



## **PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

O presente parecer técnico-científico tem por objetivo analisar a solicitação de fornecimento de medicamento não incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS), conforme prescrição médica e documentação apresentada nos autos. A elaboração do documento atende à requisição formal do Núcleo Fazendário de Campos para manifestação técnica quanto aos critérios previstos nos Temas 6 e 1234 do Supremo Tribunal Federal (STF), com ênfase na (a) verificação de eventual ilegalidade do ato de não incorporação do medicamento pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), ausência de pedido de incorporação ou da mora administrativa; e (b) demonstração da segurança e eficácia do medicamento no tratamento da pessoa assistida, com base em evidências científicas disponíveis, sem prejuízo das informações já constantes das bulas anteriormente juntadas aos autos.

A análise segue estritamente os termos da solicitação, com base na legislação sanitária vigente, nas diretrizes clínicas aplicáveis e nas melhores evidências científicas disponíveis, respeitando os princípios constitucionais do direito à saúde, da integralidade da assistência e da equidade no acesso às tecnologias em saúde.

### **Paciente:**

**Diagnóstico:** Epilepsia de difícil controle, provocada por esclerose mesial temporal.

### **Prescrição:**

- Lacosamida - Posologia: 50 mg, 3 vezes ao dia; quantidade mensal: 90 comprimidos.
- Divalproato de sódio (Depakote ER®) - Posologia: 500 mg, 3 vezes ao dia; quantidade mensal: 90 comprimidos
- Clobazam (Frisium®) - Posologia: 10 mg, 3 vezes ao dia; quantidade mensal: 90 comprimidos

### **1. LACOSAMIDA Clobazam (Frisium®)**

#### **1.1 Indicações de acordo com a bula (BULA, 2025) Lacosamida é indicado:**

- Monoterapia no tratamento de crises de início focal/parcial com ou sem generalização secundária em pacientes com epilepsia a partir de 16 anos de idade.



- Terapia adjuvante no tratamento de:
  - crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em pacientes a partir de 16 anos de idade com epilepsia.
  - crises tônico-clônicas de início generalizado em pacientes a partir de 16 anos de idade com epilepsia idiopática generalizada.

### **1.2 Padronização no Sistema Único de Saúde (SUS)**

O medicamento lacosamida não pertence ao elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME (2024), que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS.

A Epilepsia, condição clínica da paciente, está contemplada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Epilepsia. **Alternativas Terapêuticas Padronizadas no SUS:**

- Carbamazepina
- Lamotrigina
- Levetiracetam
- Topiramato

A análise das evidências disponíveis e a avaliação econômica conduziram a deliberação da CONITEC, com posterior publicação da Portaria nº 20/SCTIE/MS, de 27 de abril de 2018, que aprovou a **não incorporação** da lacosamida no SUS.

### **2.3 Evidências Científicas**

Estudo clínico de não inferioridade demonstrou que a lacosamida apresenta eficácia semelhante à carbamazepina de liberação controlada (CBZ-CR) no tratamento da epilepsia recém-diagnosticada. As taxas de ausência de crises em 12 e 24 meses foram comparáveis entre os grupos, assim como a retenção ao tratamento. A lacosamida apresentou menor incidência de eventos adversos relacionados ao medicamento (15,4% vs. 20,1%) e menor taxa de descontinuação por esses eventos (4,3% vs. 7,8%) em comparação com a CBZ-CR. Em pacientes com múltiplas comorbidades, a lacosamida manteve perfil de segurança mais favorável, sugerindo ser uma alternativa eficaz e melhor tolerada para monoterapia em adultos com epilepsia (BEN-MENACHEM et al., 2019).

A lacosamida, como tratamento adicional para epilepsia focal resistente a medicamentos, demonstrou eficácia na redução da frequência de crises epiléticas.



