



NOTA TÉCNICA NÚMERO 426

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Emilio de Medeiros Viana

15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0015102-71.2010.8.06.0001

Data do Parecer: 12/07/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas -----	2-3
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	3-4
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	4
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	4-5
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	5
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	5-6
8. Custo do tratamento -----	6-7
9. Conclusões -----	7-11
10. Referências -----	11-13



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se da solicitação do fornecimento da medicação clobasam para o paciente B.V.V. com diagnóstico de Síndrome genética não caracterizada, com grave comprometimento das funções cognitivas e crises epiléticas (CID G 40.4 e F84).

2) Considerações teóricas

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 dessa crise. Está associada a uma maior mortalidade (risco de acidentes e traumas, crises prolongadas e morte súbita), a um risco aumentado de comorbidades psiquiátricas (principalmente depressão e ansiedade) e também a inúmeros problemas psicossociais como perda da carteira de habilitação, desemprego, efeitos adversos dos fármacos, disfunção sexual, e estigma social. Uma crise epilética é definida como a ocorrência transitória de sinais e sintomas clínicos secundários a uma a uma atividade neuronal excessiva ou sincrônica. Podem ser causadas por lesões estruturais, alterações genéticas, erros inatos do metabolismo, doenças neurocutâneas (esclerose tuberosa, Sturge Weber), doenças cromossômicas, (Algehan, cromossomo 20 em anel síndrome 4P), doenças mitocondriais, infecciosas, autoimunes, metabólicas além de condições adquiridas ao longo da vida (AVC, trauma, etilismo, tumores). A etiologia da epilepsia de algumas pessoas pode não ter a causa definida devido limitações nos métodos de investigação. Na maioria dos casos o diagnóstico pode ser feito clinicamente pela história e exame físico. O eletroencefalograma (EEG) é o principal e seu papel principal é fornecer um diagnóstico acurado. Ele é capaz de estando alterado identificar o tipo da atividade epileptiforme e orientar na classificação da síndrome



epiléptica e na escolha do melhor fármaco a ser usado. Exames de imagem com Ressonância magnética e tomografia computadorizada podem ser úteis para avaliar lesões estruturais do cérebro. O objetivo do tratamento da epilepsia é oferecer uma melhor qualidade de vida ao paciente com um controle adequado das crises (se possível remissão total das crises) e um mínimo de efeitos adversos das medicações antiepilépticas que são a base do tratamento para os pacientes.

3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

O clobazam (CLB) é uma 1,4-benzodiazepina que foi introduzida em 1975 como droga ansiolítica e pouco depois foi descoberto que também possui fortes propriedades antiepilépticas. Distingue-se de outros benzodiazepínicos clássicos, pois seus átomos de nitrogênio são colocados na 1ª e 5ª posições no anel B. Seu mecanismo de ação é semelhante a outros benzodiazepínicos, no entanto, acredita-se que o CLB seja um agonista parcial e não agonista de receptores completos não seletivos, que são os benzodiazepínicos. Além disso, o CLB tem menor afinidade pelas subunidades GABA_A e maior seletividade para subunidades α_2 sobre subunidades α_1 , que as 1,4-benzodiazepinas e acredita-se que essas propriedades conferem ao CLB menos efeitos sedativos do que outras benzodiazepinas. O tratamento padrão para epilepsia envolve o uso de um único medicamento antiepiléptico na dose minimamente eficaz, até a dose máxima tolerada. No entanto, os numerosos tipos de crises que um paciente pode experimentar tornam ineficazes os tratamentos com um agente, sendo frequentemente necessária terapia combinada. As convulsões revolucionárias são frequentemente experimentadas pelos pacientes; portanto, ajustes contínuos precisam ser feitos em seus regimes de medicamentos ao longo da vida, tanto em termos de dosagem quanto de número de agentes utilizados. Devido aos seus efeitos menos sedativos e sua eficácia muito semelhante em comparação com outros agentes, o CLB é frequentemente selecionado como um agente complementar quando a politerapia é necessária, principalmente no caso de epilepsia intratável. Vários estudos demonstraram que o CLB é um medicamento



antiepilético adjuvante eficaz para alguns tipos específicos de epilepsia, principalmente a síndrome de Lennox-Gastaut (LGS). Isso inclui estudos retrospectivos e, mais importante ainda, estudos randomizados, duplo-cegos.

