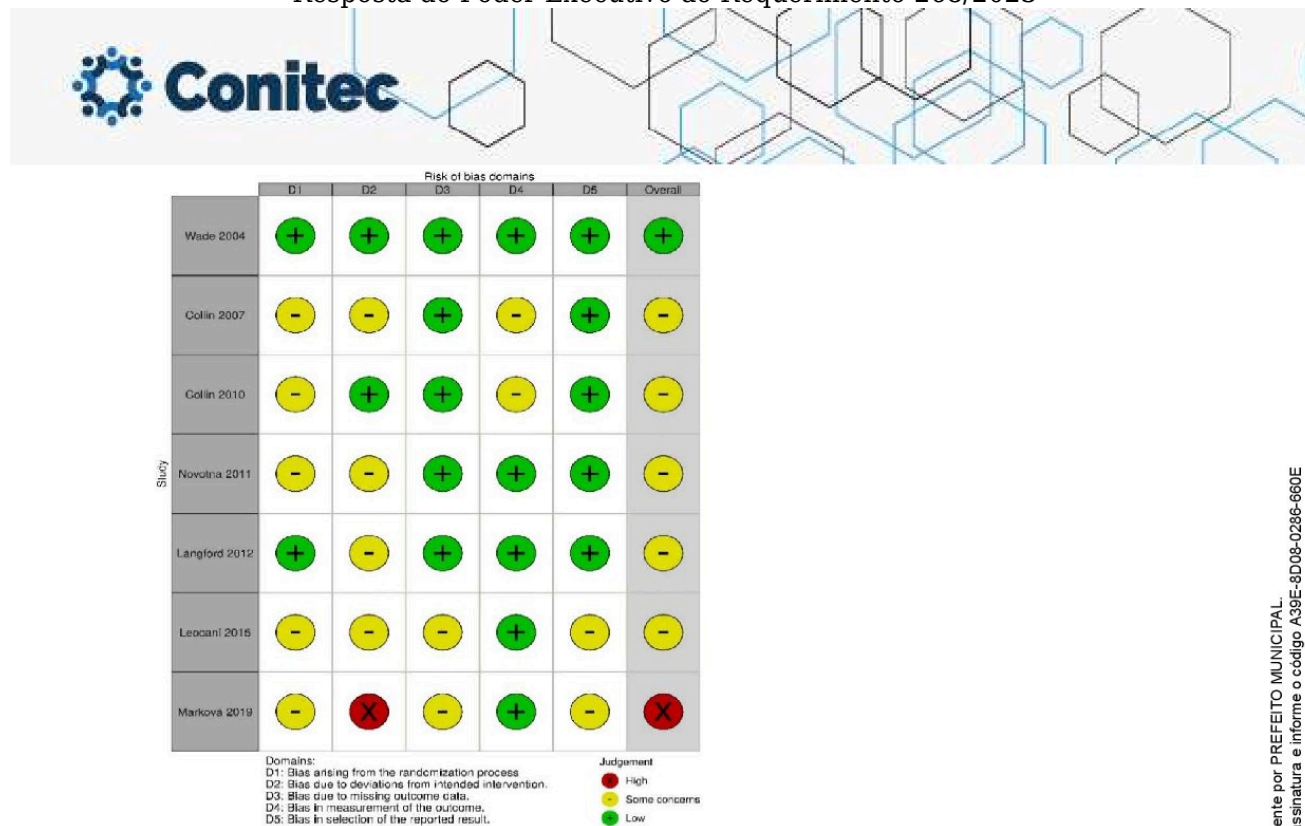


Figura 11. Avaliação de risco de viés por estudo

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL.
Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/leg.br/confeir_assinatura_e_informe_o_codigo_A39E-8D08-0286-660E





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL.
Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapi.assis.sp.leg.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

Diário Oficial
Estado de São Paulo
Tarcísio de Freitas - Governador

Palácio dos Bandeirantes • Av. Morumbi 4.500 • Morumbi • São Paulo • CEP 05650-000 • Tel. 2193-8000

Volume 133 • Número 22 • São Paulo, quarta-feira, 1º de fevereiro de 2023

Poder
Executivo
seção I



www.prodesp.sp.gov.br

Leis

LEI Nº 17.618,
DE 31 DE JANEIRO DE 2023

(Projeto de lei nº 1180, de 2019, dos Deputados
Caio França – PSB, Erica Malunguinho – PSOL, Patricia
Gama – PSDB, Marina Helou – REDE, Sergio Victor – NOVO,
Adalberto Freitas – PSDB, Isa Penna – PCdoB e Monica da
Mandata Ativista – PSOL)

Institui a política estadual de fornecimento gra-
tuito de medicamentos formulados de derivado
vegetal à base de canabidiol, em associação
com outras substâncias canabinóides, incluindo o
tetrahidrocannabinol, em caráter de excepcional-
idade pelo Poder Executivo nas unidades de saúde
pública estadual e privada conveniada ao Sistema
Único de Saúde – SUS.