Participantes tratados com lacosamida apresentaram probabilidade quase duas vezes maior de alcançar redução  $\geq 50\%$  nas crises, com evidência considerada de alta certeza. Em adultos, também foi observada maior chance de liberdade de crises em comparação ao placebo, embora com evidência de baixa certeza. Quanto à segurança, a lacosamida demonstrou perfil de tolerabilidade favorável em doses menores, enquanto doses mais altas foram associadas a maior incidência de efeitos adversos como tontura, sonolência, náusea e visão dupla, além de maior taxa de descontinuação do tratamento (BABAR et al., 2021).

## **2. DIVALPROATO DE SÓDIO**

### **2.1 Indicações de acordo com a bula (BULA, 2025)**

Mania: Divalproato de sódio é indicado para o tratamento de episódios de mania agudos ou mistos associados com transtornos afetivos bipolares, com ou sem características psicóticas. Um episódio de mania é um período distinto de humor anormalmente e persistentemente elevado, expansivo ou irritável. Os sintomas típicos de mania incluem taquialia, hiperatividade motora, redução da necessidade de dormir, fuga de ideias, grandiosidade, prejuízo da crítica, agressividade e possível hostilidade. Um episódio misto é caracterizado pela presença simultânea de critérios diagnósticos para um episódio de mania e para um episódio depressivo (humor deprimido, perda do interesse ou prazer em quase todas as atividades). A eficácia do divalproato de sódio de liberação prolongada foi baseada parcialmente em estudos de divalproato de sódio de liberação lenta para essa indicação e foi estabelecida em estudos de três semanas com pacientes que se enquadravam nos critérios da DSM-IV TR para transtorno afetivo bipolar I, tipo mania ou tipo misto, que foram hospitalizados com diagnóstico de mania aguda. A segurança e eficácia deste medicamento durante uso prolongado em mania, isto é, mais do que três semanas, não foram sistematicamente avaliadas nos estudos clínicos controlados. Portanto, os médicos que optam pelo uso de divalproato de sódio por períodos extensos deverão reavaliar continuamente a utilidade a longo prazo do medicamento para cada paciente.

Epilepsia: Divalproato de sódio é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes adultos e crianças acima de 10 anos com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros



tipos de crises. Divalproato de sódio também é indicado como monoterápico ou como terapia adjuvante no tratamento de quadros de ausência simples e complexa em pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, e como terapia adjuvante em adultos e crianças acima de 10 anos com crises de múltiplos tipos, que inclui crises de ausência. Ausência simples é definida como breve obscurecimento sensorial ou perda de consciência, acompanhada de um certo número de descargas epiléticas generalizadas, sem outros sinais clínicos detectáveis. A ausência complexa é a expressão utilizada quando outros sinais também estão presentes.

Profilaxia da Migrânea (Enxaqueca): Divalproato de sódio é indicado na profilaxia de enxaquecas em adultos. Não existe evidência de que o divalproato de sódio de liberação prolongada seja útil no tratamento agudo da enxaqueca. Uma vez que o ácido valproico pode ser perigoso para o feto, divalproato de sódio de liberação prolongada não deve ser considerado para mulheres em idade fértil a não ser que o medicamento seja essencial para o gerenciamento da sua condição médica.

## **2.2 Padronização no SUS**

O medicamento divalproato de sódio não pertence ao elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME (2024), que contempla os medicamentos e insumos disponíveis no SUS.

Não há demanda ou recomendação nos painéis da CONITEC a respeito do uso do divalproato de sódio no tratamento da epilepsia ou outra patologia.

A Epilepsia, diagnósticos do paciente, tem Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT da Epilepsia). Sobre o divalproato de sódio de acordo com o PCDT - Precursores do íon valproato (ácido valproico, valproato de sódio): O valproato é o íon circulante no sangue responsável pelo efeito antiepilético das diferentes formulações farmacêuticas. Foi inicialmente comercializado sob a forma ácida e depois na de sal (de sódio ou de magnésio) e de amido. **Todas essas formulações são equivalentes com relação à eficácia e segurança.** Mais recentemente, foi desenvolvida a molécula de divalproato de sódio. Inexiste na literatura ECR que tenha demonstrado superioridade em eficácia antiepilética entre as diferentes formulações, e o divalproato não está incluído neste Protocolo.



