

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

DIACOMIT (ESTIRIPENTOL)

Diacomit está indicado para utilização concomitante com clobazam e valproato como tratamento adjuvante de convulsões refratárias tónico-clónicas generalizadas, em doentes com epilepsia mioclónica grave da infância (síndrome de Dravet), cujas convulsões não são adequadamente controladas com clobazam e valproato.

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

16/07/2021

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 15/07/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Estiripentol

Nome do medicamento: Diacomit

Apresentações: 60 unidades, cápsulas, 250mg, nº registo 5024732; 60 unidades, pó para suspensão oral, 250mg, nº registo 5024815; 60 unidades, cápsulas, 500mg, nº registo 5024765; 60 unidades, pó para suspensão oral, 500mg, nº registo 5024849

Titular da AIM: Biocodex

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Diacomit está indicado para utilização concomitante com clobazam e valproato como tratamento adjuvante de convulsões refratárias tónico-clónicas generalizadas, em doentes com epilepsia mioclónica grave da infância (síndrome de Dravet), cujas convulsões não são adequadamente controladas com clobazam e valproato.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Diacomit (estiripentol) foi sujeito a avaliação de comparticipação para tratamento de adjuvante de convulsões refractárias tónico-clónicas generalizadas, em doentes com epilepsia mioclónica grave da infância (síndrome de Dravet), cujas convulsões não são adequadamente controladas com clobazam e valproato.

Face ao comparador placebo em combinação com clobazam e valproato o medicamento demonstrou valor terapêutico acrescentado maior.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Diacomit (Estiripentol) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições de comparticipação do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Anteriormente conhecida como epilepsia mioclónica grave na infância (SMEI), a síndrome de Dravet é um distúrbio neurológico raro e catastrófico na infância, caracterizado por epilepsia grave resistente a medicamentos (Brunklaus & Zuberi, 2014).

Esta síndrome aparece geralmente por volta dos 6 meses de idade, em crianças previamente saudáveis, com crises epiléticas prolongadas, febris e afebris, generalizadas, do tipo clónico ou hemiclónico (Brunklaus & Zuberi, 2014).

Estima-se que a síndrome de Dravet afecte 1 em 20.000 a 1 em 40.000 indivíduos (Dravet, 2014).

Extrapolando a partir de dados recentes obtidos em Espanha, estima-se que em Portugal a doença afecte entre 259 e 519 doentes, dos quais aproximadamente 15% estariam diagnosticados (39 a 78 doentes).

Cerca de três quartos dos doentes com essa síndrome apresentam mutações no gene SCN1A (Rosander & Hallböök 2015).

A longo prazo há persistência de uma encefalopatia epilética típica e progressão cognitiva e social desfavorável (Genton et al., 2011, Granata et al., 2011, Dravet, 2014, Takayama et al., 2014).

A taxa de mortalidade varia entre 5% e 20% (Dravet et al., 2005a; Sakauchi et al., 2011) e ocorre frequentemente devido a estado de mal epilético ou às suas consequências (Genton et al., 2011, Sakauchi et al., 2011).

Estudos prévios sobre a Síndrome de Dravet em Portugal (Pinto et al., 2011 e Borges et al., 2001) mostraram resultados semelhantes aos obtidos noutros países e confirmaram que o diagnóstico é essencial para estabelecer o prognóstico e a escolha de medicação apropriada.

Assim, é uma síndrome muito grave, que implica uma progressão catastrófica e que tem consequências permanentes.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O estiripentol é um antiepilético estruturalmente único para uso em associação com clobazam e valproato como terapia adjuvante de crises tónico-clónicas generalizadas refratárias, em doentes com síndrome de Dravet cujas convulsões não são adequadamente controladas apenas com clobazam e valproato (RCM do Diacomit®).

O Diacomit® está disponível em cápsulas orais (250 mg e 500 mg) e pó para suspensão oral (250 mg e 500 mg).

O mecanismo de atividade anticonvulsivante do estiripentol não é completamente conhecido mas supõe-se que possa estar relacionado com atividade anticonvulsivante directa relacionada com os efeitos no GABA e também com a potenciação da eficácia de alguns outros antiepiléticos, como resultado de interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas. Particularmente, existe evidência que o estiripentol inibe a absorção sinaptossomal de GABA radiomarcado e inibe as isoenzimas CYP envolvidas no catabolismo hepático de outros fármacos antiepiléticos, aumentando, por exemplo, os níveis sanguíneos de clobazam. Porém, a facilitação da neurotransmissão do GABA sustenta a eficácia independente do estiripentol nas convulsões (Chiron, 2014).