O GOVERNADOR DO ESTADO DE SÃO PAULO:
Faço saber que a Assembleia Legislativa decreta e eu pro-
mulgo a seguinte lei:

Artigo 1º - Fica instituída a política estadual de for-
necimento gratuito de medicamentos de derivado vegetal
à base de canabidiol, em associação com outras substâncias
canabinóides, incluindo o tetrahidrocannabinol, em caráter de
excepcionalidade pelo Poder Executivo nas unidades de saúde
pública estadual e privada conveniada ao Sistema Único de
Saúde – SUS.

Artigo 2º - A política instituída tem como objetivo ade-
quar a temática do uso da cannabis medicinal aos padrões de
saúde pública estadual mediante a realização de estudos e
referências internacionais, visando ao fornecimento e acesso
aos medicamentos de derivado vegetal à base de canabidiol,
em associação com outras substâncias canabinóides, incluindo
o tetrahidrocannabinol aos pacientes portadores de doenças
que comprovadamente o medicamento diminua as consequências
clínicas e sociais dessas patologias.

Parágrafo único - São objetivos específicos desta política:
1. diagnosticar e tratar pacientes cujo tratamento com a
cannabis medicinal possa ser eficaz ou produção científica que
incentive o tratamento;

2. promover políticas públicas de debate e fornecimento
de informação a respeito do uso da medicina cannabis por
meio de palestras, fóruns, simpósios, cursos de capacitação
de gestores e demais atos necessários para o conhecimento
geral da população acerca da cannabis medicinal, realizando
parcerias público-privadas com entidades de preferência sem
fins lucrativos.

Artigo 3º - Vetado:
I - vetado;
II - vetado;
III - vetado;
IV - vetado;
V - vetado;
VI - vetado;
Artigo 4º - Vetado.

§ 1º - Vetado:
1. vetado;
2. vetado;
3. vetado;
4. vetado;
§ 2º - Vetado.

Artigo 5º - A política instituída será responsabilidade da
Secretaria da Saúde, que definirá as competências em cada
nível de atuação.

Parágrafo único - A Secretaria da Saúde, dentro do prazo
de 30 (trinta) dias a contar a partir da publicação desta lei, criar
comissão de trabalho para implantar as diretrizes desta política
no Estado, com participação de técnicos e representantes de
associações sem fins lucrativos de apoio e pesquisa à cannabis
e de associações representativas de pacientes.

Artigo 6º - Vetado.
Artigo 7º - Vetado.

§ 1º - Vetado.
§ 2º - Vetado;
ou
3. vetado;
§ 4º - Vetado.

Artigo 8º - Vetado:
I - vetado;
II - vetado;
III - vetado.

Parágrafo único - Vetado.
Artigo 9º - Vetado.
§ 1º - Vetado.
§ 2º - Vetado.

Artigo 10 - Esta lei entra em vigor 90 (noventa) dias após a
data de sua publicação.

Palácio dos Bandeirantes, 31 de janeiro de 2023
TARCÍSIO DE FREITAS
Eleuzes Vieira de Paiva
Secretário da Saúde
Gilberto Kasab
Secretário de Governo e Relações Institucionais
Arthur Luis Pinho de Lima
Secretário-Chefe da Casa Civil
Publicada na Subsecretaria de Gestão Legislativa da Casa
Civil, em 31 de janeiro de 2023.

Veto Parcial a Projeto
de Lei

VETO PARCIAL AO PROJETO
DE LEI Nº 1180, DE 2019

São Paulo, 31 de janeiro de 2023
A nº 01/2023
Senhor Presidente,
Tenho a honra de levar ao conhecimento de Vossa Excelên-
cia, para os devidos fins, nos termos do artigo 28, § 1º, combi-
nado com o artigo 47, inciso IV, da Constituição do Estado, as
razões de veto parcial ao Projeto de Lei nº 1180, de 2019, apro-
vado por essa nobre Assembleia, conforme Autógrafo nº 33.329.

De origin parlamentar, a proposta legislativa institui a poli-
tica estadual de fornecimento gratuito de medicamentos de deri-
vado vegetal à base de canabidiol, em associação com outras
substâncias canabinóides, incluindo o tetrahidrocannabinol, em
caráter de excepcionalidade, pelas unidades de saúde pública
estadual e privada conveniada ao Sistema Único de Saúde – SUS.
Associo-me à iniciativa dessa Casa Legislativa de criar
política pública de inegável relevância, o que me faz acolher o
cerne da proposta. Todavia, vejo-me compelido a negar sancio-
nar aos artigos 3º, 4º, 6º, 7º, 8º e 9º da proposição, sem compro-
metimento que sejam alcançados os nobres objetivos em que se
fundamenta a medida.