A Epilepsia, diagnósticos do paciente, tem Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT da Epilepsia). **Alternativas Terapêuticas Padronizadas no SUS:**

- Ácido valproico/valproato de sódio
- Lamotrigina
- Levetiracetam
- Topiramato

### 2.3 Evidências Científicas

O divalproato de sódio é indicado no tratamento da epilepsia, especialmente quando são necessárias altas doses diárias, devido à sua eficácia na estabilização dos níveis plasmáticos de ácido valpróico e no controle das crises. A formulação de liberação prolongada (ER) é preferível nesses casos, pois permite administração única diária com menor flutuação dos níveis séricos, reduzindo o risco de efeitos adversos como tremores e toxicidade gastrointestinal. Estudo de simulação farmacocinética publicado por Reed, Dutta e Liu (2009) demonstra que a formulação ER mantém concentrações mais estáveis e seguras em altas doses, ao contrário da formulação convencional (DR), que administrada uma vez ao dia gera flutuações acentuadas e risco de toxicidade. Esses dados reforçam a indicação do divalproato-ER como alternativa eficaz e mais tolerável em regimes de alta dosagem (REED; DUTTA; LIU, 2009).

A formulação de liberação prolongada do divalproato permite administração uma vez ao dia, o que pode favorecer a adesão ao tratamento. Em pacientes com epilepsia generalizada primária previamente controlada, o estudo demonstrou taxas semelhantes de controle de crises com as formulações convencional e ER. A formulação ER também reduz os picos plasmáticos do fármaco, o que pode contribuir para menor ocorrência de efeitos adversos dependentes da concentração, ainda que o estudo não tenha identificado diferenças significativas nesse aspecto (SMITH et al., 2004; THIBAUT et al., 2002). A metanálise de Zhang et al. (2022) demonstrou que o divalproato de sódio de liberação prolongada (VPA-ER) tem eficácia comparável à formulação de liberação retardada (VPA-DR) no controle de crises epiléticas (87,4% vs. 86,5%). O VPA-ER foi bem tolerado, com menor taxa de eventos adversos em comparação ao placebo (26,8% vs. 34,8%) e perfil de segurança semelhante ao VPA-DR. A adesão é favorecida pelo uso uma vez ao dia, sem prejuízo à eficácia (ZHANG et al., 2022).



O divalproato de sódio apresenta eficácia reconhecida no controle de diversos tipos de crises epiléticas, com baixo potencial sedativo e efeitos colaterais reduzidos sobre o SNC e o trato gastrointestinal. Por ser um fármaco de índice terapêutico estreito, requer monitoramento rigoroso. Estudo de Qiu et al. avaliou formulação de liberação controlada desenvolvida para administração única diária. Os resultados indicaram manutenção de concentrações plasmáticas estáveis por 24 horas, com potencial para melhorar a adesão, reduzir eventos adversos e otimizar o controle das crises (QIU et al., 2003).

### **3. CLOBAZAM**

#### **3.1 Indicações de acordo com a bula (BULA, 2025)**

Estados de ansiedade aguda e crônica que podem produzir os seguintes sintomas em particular: ansiedade, tensão, inquietação, excitação, irritabilidade, distúrbios do sono por causas emocionais, distúrbios psicovegetativos e psicossomáticos (por exemplo, na área cardiovascular ou gastrointestinal) e instabilidade emocional.

Em pacientes com depressão ou ansiedade associada à depressão, FRISIUM® deve ser utilizado apenas associado a um tratamento concomitante adequado. O uso de benzodiazepínicos (como FRISIUM®) isoladamente, pode precipitar o suicídio nesses pacientes.

Em pacientes com esquizofrenia ou outras doenças psicóticas, o uso de benzodiazepínicos é recomendado apenas como adjuvante, isto é, não para tratamento primário.

Antes de iniciar o tratamento dos estados de ansiedade associados com instabilidade emocional, deve ser determinado se o paciente sofre de distúrbios depressivos que requeiram um tratamento diferente ou adicional.

Nos casos de distúrbios psicovegetativos e psicossomáticos, restringe-se aos casos em que não haja causas orgânicas diagnosticada (ausência de problemas cardíacos, gastrointestinal, respiratório ou urinário). A possibilidade de uma causa orgânica deve ser investigada.