O estiripentol foi considerado um medicamento órfão pela EMA (prevalência estimada de 0,4/10.000 doentes com síndrome de Dravet).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Na população considerada para a indicação em avaliação, é recomendado o valproato ou topiramato em monoterapia para tratamento farmacológico de primeira linha. Se a terapia de primeira linha for ineficaz ou não tolerada, podem ser selecionados como terapêutica adjuvante outros fármacos antiepiléticos, como o clobazam. É ainda recomendado que fármacos antiepiléticos habitualmente associados a aumento da actividade convulsiva ou outra deterioração neurológica nesta síndrome sejam evitados, nomeadamente carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, oxarbazepina, fenitoina, pregabalina, tiagabina ou vigabatrina. Tendo em consideração a indicação clínica do RCM do Diacomit® e as orientações disponíveis, incluindo as do “National Institute for Health and Care excellence (NICE)”, o estiripentol será uma terapêutica de terceira linha, não tendo comparador farmacológico (apenas melhores cuidados). Como tal, respeitando a prática clínica habitual, consideramos que o comparador selecionado deve ser melhores cuidados de suporte, incluindo terapêutica optimizada e em associação de clobazam e valproato.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

Subpopulação	Intervenção	Comparador
Doentes com epilepsia mioclónica grave da infância (síndrome de Dravet) com convulsões que não são adequadamente controladas com clobazam e valproato	Estiripentol em combinação com clobazam e valproato	Placebo em combinação com clobazam e valproato

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (outcomes) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 2. A Comissão classificou estes outcomes por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de Eficácia	
Número de respondedores.	Crítico
% da redução do número de crises	Crítico
% de redução do número de crises por tipo	Importante
Necessidade de terapêutica add-on (eg, diazepam)	Importante
Qualidade de vida	Crítico
Medidas de Segurança	
Suspensão de terapêutica por reações adversas	Crítico
Todas as reações adversas, incluindo as laboratoriais	Importante
Reações adversas graves, incluindo as laboratoriais	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

A Comissão considerou a evidência submetida pela empresa²⁻⁹, que incluiu dois estudos aleatorizados, controlados por placebo e com dupla ocultação, de curta duração, e seis estudos abertos, com duração prolongada, com objectivo de descrever a eficácia e tolerância ao estiripentol associado ao valproato e clobazam em doentes com Síndrome de Dravet.

Estudos STICLO^{2,3}

Os estudos STICLO France² e STICLO Italy³ foram estudo multicêntricos, controlados, aleatorizados e duplamente ocultos que incluíram respectivamente 42 e 23 doentes, com diagnóstico de Síndrome de Dravet, idade entre 3 e 18 anos (peso máximo de 60 kg) e pelo menos 4 crises generalizadas tónico-clónicas por mês, apesar da terapia otimizada com clobazam e valproato.

Estes estudos foram conduzidos de acordo com protocolos semelhantes. Os doentes foram aleatorizados numa relação 1:1 para receberem stiripentol (n=33) ou placebo (n=31), adicionalmente a clobazam e valproato. O progabide e o diazepam foram também permitidos como fármacos antiepiléticos concomitantes.

Os doentes elegíveis foram inicialmente incluídos num período de *run-in* de um mês, durante o qual continuaram a receber o seu tratamento antiepilético otimizado. Após este período de um mês, os doentes foram alocados aleatoriamente para receber estiripentol (Diacomit®) ou placebo, adicionado ao tratamento antiepilético. Durante o período de dupla ocultação, a dose de estiripentol (Diacomit®) foi fixada em 50 mg/kg/dia, a atingir de modo escalonado, administrada em 2 ou 3 doses fracionadas, utilizando cápsulas de 250 mg ou 500 mg. Os doentes foram tratados em dupla ocultação durante 2 meses. Os doentes eram avaliados todos os meses e, subsequentemente, no período *open-label*, eram também avaliados durante pelo menos 1 mês.

A adesão terapêutica era avaliada pelo número de comprimidos residuais no final do período duplamente oculto e pelas concentrações plasmáticas dos anti-epilépticos.

O endpoint primário de eficácia para ambos os estudos foi a taxa de resposta em relação à redução das convulsões. Um respondedor foi definido como um doente que teve uma diminuição de $\geq 50\%$ na frequência de convulsões generalizadas tónico-clónicas ou clónicas durante o tratamento em dupla ocultação, em comparação com a linha de base.

Os doentes também foram avaliados nos seguintes endpoints secundários: alteração média da frequência de crises generalizadas tónico-clónicas ou clónicas e número de doentes que ficaram livres de crises generalizadas tónico-clónicas ou clónicas durante o estudo.

As características basais dos doentes são bem equilibradas entre os grupos. A análise de acordo com o tipo de crise epilética (isto é, ausências atónicas, tónico-clónicas unilaterais ou bilaterais, mioclonia e outras) mostrou também resultados comparáveis entre os grupos de tratamento. As doses diárias médias de fármacos antiepiléticos concomitantes foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento e em ambos os estudos. No entanto, com base no número médio de convulsões no início do estudo, os doentes no STICLO Itália apresentavam uma doença mais grave.