Devo destacar, inicialmente, que, senão à realidade dos
pacientes e familiares que encontram na terapêutica cannabis
a última alternativa para tratamento de determinadas enfermi-
dades, determinei, em linha com o disposto no parágrafo único
do artigo 5º do projeto, a criação de grupo de trabalho com o
objetivo de apresentar proposta de regulamentação da lei em
que se converterá a proposição por mim acolhida parcialmente.

Referida regulamentação deverá contemplar as hipóteses
e o procedimento para o fornecimento, em âmbito estadual, de
medicamentos e produtos à base de cannabis, para fins medi-
cinais, como excepcional alternativa terapêutica, baseando-se
tanto nas melhores evidências científicas sobre o tema, como
na inafastável exigência de garantir-se aos pacientes o uso de
medicamentos e produtos seguros e eficazes.

Isso posto, noto que o artigo 3º do projeto trata de defini-
ções técnicas, já contidas em normativas federais, que são alie-
radas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA,
com significativa frequência, em razão do avanço das pesquisas
científicas referentes ao uso de medicamentos e produtos à base
de cannabis para fins medicinais.

Sob esse aspecto, parece melhor atender ao interesse públi-
co reservar à lei apenas a definição dos contornos da política
pública instituída, cabendo ao regulamento fixar os conceitos
técnicos, evitando-se, desse modo, a necessidade de futuras e
reincidentes alterações legislativas.

Os artigos 4º, 6º, 7º, 8º e 9º do projeto, por sua vez, para
além de estabelecerem princípios, diretrizes e finalidades da
política pública proposta, são constituídos por comandos obje-
tivos e concretos, que determinam ao administrador público o
que fazer e como fazer.

Todavia, ao incursionar nessa seara, a proposta esbarra na
Carta Maior por suprimir do Governador julgo de conveniência e
oportunidade a porta-margem de apreciação que lhe cabe na
condução da Administração Pública, contrariando a cláusula
de “reserva de administração” e as limitações decorrentes do
princípio da separação dos Poderes (artigo 2º da Constituição
Federal e artigo 5º, “caput”, da Constituição Estadual) (Supremo
Tribunal Federal, ADI nº 3343).

Sob outro vértice, destaco que o artigo 4º da proposição,
ao definir, desde logo, os beneficiários e os requisitos especí-
ficos de acesso à política pública, amplia despesa de caráter
obrigatório sem atender ao artigo 113 do Ato das Disposições
Constitucionais Transitórias da Constituição da República, vez
que a proposta não se encontra acompanhada da estimativa de
impacto orçamentário e financeiro decorrente da medida. In-
dubitavelmente, neste ponto, em inconstitucionalidade formal, conforme
reiterados julgamentos do Supremo Tribunal Federal (ADI nº
6102; ADI nº 6202 e ADI nº 6208).

Fundamentado nestes termos o veto parcial que oponho
ao Projeto de Lei nº 1180, de 2019 e fazendo publicar no
Diário Oficial em obediência ao disposto no § 3º do artigo 28 da
Constituição do Estado, restituo o assunto ao oportuno reexame
dessa Ilustre Assembleia.

Reitero a Vossa Excelência os protestos de minha alta
consideração
Tarcísio de Freitas
GOVERNADOR DO ESTADO
Sua Excelência o Senhor Deputado Carlos Pignatari, Presi-
dente da Assembleia Legislativa do Estado.
Publicada na Subsecretaria de Gestão Legislativa da Casa
Civil, em 31 de janeiro de 2023.

Decretos

DECRETO Nº 67.465,
DE 31 DE JANEIRO DE 2023

Declara de utilidade pública, para fins de insti-
tuição de serviço administrativo pela Companhia de
Saneamento Básico do Estado de São Paulo – SABESP, a
faixa de terra necessária à implantação de rede coletora
de esgoto, parte integrante do Sistema de Esgotamento
Sanitário – S.E.S., no Parque Savoy City, no Município de
São Paulo, e as providências correlatas.

TARCÍSIO DE FREITAS, Governador do Estado de São Paulo,
nos termos de suas atribuições legais e nos termos do disposto nos
artigos 2º, 6º e 4º do Decreto-Lei federal nº 3.365, de 21 de
junho de 1941,

