# Nota Técnica 352011

Data de conclusão: 22/05/2025 15:16:23

## Paciente

**Idade:** 2 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Esteio/RS

## Dados do Advogado do Autor

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** Juízo D do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

## Tecnologia 352011

**CID:** G40 - Epilepsia

**Diagnóstico:** epilepsia

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico

## Descrição da Tecnologia

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Não

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** estiripentol

**Via de administração:** vo

**Posologia:** estiripentol 500 mg (sachê). Diluir em 5 ml e dar 1 ml

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Não

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Não

## Outras Tecnologias Disponíveis

**Tecnologia:** estiripentol

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** para tratamento de epilepsia, há múltiplos fármacos disponíveis pelo SUS (por exemplo, a?cido valproico/valproato de so?dio, carbamazepina, clobazam, etossuximida, fenitoi?na, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, topiramato e vigabatrina), bem como cirurgia da epilepsia (1).

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

## Custo da Tecnologia

**Tecnologia:** estiripentol

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

**Tecnologia:** estiripentol

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** -

## Evidências e resultados esperados

**Tecnologia:** estiripentol

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O estiripentol é um medicamento antiepilético de amplo espectro com eficácia particular em SD (8). Ele atua como modulador alostérico positivo nos receptores GABA, inibe canais iônicos, como os canais de cálcio pós-sinápticos, pode alterar o metabolismo energético cerebral em neurônios e astrócitos ao inibir a lactato desidrogenase, além de atuar em interações farmacocinéticas com medicamentos antiepilépticos concomitantes, como o clobazam (CLB), ao inibir o citocromo P450 (CYP) (8).
Um dos principais ensaios clínicos sobre o uso de estiripentol para confirmar sua eficácia na Síndrome de Dravet ou em associação com clobazam e valproato foi realizados na França com 41 crianças entre 3 e 12 anos de idade com diagnóstico de SD em um estudo randomizado e controlado por placebo (9). Após um período basal de um mês, placebo (n=20) ou estiripentol (n=21) foi adicionado ao valproato e clobazam durante um período duplo-cego de dois meses. Os pacientes então receberam estiripentol de forma aberta. Os respondedores foram definidos como tendo mais de 50% de redução na frequência de convulsões clônicas (ou tônico-clônicas) durante o segundo mês do período duplo-cego em comparação com o basal. Após este período, 15 (71%) pacientes responderam ao estiripentol (incluindo nove livres de convulsões clônicas ou tônico-clônicas), enquanto houve apenas um (5%) no placebo (nenhum ficou livre de convulsões; estiripentol IC95% 52,1 a 90,7 vs placebo 0 a 14,6). A porcentagem de mudança em relação à linha de base foi maior no estiripentol (-69%) do que no placebo (+7%); P<0,0001. Os 21 pacientes no estiripentol tiveram efeitos adversos moderados (sonolência, perda de apetite) em comparação com oito no placebo, mas os efeitos colaterais desapareceram quando a dose do medicamento foi diminuída em 12 dos 21 casos.
Uma primeira revisão sistemática avaliou o uso de estiripentol e outras terapias para o controle de crises epilépticas na Síndrome de Dravet (10). A revisão inclui dois RCT avaliando o uso de STP (total de 64 crianças), sendo um dos estudos já descrito acima (9) e outro estudo foi descrito apenas como resumo (11). Nos dados agrupados, uma proporção significativamente maior de participantes teve redução de 50% ou mais na frequência de convulsões no grupo estiripentol em comparação com o grupo placebo (22/33 versus 2/31; RR 10,40, IC de 95% 2,64 a 40,87). Uma proporção significativamente maior de participantes ficou livre de convulsões no grupo estiripentol em comparação com o grupo placebo (12/33 versus 1/31; RR 7,93, IC de 95% 1,52 a 41,21). A qualidade da evidência foi classificada como baixa a moderada de acordo com os critérios GRADE, pois a maioria das informações é de estudos considerados com risco incerto de viés.
Já uma segunda revisão pesquisou especificamente sobre a eficácia e tolerabilidade do estiripentol como tratamento complementar para pessoas com epilepsia focal resistente a medicamentos, investigando como desfechos a redução de 50% ou mais na frequência de crises, ausência de crises, efeitos adversos, efeito da retirada do tratamento e mudanças na qualidade de vida (12). Foi incluído apenas um estudo com 32 crianças com diagnóstico de epilepsia focal que analisou a adição de estiripentol ao tratamento convencional com carbamazepina (13). Este estudo adotou um desenho enriquecido de respondedores e não encontrou nenhuma evidência clara de redução de 50% ou mais na frequência de crises (razão de risco (RR) 1,51; IC95% 0,81 a 2,82; evidência de baixa certeza) e nenhuma evidência de ausência de convulsões (RR 1,18; IC95% 0,31 a 4,43; evidência de baixa certeza) ao comparar estiripentol adicional com placebo. O estiripentol levou a um maior risco de efeitos adversos

