



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0834/2020

Rio de Janeiro, 19 de novembro de 2020.

Processo nº 5076894-59.2020.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]
[REDACTED] neste ato representada por [REDACTED]
[REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 15ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento Estiripentol 250mg (Diacomit®).

I--RELATÓRIO

1. Para elaboração do presente Parecer Técnico foram considerados os documentos médicos mais recentes acostados ao Processo.

2. De acordo com os documentos médicos do Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (Evento 1_LAUDO10_Página 1 e Evento 7_RECEIT2_Página 1) emitidos em 25 de setembro de 2020 e 12 de novembro de 2020 pela médica [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]) a Autora é acompanhada pelo ambulatório de epilepsia do referido Instituto com diagnóstico de epilepsia refratária – sem controle, com crises do tipo generalizada frequentes e mioclônica diariamente. No momento, ainda sem controle, apresenta cerca de 10 crises por semana. A Autora também apresenta diagnóstico de síndrome de Dravet com mutação nos genes SCN1A e SCN2A. Foi participada que a Requerente apresenta neurológico com comprometimento cognitivo de linguagem e motora e história de *status epilepticus*. Está em uso de:

- Levetiracetam (Keppra®) 750mg – 02 comprimidos ao dia;
- Levetiracetam (Keppra®) 250mg – 02 comprimidos ao dia;
- Canabidiol (Revivid®) 60mg/mL -- 2,5mg/kg
- Clonazepam 2mg (Rivotril®) -- 02 comprimidos ao dia;

3. Em 2011, a Autora recebeu implante de dispositivo de estimulação do nervo vago (VNS). De acordo com a médica assistente, já fez uso de Fenobarbital, Topiramato, Ácido Valpróico, Carbamazepina (Tegretol®), Fenitoína (Hidantal®), Vigabatrina (Sabril®), Gabapentina e Lamotrigina (Lamitor®), porém sem sucesso. Também fez dieta cetogênica. Apresenta indicação para iniciar o tratamento com Estiripentol que tem espectro de ação diferente dos anticonvulsivantes que a Autora já fez uso ou que utiliza atualmente. Foi reforçada a importância do uso do medicamento pleiteado no plano terapêutico da Autora na tentativa do controle de crises a fim de prover qualidade de vida, bem como a prevenção de risco de morte súbita. Foi prescrito

- Estiripentol 250mg – 06 comprimidos 12/12 horas.

Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): G40.4 – Outras epilepsias e síndromes epiléticas generalizadas.

Carne



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.
5. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
6. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
7. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência farmacêutica.
8. A Resolução SMS nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.
9. O produto Estiripentol 250mg (Diacomit®) está sujeito a controle especial, de acordo com a Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, atualizada pela RDC ANVISA nº 404, de 21 de julho de 2020. Portanto, a dispensação deste está condicionada a apresentação de receituário adequado.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **epilepsia** é uma doença que se caracteriza por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais destas crises. Uma crise epilética é a ocorrência transitória de sinais ou sintomas clínicos secundários a uma atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética. Estima-se que a prevalência



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5% a 1,0% da população. A prevalência da epilepsia difere com as diferentes idades, gêneros, grupos étnicos e fatores socioeconômicos. Nos países desenvolvidos, a prevalência da epilepsia aumenta proporcionalmente com o aumento da idade, enquanto nos países em desenvolvimento geralmente atinge picos na adolescência e idade adulta. A nova classificação das crises epiléticas manteve a separação entre crises epiléticas de manifestações clínicas iniciais focais ou generalizadas¹.

2. O *status epilepticus* é uma emergência médica e classicamente definida como repetidas crises epiléticas ou uma crise epilética prolongada capaz de provocar uma condição duradoura e invariável. Para a prática diária, muitos autores adotam a chamada definição operacional utilizando o critério tempo e o estado de consciência. Nesta condição, a definição para *status epilepticus* é uma crise epilética com duração maior ou igual a 30 minutos ou repetidas crises de duração menor, porém sem recuperação da consciência entre as crises².