Decreto:
Artigo 1º - Fica declarada de utilidade pública, para fins
de instituição de serviço administrativo pela Companhia de
Saneamento Básico do Estado de São Paulo – SABESP,
empresa concessionária de serviço público, por via amigável
ou judicial, a faixa de terra identificada na planta cadastral
de código MLED-0165/13 e no memorial descritivo constantes
do Expediente Digital SMA-EX-2022/00462, referente ao
catastro Sabesp nº 0180/377, necessária à implantação de
rede coletora de esgoto, parte integrante do Sistema de Esgo-
tamento Sanitário – S.E.S., no Parque Savoy City, no Município
e Comarca de São Paulo, faixa de terra essa localizada na Rua
Igarapé Azul, parte do lote 11-A da quadra 89 do Loteamento
Parque Savoy City - Gleba 03, no perímetro urbano do dis-
trito de Itaquera, objeto da inscrição nº 107, de 22 de maio
de 1975, livro 8-D, fl. 209 do 16º C.R.I. da Comarca de São
Paulo - SP, que consta pertencer a Hugo Eneas Salomone e/ou
outros, sendo descrita como tendo início no ponto A, situado
na testada da Rua Igarapé Azul, junto ao lado esquerdo de
quem da rua oita para o imóvel; desse ponto, segue pela
referida testada por 1,50m até o ponto B; desse ponto, de-
flete à esquerda com ângulo interno de 77°17'11" por 60,52m,
confrontando com área remanescente do referido lote 11-A até
o ponto C; desse ponto, segue à esquerda com ângulo interno
de 90°49'41", confrontando com a Rua Newton Craveiro, por
1,50m até o ponto D; e, desse ponto, segue à esquerda com
ângulo interno de 90°49'41", confrontando com o Lote 10-A da
Quadra 89, por 60,00m até o ponto A, início da descrição,
com ângulo interno de 102°42'49", fechando o perímetro com
uma área de 905,1 m² (novecentos metros quadrados e cin-
quenta e um decímetros quadrados).

Artigo 2º - Fica a Companhia de Saneamento Básico do
Estado de São Paulo – SABESP autorizada a invocar o caráter
de urgência no processo judicial, para fins do disposto no artigo
15 do Decreto-Lei federal nº 3.365, de 21 de junho de 1941, e
alterações posteriores.
Artigo 3º - As despesas com a execução do presente decreto
correrão por conta de verba própria da Companhia de Saneamento
Básico do Estado de São Paulo – SABESP.
Artigo 4º - Este decreto entra em vigor na data de sua
publicação.

Palácio dos Bandeirantes, 31 de janeiro de 2023.
TARCÍSIO DE FREITAS
Arthur Luis Pinho de Lima
Secretário-Chefe da Casa Civil
Gilberto Kasab
Secretário de Governo e Relações Institucionais
Publicado na Casa Civil, aos 31 de janeiro de 2023.

DECRETO Nº 67.442,
DE 10 DE JANEIRO DE 2023

Retificação do D.O. de 11-1-2023
Na tabela 3, leia-se como segue e não como constou:

TABELA 3						MARÇAM ORÇAMENTÁRIA		VALORES EM REAIS	
RECURSOS DO RECURSO									
TESOURO E PRÓPRIOS									
ESPECIFICAÇÃO						VALOR TOTAL		VINCULADOS	
LEI	ART	PAR	INC	ITEM					
17498	9º	*		II	*	11.184.735	11.184.735		0
TOTAL GERAL						11.184.735	11.184.735		0

Ato do Governador

DECRETO(S)

DECRETOS DE 31-1-2023
Dispensando, a partir de 1º-2-2023, Henrique Pereira de
Souza Neto, RG 13.649.869-3, das funções de Presidente da
Fundação “Prof. Dr. Manoel Pedro Pimentel” – FUNAP.
Designando, com fundamento nos arts. 10 e 11 da Lei
1.238-76, e nos termos do art. 18 dos Estatutos da Fundação
“Prof. Dr. Manoel Pedro Pimentel” – FUNAP, aprovados pela Dec.
10.235-77, Mauro Lopes dos Santos, RG 16.447.086-4, para
exercer a Presidência da aludida Fundação, em complementação
ao mandato de Henrique de Souza Neto, sem prejuízo de suas
funções como Diretor Executivo.

Casa Civil

FUNDO SOCIAL DE SÃO PAULO

CHEFIA DE GABINETE

EXTRATO DE TERMO DE ADITAMENTO AO CONVÊNIO
Objeto: Primeiro Termo de Aditamento ao Convênio FUSP
nº 136/2021.
Processo FUSP/SEGOV-PRC-2021/03496
Parecer Referencial CPGS: nº 13/2022
Participes: O Estado de São Paulo, por intermédio do Fundo
Social de São Paulo e o Município de Itá Compidra, por meio de
seu Fundo Social de Solidariedade.
Cláusula Primeira: O Plano de Trabalho, referido na Cláusula
Primeira do Convênio em epígrafe, fica alterado nos termos
dos documentos inseridos às fls. 92 a 107 do Processo SEGOV-
PRC-2021/03496, que passam a integrar o ajuste para todos
os fins.

Cláusula Segunda: O caput da Cláusula Sexta do instrumen-
to original do convênio passa a vigorar com a seguinte redação:
Cláusula Sexta – Do prazo de vigência – O prazo de vigência
do presente convênio é de 24 meses, contados da data da assina-
tura do presente instrumento.

Cláusula Terceira: Ficam mantidas as demais cláusulas e
disposições do convênio ora aditado, cujo teor não tenha sido
alterado por este termo de aditamento.
Data da Assinatura: 31 de janeiro de 2023.

EXTRATO DE TERMO DE ADITAMENTO AO CONVÊNIO
Objeto: Primeiro Termo de Aditamento ao Convênio FUSP
nº 07/2021.