(RR 2,65; IC95% 1,08 a 6,47; evidência de baixa certeza). A validade externa deste estudo foi limitada porque apenas os respondedores ao estiripentol (ou seja, participantes que experimentaram uma diminuição na frequência de crises de 50% ou mais durante uma fase de pré-randomização aberta em comparação com a linha de base) foram incluídos na fase randomizada, complementar, controlada por placebo e duplo-cega. Além disso, os efeitos de troca de tratamento e retirada provavelmente influenciaram os resultados relacionados à frequência de crises. Informações muito limitadas derivadas do único estudo incluído mostram que os efeitos adversos considerados como um todo podem ocorrer com mais frequência com estiripentol complementar comparado ao uso de placebo

O seu uso em crianças menores de 3 anos de idade foi validado  a partir de estudos observacionais. Dentre eles se destaca um estudo observacional retrospectivo que utilizou dados de quatro bancos de dados de coortes já existentes de pacientes independentes tratados com estiripentol na França desde 1991 (14). Os critérios para seleção dos pacientes analisados foram: síndrome de Dravet confirmada; início do estiripentol com menos de 2 anos de idade; exposição ao estiripentol por pelo menos 6 meses; dados brutos longitudinais disponíveis a partir do início do estiripentol e pacientes acompanhados na França. A eficácia do tratamento foi avaliada na mudança na frequência das crises tônico-clônicas em relação à linha de base e nas taxas de resposta ('50%-respondedores' para pelo menos 50% de redução de crises; '75%-respondedores' para pelo menos 75%; 'sem crises' para 100%). Foram analisados os dados de 131 pacientes. O estiripentol foi adicionado ao valproato e ao clobazam (93%) aos 13 meses a uma dose média de 50 mg/kg/dia. Com a terapia de curto prazo (<6 meses com estiripentol, mediana de 4 meses, idade média de 16 meses), a frequência de crises tônico-clônicas (TCS) com duração superior a 5 minutos diminuiu (P<0,01) e o status epilepticus (>30 minutos) desapareceu em 55% dos pacientes. Com a terapia de longo prazo (última visita com estiripentol <7 anos de idade, estiripentol mediana de 28 meses, idade média de 41 meses), a frequência de TCS de longa duração continuou a diminuir (P=0,03). As hospitalizações de emergência caíram de 91% para 43% e 12% com terapias de curto e longo prazo, respectivamente (P<0,001). Três pacientes morreram, todos por morte súbita inesperada em epilepsia. Três pacientes interromperam o estiripentol devido a eventos adversos; 55% relataram pelo menos um evento adverso, principalmente perda de apetite/peso (21%) e sonolência (11%).

Uma vez que o medicamento não está registrado na ANVISA, não há comercialização do mesmo no Brasil, não existindo uma base de preços oficial para consulta do seu preço. A parte autora não apresentou orçamento para aquisição do medicamento.

O Scottish Medicines Consortium (SMC) autorizou o uso de estiripentol em conjunto com clobazam e valproato como terapia adjuvante de crises tônico-clônicas generalizadas refratárias em pacientes com epilepsia mioclônica grave na infância (SMEI; síndrome de Dravet) cujas crises não são adequadamente controladas com clobazam e valproato. Os resultados da avaliação econômica indicaram que o estiripentol em adição ao clobazam e valproato resultou em uma razão de custo-efetividade incremental (ICER) de £ 14.261 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). O custo incremental associado à adição de estiripentol (£ 14.193) foi amplamente compensado por uma redução nos custos de monitoramento, associada a mais pacientes em estados de saúde menos graves (£ 11.126) (15).