4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	TRILEPTAL®	FRISIUM®	AMPLICTIL®
Princípio ativo	oxcarbazepina	clobazam	cloridrato de clorpromazina
Registro ANVISA	100680046	183260324	183260385
Vencimento do registro	08/2029*	10/2029#	08/2026&
Possui Genérico ou Similar	Ambos	Similar	Ambos
Laboratório	Novartis Biociências S.A	Sanofi Medley Farmacêutica LTDA.	Sanofi Medley Farmacêutica LTDA.
Indicação conforme bula	- Crises parciais (convulsões simples e secundariamente generalizadas) e generalizadas tônico-clônicas.	- Ansiolítico e sedativo nos casos de epilepsia, não adequadamente controlados com o uso de anticonvulsivantes clássicos.	- Quadros psiquiátricos agudos, ou controle de psicoses de longa evolução - Ansiedade e agitação

*<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/250000084659032/?nomeProduto=trileptal&monodroga=S&situacaoRegistro=V> (Acesso 18 Jun 2020)

#<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351190337201969/?nomeProduto=frisium&monodroga=S&situacaoRegistro=V> (Acesso 18 Jun 2020)

&<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351411962201950/?nomeProduto=AMPLICTIL&monodroga=S&situacaoRegistro=V> (Acesso 18 Jun 2020)

5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Não consta, até o momento da elaboração deste documento, demanda para analisar a incorporação da oxcarbazepina ao Sistema Único de Saúde (SUS) para a enfermidade que acomete a parte autora, conforme informações obtidas no site da CONITEC (última atualização: 18 de junho de 2020; http://conitec.gov.br/images/Reuniao_Conitec/2018/Ata_63Reuniao.pdf). Os medicamentos clobazam e cloridrato de clorpromazina estão incorporados ao SUS.



6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

No âmbito do SUS o tratamento da epilepsia está previsto no PCDT da Epilepsia atualizado em 2018 (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17, de 27 de junho de 2018, publicada em 27/06/2018). Contudo, o uso da oxcarbazepina para tratamento da epilepsia não está indicado no PCDT, conforme trecho a seguir:

“Este medicamento não está indicado neste Protocolo, visto não possuir vantagens terapêuticas em relação aos demais agentes constantes no elenco de medicamentos disponíveis. O único estudo com evidência classe I no tratamento de crises focais em crianças, o fármaco foi comparado à fenitoína. A literatura carece de estudos comparativos entre a oxcarbazepina e a carbamazepina, que é considerada fármaco de primeira escolha para tratamento desse nicho de pacientes.” (BRASIL, 2008, p. 14)

Os medicamentos contemplados no PCDT, a saber: ácido valproico/valproato de sódio, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, primidona, lamotrigina, levetiracetam, topiramato e vigabatrina.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Oxcarbazepina não integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020 e não faz parte de nenhum programa de medicamentos da Assistência Farmacêutica no SUS estruturado pelo Ministério da Saúde. No Ceará, a oxcarbazepina (300 mg e 60 mg/ml) integra o elenco de medicamentos da Assistência Farmacêutica no âmbito da Atenção Secundária, pactuados na Comissão Intergestores Bipartite - CIB (Resolução N° 130/2019 – CIB/CE, exercício 2020). O SUS disponibiliza as seguintes opções terapêuticas para o tratamento da epilepsia, conforme tabela abaixo.



Medicamento	Forma farmacêutica	Concentração	Componente de financiamento da Assistência Farmacêutica
Ácido valproico (valproato de sódio)	Comprimido ou cápsulas / solução e xarope	250 mg e 500 mg	Básico
Carbamazepina	Comprimido / Suspensão oral	200 mg e 400 mg / 20 mg/mL	Básico
Clobazam	Comprimido	10 mg e 20 mg	Especializado
Clonazepan	Solução oral	2,5 mg/mL	Básico
Cloridrato de clorpromazina	Comprimido / Solução oral	25 mg e 100 mg / 40 mg/mL	Básico
Etossuximida	Xarope	50 mg/mL	Especializado
Fenitoína	Comprimido / Suspensão oral	100 mg / 20 mg/mL	Básico
Fenobarbital	Comprimido / Solução oral	100 mg / 40 mg/mL	Básico
Gabapentina	Cápsula	300 mg e 400 mg	Especializado
Lamotrigina	Comprimido	25 mg, 50 mg e 100 mg	Especializado
Levetiracetam	Comprimido / Solução oral	250 mg e 750 mg / 100 mg/mL	Especializado
Primidona	Comprimido	100 mg e 250 mg	Especializado
Topiramato	Comprimido	25 mg, 50 mg e 100 mg	Especializado
Vigabatrina	Comprimido	500 mg	Especializado

Fonte: RENAME 2020

8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 18/06/2020.