Processo Referencial CPGS: nº 13/2022
Participes: O Estado de São Paulo, por intermédio do Fundo
Social de São Paulo e o Município de Pirapiranga, por meio
de seu Fundo Social de Solidariedade.

Cláusula Primeira: O Plano de Trabalho, referido na Cláusula
Primeira do Convênio em epígrafe, fica alterado nos termos
dos documentos inseridos às fls. 96 a 112 do Processo SEGOV-
PRC-2021/03241, que passam a integrar o ajuste para todos
os fins.

Cláusula Segunda: O caput da Cláusula Sexta do instrumen-
to original do convênio passa a vigorar com a seguinte redação:
Cláusula Sexta – Do prazo de vigência – O prazo de vigência
do presente convênio é de 24 meses, contados da data da assina-
tura do presente instrumento.

Cláusula Terceira: Ficam mantidas as demais cláusulas e
disposições do convênio ora aditado, cujo teor não tenha sido
alterado por este termo de aditamento.
Data da Assinatura: 30 de janeiro de 2023

Gestão e Governo
Digital

SUBSECRETARIA DE GESTÃO

UNIDADE CENTRAL DE RECURSOS HUMANOS

DEPARTAMENTO DE PERÍCIAS MÉDICAS
DO ESTADO

DECISÕES FINAIS SOBRE INSPEÇÃO DE SAÚDE PARA
FINS DE INGRESSO
NOME-RC-CARGO-Certificado de Sanidade e Capacidade
Física – CSE-FISICISMO

DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO
VERONICA PEREIRA LEBRE - RG 43431278 - OFICIAL
DEFENSORIA PÚBLICA - CSEF 203/2023 - Candidato conside-
rado APTO para exercício no cargo pleiteado para ingresso no
serviço público após avaliação pericial.

PODER JUDICIÁRIO
MANDA VILELA MENEZES - RG 449233686 - ESCEVEN-
TE TECN JUDICIÁRIO - CSEF 186/2023 - Candidato conside-
rado APTO para exercício no cargo pleiteado para ingresso no
serviço público após avaliação pericial.

ANDRE LUIS CARDOSO PINHO - RG 42397580 - ESCEVEN-
TE TECN JUDICIÁRIO - CSEF 13/2023 - Candidato conside-
rado APTO para exercício no cargo pleiteado para ingresso no
serviço público após avaliação pericial.

BRUNA CRISTINA DA COSTA JOAO - RG 49770143 - ESCEVEN-
TE TECN JUDICIÁRIO - CSEF 186/2023 - Candidato conside-
rado APTO para exercício no cargo pleiteado para ingresso no
serviço público após avaliação pericial.

BRUNO LUIZ FERNANDES - RG 54168510 - ESCEVENTE
TECN JUDICIÁRIO - CSEF 199/2023 - Candidato conside-
rado APTO para exercício no cargo pleiteado para ingresso no
serviço público após avaliação pericial.

CAIO CESAR MONCAO MATHIAS - RG 403601964 - ESCEVEN-
TE TECN JUDICIÁRIO - CSEF 208/2023 - Candidato conside-
rado APTO para exercício no cargo pleiteado para ingresso no
serviço público após avaliação pericial.

EDUARD OLIVEIRA DE AVILA - RG 1087788079 - ESCEVEN-
TE TECN JUDICIÁRIO - CSEF 186/2023 - Candidato conside-
rado APTO para exercício no cargo pleiteado para ingresso no
serviço público após avaliação pericial.

FABIO STANKIVICUS MANOEL - RG 371212182 - ESCEVEN-
TE TECN JUDICIÁRIO - CSEF 184/2023 - Candidato conside-
rado APTO para exercício no cargo pleiteado para ingresso no
serviço público após avaliação pericial.

FILIPPE MINGARDI OLIVEIRA - RG 457722782 - ESCEVENTE
TECN JUDICIÁRIO - CSEF 210/2023 - Candidato conside-
rado APTO para exercício no cargo pleiteado para ingresso no
serviço público após avaliação pericial.

GABRIELA FERREIRA PRADO - RG 18365017 - ESCEVENTE
TECN JUDICIÁRIO - CSEF 184/2023 - Candidato conside-
rado APTO para exercício no cargo pleiteado para ingresso no
serviço público após avaliação pericial.

HANNA STEPHANIE KIMURA FERNANDES - RG 19147029 -
ESCEVENTE TECN JUDICIÁRIO - CSEF 205/2023 - Candidato
considerado APTO para exercício no cargo pleiteado para ingresso
no serviço público após avaliação pericial.

HELLEN FERNANDES FRAGA MEIRA - RG 17659564 -
ESCEVENTE TECN JUDICIÁRIO - CSEF 205/2023 - Candidato
considerado APTO para exercício no cargo pleiteado para ingresso
no serviço público após avaliação pericial.