3. A **síndrome de Dravet** é uma encefalopatia progressiva rara que se caracteriza por uma epilepsia grave e resistente ao tratamento. A idade de aparecimento da doença situa-se entre os 4 e os 12 meses de vida, caracterizando-se por convulsões clônicas ou tônico-clônicas generalizadas ou unilaterais de duração prolongada tanto em contexto febril como em ausência de febre. Em idades mais avançadas é frequente o aparecimento de outro tipo de crises (como mioclonias, ausências atípicas e parciais complexas), o déficit cognitivo torna-se mais evidente e aparecem outros sinais neurológicos (como ataxia) e alterações graves do comportamento. É uma doença de origem genética e aproximadamente 80% dos pacientes afetados apresenta uma mutação no gene SCN1A, o qual tem como função codificar uma proteína constituinte de um canal responsável pelo transporte de sódio através das membranas celulares. As opções terapêuticas atuais são limitadas e pouco eficazes, mas existem em vários países diversos projetos de investigação em curso com vista a obter a cura ou melhores tratamentos para a síndrome de Dravet³.

DO PLEITO

1. De acordo com a *Biocodex*, fabricante do produto, o **Estiripentol 250mg (Diacomit®)** está indicado para o tratamento de convulsões associadas à síndrome de Dravet em pacientes com 2 anos de idade ou mais em uso de Clobazam. Não há dados clínicos que apoiem o uso de **Estiripentol 250mg (Diacomit®)** como monoterapia na síndrome de Dravet⁴.

III – CONCLUSÃO

1. Narram os documentos médicos que a Autora apresenta diagnósticos de **epilepsia refratária – sem controle e síndrome de Dravet com mutação nos genes SCN1A e SCN2A**. Atualmente, está em uso de: **Levetiracetam (Keppra®) 750mg**, **Levetiracetam (Keppra®) 250mg**, **Canabidiol (Revivid®) 60mg/mL** e **Clonazepam 2mg (Rivotril®)**. Em 2011, a Autora recebeu implante de dispositivo de estimulação do nervo vago (VNS). De acordo com a médica assistente, já

¹ BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria Conjunta SCTIE/SAS/MS no 17, de 21 de junho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2020.

² GARZON, E. Estado de mal epilético. *J. epilepsy clin. neurophysiol.*, Porto Alegre, v. 14, supl. 2, p. 7-11, Nov. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-26492008000600002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 16 nov. 2020.

³ DRAVET PORTUGAL. O que é o síndrome de Dravet?. Disponível em: <<https://dravet.pt/sindrome-dravet/>>. Acesso em: 16 nov. 2020.

⁴ DIACOMIT® (STIRIPENTOL). About Diacomit®. Indication. Disponível em: <<https://www.diacomit.com/efficacy/>>. Acesso em: 16 nov. 2020.

Law



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

fez uso de Fenobarbital, Topiramato, Ácido Valpróico, Carbamazepina (Tegretol[®]), Fenitoína (Hidantal[®]), Vigabatrina (Sabril[®]), Gabapentina e Lamotrigina (Lamitor[®]), porém sem sucesso. Atualmente apresenta solicitação médica para uso de Estiripentol 250mg – 06 comprimidos 12/12 horas.

2. A síndrome de Dravet é uma síndrome epiléptica fármaco resistente, com poucas opções terapêuticas disponíveis satisfatórias, sendo ainda a melhor opção a associação Ácido Valpróico e benzodiazepínico. Alguns fármacos antiepilépticos, como Carbamazepina, Lamotrigina e Vigabatrina, são evitadas pelo risco de aumento de crises; outras, como Levetiracetam, brometos e dieta cetogênica, são utilizadas com opções terapêuticas adjuvantes⁵.