FRISIUM® também é indicado para terapia adjuvante nos casos de pacientes com epilepsia, não adequadamente controlados, com o uso de anticonvulsivantes em monoterapia.

#### **3.2 Padronização no SUS**



O medicamento clobazam está padronizado pelo Ministério da Saúde para o tratamento de Epilepsia - CID10 G40.0, G40.1, G40.2, G40.3, G40.4, G40.5, G40.6, G40.7, G40.8, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), na apresentação de 10 mg e 20 mg (comprimido), sendo necessário o preenchimento dos critérios de inclusão definidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – PCDT da Epilepsia.

Está incluído na RENAME (CEAF Grupo 2); o financiamento e distribuição dos medicamentos que compõem o grupo 2 é de responsabilidade das Secretarias de Estado da Saúde. Após consulta à Relação de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF disponibilizados pela SES/RJ, ressalta-se que o clobazam não está incluído.

#### **4. ANÁLISE DOS CRITÉRIOS EXIGIDOS PELO STF – TEMAS 6 E 1234**

##### **(a) ilegalidade do ato de não incorporação do medicamento pela CONITEC, ausência de pedido ou da mora**

###### **- Medicamento lacosamida**

O medicamento lacosamida, indicado para o tratamento de epilepsia de difícil controle, não integra a RENAME e não está padronizado no PCDT da Epilepsia, condição clínica da pessoa assistida. O PCDT estabelece o uso dos seguintes medicamentos como alternativas terapêuticas padronizadas: carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam e topiramato. Não consta no laudo médico se a paciente fez uso de alguma dessas alternativas e, em caso positivo, se ocorreu alguma reação adversa ou contraindicação que levou à prescrição de medicamento não padronizado no SUS.

Quanto à atuação da CONITEC, a lacosamida foi objeto de avaliação técnica e econômica. A análise das evidências clínicas disponíveis e dos estudos de avaliação econômica resultou na recomendação desfavorável à sua incorporação ao SUS em 2018. Não há novo registro de demanda submetida à CONITEC para avaliação em qualquer das indicações terapêuticas constantes em bula, inclusive epilepsia. Dessa forma, verifica-se a ausência de nova demanda no processo de avaliação pela CONITEC quanto sua incorporação do ao SUS.



### **- Medicamento divalproato de sódio**

O medicamento divalproato de sódio, utilizado no tratamento da epilepsia, não integra a RENAME 2024 e não está padronizado no PCDT da Epilepsia, condição clínica da pessoa assistida. De acordo com o próprio PCDT, o efeito antiepiléptico das diferentes formulações farmacêuticas do valproato decorre do mesmo íon ativo (valproato), sendo consideradas equivalentes em termos de eficácia e segurança clínica. Embora o divalproato de sódio tenha sido desenvolvido como uma formulação de liberação prolongada com melhor tolerabilidade em altas doses, essa apresentação não foi incluída no protocolo vigente, que contempla apenas o ácido valproico e o valproato de sódio como alternativas padronizadas.

Não há registro de demanda submetida à CONITEC para avaliação do divalproato de sódio em qualquer das indicações terapêuticas constantes em bula, inclusive epilepsia. Dessa forma, verifica-se a ausência de processo de avaliação pela CONITEC quanto à incorporação ao SUS.

### **- Medicamento clobazam**

No âmbito do SUS, o clobazam encontra-se padronizado RENAME 2024, por meio do CEAF, Grupo 2, para o tratamento da epilepsia, de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos no PCDT da Epilepsia.

Embora esteja padronizado no SUS no Grupo 2 do CEAF, com financiamento e disponibilização sob responsabilidade das Secretarias Estaduais de Saúde, após consulta à Relação de Medicamentos disponibilizada pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, verifica-se que o clobazam não está incluído na lista de medicamentos.

Dessa forma, no caso específico do medicamento clobazam, não há ilegalidade por ausência de avaliação pela CONITEC nem por mora administrativa, uma vez que o medicamento encontra-se incorporado ao SUS e consta na RENAME 2024. Eventuais dificuldades de acesso parecem decorrer da não disponibilização Estadual.