O  Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) avaliou o uso do medicamento estiripentol para o tratamento de síndrome de Dravet na infância (16). Em seu relatório calculou que o custo-utilidade incremental  para adição de estiripentol comparado com valproato mais clobazam sozinhos, variou de $ 51.160,00 a $ 120.419,00 por QALY ganho, com uma estimativa mais provável de $ 104.491,00 por QALY ganho. Também foi ponderado neste relatório que a combinação da dose relativamente baixa de clobazam usada, mais uma

interação farmacocinética droga-droga que resultou em níveis elevados de norclobazam (metabólito ativo do medicamento clobazam) nos grupos estiripentol, mas não nos grupos placebo, pode ter superestimado o benefício do estiripentol. Por fim, a curta duração dos estudos limita as evidências sobre a eficácia e segurança a longo prazo, bem como sobre desfechos como qualidade de vida e uso de serviços de saúde, desta forma, o CADTH não recomenda seu uso.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** evidência moderada de possível redução de crises tônico-clônicas quando utilizado em em associação com clobazam e valproato.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não avaliada

## Conclusão

**Tecnologia:** estiripentol

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** O medicamento estiripentol parece reduzir o número de crises tônico-clônicas em crianças diagnosticadas com síndrome de Dravet, porém a evidência disponível ainda é limitada. Efeitos adversos como perda de apetite, perda de peso e sonolência também foram frequentemente observados nos pacientes que usaram o medicamento.
Compreende-se que a síndrome de Dravet é uma doença grave e que pode trazer consequências sérias para os pacientes afetados, porém não resta clara a superioridade do medicamento pleiteado frente às alternativas terapêuticas disponíveis no SUS. Além disso, com base em documentos anexos ao processo, não é possível afirmar a refratariedade às múltiplas alternativas medicamentosas disponíveis pelo sistema público de saúde, como o topiramato, por exemplo, ou que a parte autora já tenha utilizado por um período mínimo em doses otimizadas os tratamentos disponíveis. Também não foram descritos impedimentos ao tratamento com dieta cetogênica.
Cabe também salientar que se trata de medicamento que na?o esta? aprovado pela ANVISA, de maneira que seus potenciais riscos na?o foram avaliados pelo nosso o?rga?o regulador. Ainda, devido a sua ausência de registro somado ao fato de que parte autora não anexou orçamento aos autos, não é possível a avaliação do impacto orçamentário para sua aquisição.
Considerando o acima exposto nos colocamos à disposição para mais esclarecimentos em caso de novas informações juntadas ao processo.

**Há evidências científicas?** Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?** Não

**Referências bibliográficas:** 1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia [Internet]. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf
2. Dravet syndrome: Genetics, clinical features, and diagnosis - UpToDate [Internet]. Disponível em:https://www.uptodate.com/contents/dravet-syndrome-genetics-clinical-features-and-diagnosis?search=Dravet%20Syndrome&source=search_result&selectedTitle=2%7E29&usage_type=default&display_rank=2
3. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. N Engl J Med.

2015;373(11):1048–58.
4. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, Meskis MA, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. Epilepsia. julho de 2022;63(7):1761–77.
5. Delgado MR, Riela AR, Mills J, Pitt A, Browne R. Discontinuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy. Pediatrics. 1996;97(2):192–7.
6. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000;342(5):314–9.
7. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. Pharmacol Ther. 2017;175:133–50.
8. Wheless J, Weatherspoon S. Use of Stiripentol in Dravet Syndrome: A Guide for Clinicians. Pediatr Neurol. 1o de janeiro de 2025;162:76–86.
9. Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. Lancet Lond Engl. 11 de novembro de 2000;356(9242):1638–42.
10. Brigo F, Igwe SC. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 19 de outubro de 2015;(10):CD010483.
11. Guerrini R, Tonnelier S, d'Athis P, Rey E, Vincent J, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI): a placebo-controlled Italian trial. Epilepsia. 2002;43(Suppl 8):155.
12. Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL. Stiripentol add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 6 de setembro de 2022;9(9):CD009887.
13. Chiron C, Tonnelier S, Rey E, Brunet ML, Tran A, d'Athis P, et al. Stiripentol in childhood partial epilepsy: randomized placebo-controlled trial with enrichment and withdrawal design. J Child Neurol. junho de 2006;21(6):496–502.
14. Chiron C, Chemaly N, Chancharme L, Nabbout R. Initiating stiripentol before 2?years of age in patients with Dravet syndrome is safe and beneficial against status epilepticus. Dev Med Child Neurol. dezembro de 2023;65(12):1607–16.
15. Scottish Medicines Consortium [Internet]. [citado 12 de março de 2025]. stiripentol (Diacomit). Disponível em: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/stiripentol-diacomit-resubmission-52408/
16. Stiripentol (Diacomit): For Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy (Dravet Syndrome) [Internet] [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 [citado 12 de março de 2025]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349333/