MEDICAMENTOS	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	ICMS 0%				
	PF	PMC	PMVG [#]		



OXCARBAZEPINA					
TRILEPTAL 600 MG COMP REV 60 CP	203,44	281,24	162,57	243,86	2.926,32
CLOBAZAM					
FRISIUM 10 MG COMP 20 CP ** CAP **	10,33	14,28	8,25	24,75	297,00
CLORPROMAZINA					
AMPLICTIL 40 MG/ML SOL ORAL CGT 20 ML	5,29	7,31	4,23	16,92	203,04
			TOTAL:	285,53	3.426,36

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

**Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.*

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF (1-CAP)]. Comunicado nº 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.*

§ O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG, baseado na prescrição médica da parte autora.

9) Conclusões

Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

a) O fármaco pretendido (FRISIUM) é registrado na ANVISA para a moléstia de que padece o autor? É dispensado voluntariamente pelo SUS? Em caso negativo, houve rejeição expressa de incorporação? Por qual razão?

(i) Sim, é registrado. (ii) SUS disponibiliza o medicamento com princípio ativo clobazam por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, conforme critérios estabelecidos no PCDT da Epilepsia (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17, de 27 de junho de 2018, publicada em 27/06/2018). Entretanto, salienta-se que as aquisições de medicamentos, sob qualquer modalidade de compra no âmbito do SUS, não ocorrem pelo nome de marca/fantasia. De acordo com a Lei nº 9.787/1999, é obrigatória a utilização da Denominação Comum Brasileira (DCB; na sua falta, a Denominação Comum Internacional – DCI).



b) Há outros fármacos, como o mesmo princípio ativo, que são dispensados pelo SUS voluntariamente para a mesma moléstia? Qual(is)?

Atualmente, os medicamentos disponíveis registrados na ANVISA com o princípio ativo clobazam são FRISIUM® (medicamento de referência) ou URBANIL® (medicamento similar). A RDC ANVISA nº 53/2007 determina que, mediante apresentação de prescrição em conformidade com a Lei nº 9.787/1999 (prescrição dos medicamentos conforme DCB ou DCI), a dispensação no âmbito do SUS deverá observar a disponibilidade destes medicamentos no serviço farmacêutico das Unidades de Saúde.

c) Há relatos de ineficácia/imprestabilidade/reações adversas do genérico Clobazam? Ele substitui adequadamente o FRISIUM? Há perda de qualidade/eficácia no tratamento?

(i) Até o momento da elaboração deste documento, não consta registro vigente na ANVISA de medicamento genérico do FRISIUM®. (ii) Conforme os autos, o medicamento dispensado para a parte autora foi URBANIL® 10mg. Considerando, portanto, tal substituição, ressalta-se que este é o único SIMILAR disponível. De acordo com a definição legal, medicamento SIMILAR é aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento referência registrado na ANVISA, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (RDC ANVISA nº 16/2007). Desde 2003, com a publicação da Resolução RDC 134/2003 e Resolução RDC 133/2003, os medicamentos similares devem apresentar os testes de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica para obtenção do registro visando comprovar que o medicamento similar possui a mesma qualidade, eficácia e segurança do respectivo medicamento de referência. Em 2014, a RDC nº 58/2014 determinou a disponibilização, no sítio eletrônico da ANVISA, da relação dos medicamentos SIMILARES INTERCAMBIÁVEIS. A intercambialidade é a substituição adequada dos medicamentos prescritos, processo regulamentado pelas



RDC ANVISA nº 16/2007 e 58/2014. Intercambialidade indica a possibilidade de substituição de um medicamento referência prescrito pelo profissional da saúde por outro equivalente (medicamento genérico ou similar intercambiável). Até o momento da elaboração deste documento, o medicamento clobazam (URBANIL®) não consta nesta lista como medicamento SIMILAR INTERCAMBIÁVEL (lista atualizada até 11/mai/2020). Por outro lado, a ANVISA alerta que medicamentos similares ausentes da referida lista podem ainda estar sob avaliação quanto aos critérios de intercambialidade, não significando, portanto, indícios de irregularidade ou baixa qualidade. (iii) Acerca de relatos de ineficácia/imprestabilidade/reações adversas, há relato em bula do medicamento clobazam, incluindo FRISIUM®, da possibilidade de diminuição na eficácia devido ao desenvolvimento de tolerância.

d) Há outros genéricos do Frisium? Quais? Há relatos de ineficácia e/ou de contra-indicação do uso do(s) genérico(s) em casos como o do autor?

Conforme mencionado anteriormente, até o momento da elaboração deste documento, não consta registro vigente na ANVISA de medicamento genérico do FRISIUM®.

e) Há algum critério/classificação, como, por exemplo, a ECOG, de estado de saúde de portador da moléstia de que padece o autor? Se sim, qual seria a classificação da parte autora? Referida classificação impõe a outorga do medicamento almejado, em sua versão FRISIUM?