HUMBERTO DE JESUS MAIA - RG 541726214 - ESCEVENTE
TECN JUDICIÁRIO - CSEF 194/2023 - Candidato conside-
rado APTO para exercício no cargo pleiteado para ingresso no
serviço público após avaliação pericial.

JESSICA ROSSETTI BORDIGNON - RG 47812319 - ESCEVEN-
TE TECN JUDICIÁRIO - CSEF 215/2023 - Candidato conside-
rado APTO para exercício no cargo pleiteado para ingresso no
serviço público após avaliação pericial.

TRAMITAÇÃO Nº 254010 - REC. 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL.
Para validar o documento, leia o código QR ou acesse <http://api.assis.sp.gov.br/confirmar>, assinatura e informe o código AS3E-B0E-0298-680E





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

POLÍTICA ESTADUAL DE FORNECIMENTO GRATUITO DE MEDICAMENTOS À BASE DE CANNABIS

NOTA PÚBLICA

Os membros do Grupo de Trabalho Canabidiol, constituído nos termos da Resolução SS nº 18, de 13/02/2023, pela Secretaria de Estado da Saúde, vêm manifestar-se sobre a demora na publicação da regulamentação da Lei 17.618/23, conforme exposto a seguir.

Em 31 de janeiro de 2023, com a promulgação da Lei Estadual nº 17.618/2023, foi instituída a política estadual de fornecimento gratuito de medicamentos formulados de derivado vegetal à base de cannabis, em associação com outras substâncias canabinoides, incluindo o tetrahidrocanabinol, em caráter de excepcionalidade pelo Poder Executivo nas unidades de saúde pública estadual e privada conveniada ao Sistema Único de Saúde – SUS.

Em seguida, a Secretaria de Estado da Saúde, por meio da Resolução SS nº 18, de 13 de fevereiro de 2023, constituiu o Grupo de Trabalho para implantar as diretrizes da política no Estado, com a participação de médicos, pesquisadores, farmacêuticos, advogados, associações sem fins lucrativos de apoio e outras entidades, ao todo são mais de 30 (trinta) instituições representadas nesse colegiado. A primeira reunião da comissão foi realizada em 20/03/2023 e desde então outras 8 (oito) reuniões foram realizadas, abordando diversos temas relativos à regulamentação. Após muito debate e algumas divergências naturais de um grupo plural, o uso terapêutico da cannabis medicinal foi indicado inicialmente para o tratamento de Síndrome de Dravet, Síndrome Lennox Gastaut e Esclerose Tuberose.

No mesmo sentido, critérios visando à indicação para Dor Crônica Refratária também estão em avanço para que a condição faça parte da regulamentação desde o começo. Há um compromisso também da coordenação do GT em realizar um estudo clínico por amostragem com cerca de 600 autistas visando levantar evidências científicas que possam embasar a indicação para o Transtorno do Espectro Autista (TEA), tendo em vista que essa uma demanda de pais e mães de crianças autistas. É importante esclarecer que o Grupo de Trabalho será permanente (por decisão unânime) com o objetivo de incluir e atualizar novas patologias, conforme novas evidências forem surgindo.

Mesmo diante de incansável trabalho, infelizmente, após quase 7 (sete) meses da promulgação da Lei, a norma carece de regulamentação, que deveria ter ocorrido até o dia 01/05/2023, descumprindo o prazo estabelecido de até 90 (noventa) dias para a publicação da mesma. Estamos cientes ainda que mesmo após a publicação da regulamentação, ainda restarão os trâmites licitatórios para a aquisição dos medicamentos, processo este que costuma ser moroso no Poder Público.

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.leg.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E





Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

Assim, os membros subscritos solicitam a imediata publicação da regulamentação da Lei 17.618/2023, contemplando neste momento as patologias consensuadas, já que o retardamento implica diretamente na saúde na qualidade de vida da população que carece da medicação e não possui recursos financeiros para adquiri-la, causa esta que deu origem a um projeto de lei, que foi sancionado pelo Poder Executivo Estadual, com o compromisso de que a lei seria regulamentada no menor prazo possível, o que não ocorreu até o presente momento.

Certos de contar com a compreensão dos responsáveis pela implementação desta política, desde já agradecemos a atenção e solicitamos:

- O deferimento do pedido com a imediata publicação da regulamentação da Lei Estadual 17.618/23;
- Maior agilidade nos trabalhos que envolvem a dor crônica refratária;
- Novas reuniões para que se possa avançar nos debates envolvendo o Transtorno do Espectro Autista (TEA).