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Segundo laudo médico, o paciente em tela começou a apresentar crises epilépticas graves aos três meses de idade, que teriam sido inicialmente controladas com o uso de levetiracetam, porém as crises seguiram. O paciente experiencia crises convulsivas frequentes, com ou sem febre, agravadas por um aumento de suscetibilidade em situações de hipertermia. É informado que o paciente faz uso de ácido valpróico e clobazam além de outros medicamentos, sem sucesso. Há também relato de sonolência excessiva como efeito adverso indesejado pelo uso dos fármacos antiepiléticos. O paciente realizou painel genético que

confirmou mutação no gene  gene SCN1A, caracterizando-a como síndrome de Dravet (Evento 1, ATESTMED7).
Nos documentos juntados aos autos também está presente uma tabela com detalhamento das crises epilépticas (Evento 1, INF11) nos quais destacamos que a primeira crise foi observada após vacina meningocócica, em 17/07/2024, e o paciente permaneceu 2 dias internado, utilizando diazepam como medicação de resgate. A maioria das crises ocorridas foram do tipo tônico-clônicas generalizadas e algumas crises de ausência. Neste documento também observamos que foi iniciado o uso de valproato em 22/11/2024 com dose inicial de 0,5ml duas vezes ao dia e que atualmente faz uso de 2,0 ml três vezes ao dia; o uso do clobazam se iniciou em 06/01/2025 com meio comprimido ao dia e o paciente chegou a usar o medicamento levetiracetam  entre julho e dezembro de 2024. Sobre as últimas crises, ocorridas em 06/01/2025 e 15/01/2025, não houve necessidade de internação e utilizou-se midazolam como medicamento de resgate.
A epilepsia caracteriza-se por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epilépticas (1). A síndrome de Dravet (SD), anteriormente chamada de epilepsia mioclônica grave da infância, refere-se a um tipo específico de epilepsia, cuja prevalência é de 3% dentro de todas as epilepsias diagnosticadas no primeiro ano de vida. Diferencia-se das demais majoritariamente devido ao diagnóstico genético, comprometimento neurológico marcante e epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso (2).
O objetivo do tratamento de pacientes com epilepsia é reduzir o número de crises epilépticas, evitar os efeitos adversos do tratamento e manter ou restaurar a qualidade de vida do paciente (1,3). Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde recomenda-se carbamazepina, fenitoi?na e a?cido valproico como primeira linha de tratamento (1). Aproximadamente metade dos pacientes não terão suas crises epilépticas controladas pelo primeiro fármaco utilizado (3). Se constatada ineficácia após período de avaliação de resposta ao tratamento de, pelo menos, três meses em dose máxima tolerada, sugere-se substituição gradual por outro medicamento de primeira linha. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinac?a?o de dois fa?rmacos antiepile?pticos. Destaca-se também a existência de tratamentos não-farmacológicos reservados a casos refratários a tratamentos farmacológicos, como a cirurgia da epilepsia e a estimulac?a?o do nervo vago (1,3).
O consenso internacional sobre o diagnóstico e tratamento da síndrome de Dravet estabelece que é aceitável tolerar crises convulsivas breves e pouco frequentes, desde que o foco principal seja a prevenção de crises epilépticas prolongadas e do status epilepticus (4). Além disso, determina que o tratamento de primeira linha deve, preferencialmente, incluir o uso de ácido valpróico, enquanto o clobazam pode ser considerado como opção inicial ou secundária. Entre os tratamentos de segunda linha, destacam-se a fenfluramina e o estiripentol. O topiramato também pode ser utilizado como segunda linha de tratamento ao passo que a lamotrigina é contraindicada em crianças com síndrome de Dravet. Paralelamente às terapias medicamentosas, recomenda-se a consideração da terapia dietética após a falha de três ou quatro fármacos antiepilépticos. Nesse contexto, a dieta cetogênica clássica é indicada para crianças de até seis anos, enquanto a dieta Atkins modificada é recomendada para adolescentes e adultos (4).
Muitos pacientes com epilepsia (incluindo síndrome de Dravet) apresentam diminuição na frequência das crises ao longo do tempo e conseguem atingir controle das crises com uso de terapia medicamentosa convencional (2,5–7). Entretanto, cerca de 30% vão apresentar controle inadequado das crises, mesmo em uso de antiepilépticos (7). Em situações em que há uso de diversos medicamentos e mesmo assim há persistência de eventos convulsivos, pode-se investir em terapêuticas adicionais como cirurgias (lobectomia temporal, ressecção

extratemporal, hemisferectomia, calosotomia) e estimulação do nervo vago (1,2).