De acordo com relatório médico o paciente enquadra-se na Escala de Performance Status ECOG 4 que o classifica como completamente incapaz de realizar autocuidados básicos. É uma escala para determinar a habilidade dos pacientes de tolerar terapias especialmente quimioterapias e não há relação com a medicação solicitada.

f) O SUS fornece algum tratamento/opção terapêutica para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, qual(is)? Já foram todos utilizados pela parte autora? Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro



fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

(i) Sim, o SUS disponibiliza fármacos antiepilépticas com potencial semelhante de ação tais como: Ácido valproico (valproato de sódio), carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, gabapentina, lamotrigina, topiramato, levetiracetam. (ii) No caso em tela, não foram mencionados tratamentos anteriores, dificultando avaliar a substituição por fármacos com eficácia semelhante.

g) O fármaco prescrito somente é indispensável à vida digna prolonga a vida do paciente? Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Existem outras opções terapêuticas disponíveis no mercado e no SUS para moléstia que acomete o paciente, no entanto, de acordo com os relatórios médicos, o uso contínuo há vários anos dessa medicação tem se constituído como boa opção para controlar os sintomas que o mesmo sofre. Há relato também que a substituição por outros fármacos se mostraram ineficaz.

h) Existem outros fármacos que tenham a mesma eficiência e eficácia do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros fármacos mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenha registro na ANVISA?

O SUS disponibiliza fármacos antiepilépticas com potencial semelhante de ação tais como: Ácido valproico (valproato de sódio), carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, gabapentina, lamotrigina, topiramato, levetiracetam.

i) O Frisium é superior/mais eficaz do que o Clobazam? No presente caso, existe prova ou fato de que comprove a ineficácia do medicamento genérico?

O princípio ativo do FRISIUM® é o clobazam.

j) Qual seria o custo anual com o tratamento requerido pelo paciente? Atentando-se para a prescrição do médico da parte autora.

Ver tópico 8.



k) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentando pela parte autora, que o fármaco prescrito (Frisium) e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Tal medicamento é superior e mais eficaz que o seu genérico? É insubstituível pelo genérico?

Existem várias medicações ansiolíticas que poderiam ser substituídas pela medicação solicitada (FRISIUM®). Conforme mencionado anteriormente, até o momento da elaboração deste documento, não consta registro vigente na ANVISA de medicamento genérico do FRISIUM®. Considerando o que foi relatado pelos médicos que acompanham o paciente há vários anos e que até o momento da elaboração deste documento, o medicamento clobazam (URBANIL®) não consta nesta lista como medicamento SIMILAR INTERCAMBIÁVEL (lista atualizada até 11/mai/2020), podemos dizer que a manutenção da medicação de uso contínuo asseguraria uma segurança maior de controle de sintomas.

10) Referências

Bula do medicamento FRISIUM®. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351190337201969/?substancia=2204>. Acesso em 18 Jun 2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 - 27/06/2018. Disponível em:
http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia_2019.pdf. Acesso em 22 Jun 2020

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>. Acesso em 22 Jun 2020.



Ceará. Secretaria de Saúde. Resolução N° 130/2019 – CIB/CE. Disponível em: https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2019/04/resolucao_130_2019.pdf. Acesso em 23 Jun 2020

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/Preços máximos de medicamentos por princípio ativo.

Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5910567/LISTA_CONFORMIDADE_2020_06_v1.pdf/2a9c46cb-f1f0-4bf4-bc85-633d27cc584a. Acesso em 19 Jun 2020.

Brasil. Agência Nacional e Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/ CMED/preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5910567/LISTA_CONFORMIDADE_GO V_2020_06_v1.pdf/e9203699-a1b2-43f1-8987-6737b36a975e. Acesso em 19 Jun 2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N° 16, DE 2 DE MARÇO DE 2007. Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html. Acesso em 23 Jun 2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N° 58, DE 10 DE OUTUBRO DE 2014. Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0058_10_10_2014.pdf. Acesso em 22 Jun 2020.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Medicamentos Similares e seus respectivos medicamentos de referência, conforme RDC 58/2014. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352782/Lista+de+medicamentos+similares+intercambi%C3%A1veis/27d0f06c-5082-4a92-a667-08b4763a498f>. Acesso em 23 Jun 2020.

Y Ng, SD Collins - Clobazam. Neurotherapeutics, 2007 - Elsevier



M Pernea, AG Sutcliffe -Clobazam and its use in epilepsy. Pediatric reports, 2016

Mahmoud SH, Rans C. Systematic. Review of Clobazam Use in Patients With Status Epilepticus. *Epilepsia Open*. 2018 Sep; 3(3):323-330.

Gauthier AC, Mattson RH. Clobazam: a safe, efficacious, and newly rediscovered therapeutic for epilepsy. *CNS Neurosci Ther* 2015; 21:543–548