São Paulo, 18 de agosto de 2023

Membros titulares e suplentes do GT Canabidiol

- Dr. Saul Cypel, RG: 5.343.687-8- Sociedade de Pediatria de São Paulo;
- Luciana Canetto Fernandes, RG: 20.078.121-2- Conselho Regional de Farmácia de São Paulo;
- Margarete Akemi Kishi, RG: 10.470.901-7- Conselho Regional de Farmácia de São Paulo;
- Priscila Nogueira Camacho Dejuste, RG: 23.798.543-3- Conselho Regional de Farmácia de São Paulo;
- Juliana Peneda Hasse, RG: 28.221.529-3- Ordem dos Advogados do Brasil (OAB-SP);
- Luís Fernando Farah de Tófoli, RG: 1437767-88 SSP-CE- Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas – UNICAMP;
- Carla Leal Pereira, RG: 7.657.518- Sociedade de Anestesiologia do Estado de São Paulo;
- Eros Antonio de Almeida, RG: 5.391.307-3- Sociedade Brasileira de Clínica Médica;
- Caio França, RG: 33.173.106-X- Assembleia Legislativa do estado de São Paulo- Alesp;
- Renata Abibe Ferrarezi, RG: 27.772.019-09- Assembleia Legislativa do estado de São Paulo- Alesp;

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E



Pag. 132/133



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 268/2023

- Maria Aparecida Felício de Carvalho, RG: 16.854.279- Cultive – Associação de Cannabis e Saúde;
- Gabriella Arima de Carvalho, RG: 36.310.135-4- Cultive- Associação de Cannabis e Saúde;
- Neide Mendes Martins, RG: 16.953.800-X- Associação Brasileira Acolher e Transformar Vidas;
- José Roberto Martins, RG: 7.585.106-4- Associação Brasileira Acolher e Transformar Vidas

TRAMITAÇÃO Nº 294010 - REQ 268/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL.
Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.leg.br/conferir_assinatura e informe o código A39E-8D08-0286-660E

Assinado digitalmente por
JOSE APARECIDO
FERNANDES
004.959.018-90
Data: 30/08/2023 15:26



Pag. 133/133



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 258/2023



Prefeitura Municipal de Assis Estado de São Paulo

PROCESSO LEGISLATIVO

REQUERIMENTO Nº 258/2023 - Pastor Edinho - Requer informações do Poder Executivo sobre a possibilidade de execução de obras de melhorias na Rua das Constelações-Chácara das Rosas

TRAMITAÇÃO

Data da Ação	30/08/2023
Unidade de Origem	Poder Executivo - Gabinete
Unidade de Destino	Poder Legislativo - Secretaria
Status	Proposição respondida pelo Executivo

TEXTO DA AÇÃO

Em atenção ao Requerimento mencionado, após consulta à Secretaria Municipal de Planejamento, Obras e Serviços (SEMPLOS), informamos:

a) Existe a possibilidade de execução de obras de melhorias na Rua das Constelações, na Chácara das Rosas, principalmente com relação a implantação de placas de denominação do local, melhorias na sinalização viária, na iluminação pública, tapa buracos, entre outros?

Com relação à iluminação, foi solicitada à empresa para que realize os reparos; também foi solicitada a inclusão do local, no Cronograma da Equipe de Tapa Buracos; Departamento de Trânsito será informado para que providencie suas demandas.

b) Se positivo, qual a previsão pra que isso ocorra? Se negativo, justificar.

As solicitações já foram efetuadas, o prazo de cada serviço varia, devendo levar até 30 dias.

Atenciosamente,

Assis, 30 de agosto de 2023.

PREFEITO MUNICIPAL

Assinado digitalmente por
JOSE APARECIDO
FERNANDES
004.959.018-90
Data: 30/08/2023 16:24



Pag. 1/1

TRAMITAÇÃO Nº 294013 - REQ 258/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código 8817-E877-1798-AA6A



Resposta do Poder Executivo ao Requerimento 246/2023



Prefeitura Municipal de Assis Estado de São Paulo

PROCESSO LEGISLATIVO

REQUERIMENTO Nº 246/2023 - Vinicius Simili - Requer informações relacionadas à contagem dos tempos congelados para o funcionalismo público durante a pandemia de Covid-19.

TRAMITAÇÃO

Data da Ação	30/08/2023
Unidade de Origem	Poder Executivo - Gabinete
Unidade de Destino	Poder Legislativo - Secretaria
Status	Proposição respondida pelo Executivo

TEXTO DA AÇÃO

Em atenção ao Requerimento mencionado, após consulta à Secretaria Municipal de Governo e Administração (SMGA), informamos:

a) O Município de Assis já fez a incorporação do tempo de serviço dos servidores, considerando a decisão do TCE? Caso negativo, justificar.

A contagem do tempo de trabalho referente ao período de pandemia (COVID 19), somente obteve êxito os servidores lotados na área da Saúde, das quais efetivamente, ficaram na linha de frente ao combate.

A LC 191/22, ficou expressamente a possibilidade de contagem dos referidos profissionais, sem pagamento do saldo atrasado.

Assim, estaremos analisando os demais casos, bem como a orientação do TCE, quanto a todos os servidores municipais de Assis/SP.

b) Caso a incorporação do referido tempo ainda não tenha acontecido, quando o município fará, uma vez que podem existir servidores que terão direito aos quinquênio, sexta-parte, licença prêmio e demais adicionais?

Prejudicada. Verificar item "(a)".