3. Em 2007, quatro novos fármacos antiepilépticos foram aprovados pelo FDA (*Food and Drug Administration*). São elas o Acetato de Eslicarbazepina, a Lacosamida, a Rufinamida e o Estiripentol. Destes, dois aparecem como medicamentos órfãos, desenvolvidas especificamente para o tratamento de síndrome-específica, sendo no caso o Estiripentol para síndrome de Dravet e a Rufinamida, para Síndrome de Lennox-Gastaut. O Estiripentol foi registrado na Europa como medicamento órfão, para o uso nas crises tônico-clônicas generalizadas dos pacientes com síndrome de Dravet, em terapia de adição ao Ácido Valpróico e Clobazam⁵.

4. Neste ponto, cabe elucidar que medicamentos órfãos são produtos médicos destinados à prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças muito graves ou que constituem um risco para a vida e que são raras. Em condições normais de mercado, possuem pouco desenvolvimento e comercialização por serem produtos dirigidos para um pequeno número de doentes afetados por doenças muito raras⁶.

5. O uso do Estiripentol foi avaliado em dois estudos randomizados placebo-controlados independentes, conduzidos na Itália e França, com 23 pacientes e 41 pacientes, respectivamente, e eficácia de 67% e 71%. Na meta-análise desses dois estudos, foi encontrada um odds ratio de 42 dos respondedores ao Estiripentol em relação ao placebo. A longo prazo, foi observada manutenção de sua eficácia, associada ao Ácido Valpróico e benzodiazepínico, principalmente em crianças abaixo de 2 anos de idade e com correlação negativa com a cognição⁵.

6. De acordo com o resumo das características do medicamento⁷ elaboradas pela EMEA (*European Medicines Agency*) Estiripentol está indicado para utilização concomitante com Clobazam e Valproato como tratamento adjuvante de convulsões refratárias tônico-clônicas generalizadas, em doentes com epilepsia mioclônica grave da infância (síndrome de Dravet), cujas convulsões não são adequadamente controladas com Clobazam e Valproato.

7. Isto posto, e tendo em vista o recomendado pelo fabricante do medicamento⁴ – que determina o uso de Estiripentol em concomitância com o Clobazam, ressalta-se que não foi descrito o uso concomitante do medicamento pleiteado com Clobazam ou Valproato (Evento 1_LAUDO10_Página 1).

8. Acrescenta-se que em relação aos pacientes com ≥ 18 anos de idade, caso no qual se aplica à Autora, não foram recolhidos dados a longo prazo num número suficiente de adultos que

⁵ THOME-SOUZA, S; VALENTE, K. D. R.. Droga órfã: surgimento de um novo conceito. J. epilepsy clin. neurophysiol., Porto Alegre, v. 17, n. 4, p. 144-147. 2011. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-26492011000400006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 16 nov. 2020.

⁶ EURORDIS – RARE DISEASES EUROPE. A Voz das Pessoas com Doenças Raras na Europa. Os “Medicamentos Órfãos”. Disponível em: <<https://www.eurordis.org/pt-pt/medicamentos-orfaos>>. Acesso em: 16 nov. 2020.

⁷ RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. Stiripentol (Diacomit[®]). Disponível em:

<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/diacomit-epar-product-information_pt.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2020.

Lawe



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

permita confirmar o efeito de manutenção nesta população. O tratamento deve ser continuado enquanto se observar eficácia⁷.

9. Para o tratamento da epilepsia o Ministério da Saúde publicou a Portaria Conjunta nº 17, de 21 de junho de 2018, que dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia⁶ e, por conseguinte a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) disponibiliza também por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadrem nos critérios do referido Protocolo, bem como nos das Portarias de Consolidação nº 2/GM/MS e nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que definem as regras de execução e financiamento do aludido Componente, os seguintes medicamentos: Gabapentina 300mg e 400mg (cápsula), Vigabatrina 500mg (comprimido), Lamotrigina 100mg (comprimido), Topiramato 25mg, 50mg e 100mg (comprimido) e Levetiracetam 100mg/mL (solução oral).

10. Em consulta ao Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica – HÓRUS, do Ministério da Saúde, verificou-se que a Autora está cadastrada no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), para a retirada dos medicamentos Levetiracetam (Keppra[®]) 750mg e Levetiracetam (Keppra[®]) 250mg.