### **(b) demonstração da segurança e eficácia no tratamento da pessoa assistida**

### **- Medicamento lacosamida**



No caso em análise, a prescrição foi realizada para paciente com diagnóstico de epilepsia de difícil controle associada à esclerose mesial temporal, condição compatível com as indicações terapêuticas descritas em bula. O laudo médico não informa se houve tentativa de uso das alternativas padronizadas pelo SUS, como carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam ou topiramato, nem se houve falha terapêutica, contraindicação ou intolerância que justifiquem a indicação de lacosamida como substituto.

#### **- Medicamento divalproato de sódio**

No caso em análise, o medicamento divalproato de sódio foi prescrito para paciente com diagnóstico de epilepsia, condição compatível com as indicações terapêuticas descritas em bula aprovada pela ANVISA. A formulação de liberação prolongada (ER) foi desenvolvida com o objetivo de permitir administração única diária, favorecer a adesão ao tratamento e reduzir a flutuação das concentrações plasmáticas do fármaco, com conseqüente diminuição do risco de efeitos adversos associados a picos de concentração.

Estudos científicos publicados demonstraram que o divalproato de sódio de liberação prolongada apresenta eficácia comparável às formulações convencionais (ácido valproico e valproato de sódio) no controle de diferentes tipos de crises epilêpticas, com perfil de tolerabilidade favorável especialmente em regimes de altas doses. As evidências apontam para manutenção de concentrações plasmáticas estáveis, menor taxa de efeitos adversos e potencial para melhorar a adesão terapêutica, sem prejuízo à eficácia clínica.

Contudo, conforme consta no PCDT da Epilepsia, as diferentes formulações contendo o íon valproato são consideradas equivalentes em termos de eficácia e segurança, motivo pelo qual o divalproato de sódio não foi incluído como alternativa padronizada. Além disso, o laudo médico anexado ao processo não informa se houve uso prévio das formulações padronizadas (Ácido valproico/valproato de sódio, Lamotrigina, Levetiracetam, Topiramato) nem se ocorreram falhas terapêuticas, contraindicações ou eventos adversos relevantes que motivaram a prescrição do divalproato de sódio.

#### **- Medicamento clobazam**



O medicamento clobazam encontra-se padronizado no SUS, conforme estabelecido na RENAME 2024 e no PCDT da Epilepsia. Está previsto como opção terapêutica no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), Grupo 2, para o tratamento da epilepsia. Dessa forma, não se faz necessária a apresentação de estudos adicionais para demonstrar sua segurança e eficácia, uma vez que sua utilização já foi analisada e aprovada pelo Ministério da Saúde, com base nos critérios técnicos da CONITEC e nas diretrizes clínicas vigentes.

## REFERÊNCIAS

BABAR, Roshan K.; BRESNAHAN, Rebecca; GILLESPIE, Conor S.; MICHAEL, Benedict D. Lacosamide add-on therapy for focal epilepsy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2021, n. 5, 2021. DOI: 10.1002/14651858.cd008841.pub3. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008841.pub3>. Acesso em: 25 jul. 2025.

BEN-MENACHEM, Elinor et al. Long-term safety and efficacy of lacosamide and controlled-release carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. **Epilepsia**, [S. l.], v. 60, n. 12, p. 2437–2447, 2019. DOI: 10.1111/epi.16381.

EUROFARMA. Bula para profissional da saúde – divalproato de sódio (Comprimido Revestido de Liberação Prolongada 250 mg e 500 mg). [S. l.], 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.

PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A. Frisium: bula para o profissional de saúde. Lagoa da Prata, 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamento/1057301390013/>.

ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA. Lacosamida: bula para o profissional de saúde. Rio de Janeiro, 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamento/2500002790337/>.

Rio de Janeiro, 25/07/2025

Alessandra de Souza  
CRF-RJ 11335  
Mat. 999812351  
[alessandra.souza@defensoria.rj.def.br](mailto:alessandra.souza@defensoria.rj.def.br)