Atenciosamente,

Assis, 30 de agosto de 2023.

PREFEITO MUNICIPAL

Assinado digitalmente por
JOSE APARECIDO
FERNANDES
004.959.018-90
Data: 30/08/2023 16:33



Pag. 1/1

TRAMITAÇÃO Nº 294016 - REQ 246/2023 - Esta é uma cópia do original assinado digitalmente por PREFEITO MUNICIPAL. Para validar o documento, leia o código QR ou acesse https://sapl.assis.sp.gov.br/conferir_assinatura e informe o código 5480-D401-ACFD-6381



SECR. MUN. DA SAÚDE

Atos Administrativos

Outros Atos

DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA MUNICIPAL DE ASSIS

Despacho do Coordenador da VISA de Assis, de 30/08/2023. Defere o processo de Comunicação de Início de Fabricação de Produtos Dispensados de Registro abaixo relacionados, por estar em condições de funcionamento e comercialização, de acordo com a Resolução 23/00, 27/2010 e RDC 240/2018 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Comunicado de Início de Fabricação de Produtos Dispensados de Registro: Empresa Detentora/Fabricante do Produto(s) Marca(s). EMZ Laboratório Nutricional Ltda, CNPJ: 41.486.715/0001-83, Rua Emílio de Menezes n.º 550, Vila Xavier, Município: Assis-SP - CEP 19802-100 - Processo: 412/2023.

Produto 01 Categoria: 4300041 - Suplementos Alimentares Nome do Produto: Polivitamínico A-Z em cápsulas. Tipo de Embalagem: Plástica, metálica, celulósica, vidro. Marca: Pokazideia.

Produto 02 Categoria: 4300041 - Suplementos Alimentares Nome do Produto: Testo Pokaz em cápsulas. Tipo de Embalagem: Plástica, metálica, celulósica, vidro. Marca: Pokazideia.

Produto 03 Categoria: 4300041 - Suplementos Alimentares Nome do Produto: Recovery Pos Treino em cápsulas. Tipo de Embalagem: Plástica, metálica, celulósica, vidro. Marca: Pokazideia.

Produto 04 Categoria: 4300041 - Suplementos Alimentares Nome do Produto: Pre Treino Pokaz em cápsulas. Tipo de Embalagem: Plástica, metálica, celulósica, vidro. Marca: Pokazideia.

Produto 05 Categoria: 4300041 - Suplementos Alimentares Nome do Produto: Creatina em pó. Tipo de Embalagem: Plástica, metálica, celulósica, vidro. Marca: Pokazideia.



SECR. MUN. MEIO AMBIENTE

Outros Atos

Diversos

PORTARIA 003/2023

Estabelece os procedimentos para a distribuição de rações arrecadadas pela Secretaria Municipal de Agricultura e Meio Ambiente aos protetores de animais.

ANA PAULA MARQUES RODRIGUES, Secretária Municipal de Agricultura e Meio Ambiente, no uso de suas atribuições legais,

Considerando o artigo 12º inciso IV da Lei Nº 6.370/2017, que designa a competência para coordenar, integrando esforços, os recursos financeiros, materiais e humanos colocados à sua disposição, garantindo aos seus órgãos o apoio necessário à realização de suas atribuições; para a Secretaria Municipal de Agricultura e Meio Ambiente.

RESOLVE:

Art. 1º - Ficam regulamentados os critérios para a distribuição de rações arrecadadas pela Secretaria Municipal de Agricultura e Meio Ambiente, no âmbito do Município de Assis.

Art. 2º - A redistribuição das doações de ração animal será feita da seguinte forma:

- 60% (sessenta por cento) da quantidade total das doações serão destinadas aos cuidadores de animais voluntários devidamente cadastrados junto à Prefeitura Municipal, conforme consta no Registro Geral de Animais (RGA) instituído pela Lei 7.077/2022, e aos cidadãos incluídos no CadÚnico, assistidos pela Assistência Social, que se encontrem em situação de vulnerabilidade social e possuam animais.
- 40% (quarenta por cento) da quantidade total das doações serão destinadas às Organizações Não Governamentais (ONGs) de proteção e assistência aos animais, devidamente cadastrados junto à Prefeitura Municipal.

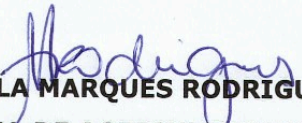


§ 1º - Os cuidadores e ONGs deverão preencher uma guia declarando que receberam as doações de ração, contendo data, nome do responsável por retirar a doação, CPF e a quantidade de ração retirada no ato.

Art. 3º - A Secretaria Municipal de Meio Ambiente será a responsável por coordenar a logística de redistribuição das doações de ração.

Art. 4º - Esta Portaria entra em vigor da data de sua publicação.

Assis, 29 de agosto de 2023.


ANA PAULA MARQUES RODRIGUES
SECRETÁRIA MUNICIPAL DE AGRICULTURA E MEIO AMBIENTE