11. A síndrome de Dravet é uma doença rara e, nesse sentido, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 199 de 30 de janeiro de 2014 que instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprovando as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e instituiu incentivos financeiros de custeio. Ficou estabelecido que a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras⁸ tem como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos. Contudo, a síndrome de Dravet não é mencionada.

12. Destaca-se que o medicamento pleiteado Estiripentol 250mg (Diacomit[®]), atualmente, não apresenta registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, conforme análise no seu banco de dados referente a registro de produtos⁹.

13. Ressalta-se que o registro de medicamentos é um dos meios estabelecidos pela Política Nacional de Medicamentos pelo qual a autoridade sanitária avalia a relevância terapêutica do medicamento, analisa sua segurança e qualidade. Medicamentos ainda sem registro não possuem diretrizes nacionais que orientem seu uso¹⁰.

14. Considerando que o pleito Estiripentol 250mg (Diacomit[®]) trata-se de medicamento importado, informa-se que a importação de bens e produtos, incluindo os não registrados no Brasil, é autorizada por meio da RDC nº 81, de 05 de novembro de 2008¹¹. Contudo, a autorização e entrega ao consumo se restringe aos produtos sob vigilância sanitária, que atendam às exigências sanitárias dispostas na referida portaria e legislação sanitária pertinente. Sendo assim, cabe esclarecer

⁸ BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 16 nov. 2020.

⁹ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos -- Medicamentos. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em: 16 nov. 2020.

¹⁰MASTROIANNI, P.C.; LUCCHETTA, R.C. Regulamentação Sanitária de Medicamentos. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 32, n. 1, p. 127-132, 2011. Disponível em: <http://serv-bib.fefar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1325/1060>. Acesso em: 16 nov. 2020.

¹¹ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 81, de 05 de novembro de 2008. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Bens e Produtos Importados para fins de Vigilância Sanitária. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_81_2008_COM.P.pdf/096e030a-4cdb-4675-b930-72c41368a5bb>. Acesso em: 16 nov. 2020.

Jawel



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

que a aquisição de bens e produtos importados sem registro na ANVISA passa por um processo complexo que exige um determinado tempo, devido aos trâmites legais e sanitários exigidos.

15. No que concerne ao valor de medicamentos, no Brasil considerando as regras atualmente vigentes, antes que um medicamento possa ser comercializado no país é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), que é divulgado no site da ANVISA. A metodologia de precificação adotada pela CMED busca garantir que os preços máximos de entrada de medicamentos novos no país não sejam superiores ao menor preço encontrado numa cesta de nove países e que também não acarretem custo de tratamento mais alto, em comparação às alternativas terapêuticas já existentes para a mesma enfermidade, a não ser que seja comprovada sua superioridade em comparação a elas.¹²

16. De acordo com publicação da CMED¹³, para as aquisições públicas de medicamentos, existem em vigor dois tetos máximos de preços: o Preço Fábrica (PF) e o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), onde o PF é o teto de preço pelo qual um laboratório ou distribuidor pode comercializar um medicamento no mercado brasileiro e o PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o PF. O PF deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011. Já o PMVG é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemprar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013¹⁶.

17. No entanto, considerando que o pleito **Estiripentol 250mg (Diacomit®)** não corresponde a medicamento registrado na ANVISA, logo, não teve preço estabelecido pela CMED.

É o parecer.

A 15ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

GABRIELA CARRARA
Farmacêutica
CRF-RJ 21047

VANESSA DA SILVA GOMES
Farmacêutica
CRF- RJ 11538
Mat.4.918.044-1

MARCELA MACHADO DURAO
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

¹² BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/cmcd/apresentacao>>. Acesso em: 16 nov. 2020.

¹³ BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5932738/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_07_v1.pdf/041d92e5-c6f8-458f-b176-a2f9ea9a3ac2>. Acesso em: 16 nov. 2020.