Em relação ao *outcome* de eficácia primário, em ambos os estudos, o estiripentol (Diacomit®) foi significativamente mais eficaz do que o placebo no que diz respeito à taxa de resposta. No estudo STICLO France, 15 de 21 (71%) doentes em estiripentol (Diacomit®) versus 1 em 20 (5%) doentes que receberam placebo cumpriram o critério de resposta ($p < 0,00002$). No STICLO Italy, 8 de 12 (67%) doentes em estiripentol (Diacomit®) versus 1 de 11 (9%) doentes com placebo cumpriram o endpoint de eficácia ($p = 0,009$). A taxa média de resposta ao placebo para ambos os estudos foi de 6,5% (2 respondedores em 31 indivíduos randomizados para placebo). Na tabela 3 e 4 são descritos os resultados do estudo STICLO France e Italy, respectivamente, na análise por intenção de tratar.

Tabela 3. Resultados no estudo STICLO France na análise ITT

Efficacy Endpoint	DIACOMIT®	Placebo	Significance Level p value
Number of responders * [95% CI]	15 (71%) [52 – 91%] N=21	1 (5%) [0 – 15%] N=20	<0.00002
Number of patients free of generalized clonic or tonic-clonic seizures	9 (45%) N=20 §	0 (0%) N=16 §	0.0013
Mean change (%) from baseline in frequency of generalized clonic or tonic-clonic seizures during Month 2 (± SD)	-69 ± 42 N=20 §	7 ± 38 N=16 §	<0.002

Tabela 4. Resultados no estudo STICLO Italy na análise ITT

Efficacy Endpoint	DIACOMIT®	Placebo	Significance Level p value
Number of responders * [95% CI]	8 (67%) [35 – 90%] N=12	1 (9%) [0 – 41%] N=11	0.009
Number of patients free of generalized clonic or tonic-clonic seizures	3 (27%) N=11 §	0 (0%) N=9 §	0.05
Mean change (%) from baseline in frequency of generalized clonic or tonic-clonic seizures during Month 2 (± SD)	-74 ± 26 N=11 §	-13 ± 62 N=9 §	Not significant

O estiripentol (Diacomit) também foi superior ao placebo na redução da frequência média de crises tónico-clónicas (endpoint secundário de eficácia). A diferença alcançou significância estatística no STICLO France ($p < 0,002$), mas não alcançou significância no STICLO Italy. Esta falta de significância estatística no ponto final secundário da frequência média de crises pode ser explicada pelo número pequeno de doentes no STICLO Italy (DIACOMIT: 12; Placebo: 11).

Quase metade dos doentes (9/20; 45%) em STICLO France e aproximadamente um terço dos doentes (3/11; 27%) em STICLO Italy ficaram livres de convulsões tónico-clónicas com estiripentol (Diacomit®) durante as 8 semanas do período de tratamento. Não foi observado agravamento do número de crises quando analisados outros tipos de crise epiléptica. Destaca-se que os doentes incluídos no estudo estavam em tratamento antiepiléptico otimizado, mas ainda apresentavam um número elevado de crises por mês.

A dose de estiripentol (Diacomit) foi semelhante nos dois estudos STICLO, variando a dose diária de 43,1 mg/kg a 58,3 mg/kg. Em STICLO France, a dose média de estiripentol durante o período de comparação foi de 49 ± 3 mg/kg/dia (45-51 mg/kg/dia) (Chiron, 2000). Quanto ao STICLO Italy, a dose média de estiripentol foi de $50,6 \pm 4,2$ mg/kg/d (43,1-58,3 mg/kg/d) após 7 semanas de tratamento (dados STICLO Italy em arquivo). A média correspondente ($\pm$ DP) das concentrações plasmáticas mínimas no estado estacionário (Cmin), medida no final do período de tratamento de 8 semanas, foi de $10,0 \pm 3,6$ mg/l (intervalo de 6,0 a 18,8 mg/l) no STICLO France e de $10,2 \pm 2,98$ mg/l (intervalo de 5,70 a 14,0 mg/l) em STICLO Italy (Chiron, 2000; dados STICLO Italy).

Em ambos os estudos, no final do tratamento, as concentrações plasmáticas de clobazam e do seu metabolito ativo, o norclobazam, foram significativamente mais elevadas no grupo estiripentol (Diacomit®) do que no grupo placebo e foram também superiores aos níveis basais mínimos. Estes resultados são provavelmente explicados pela inibição CYP pelo estiripentol (Diacomit®), levando à diminuição do metabolismo do norclobazam. Em contraste, as concentrações plasmáticas de ácido valproico não foram significativamente afetadas pelo estiripentol (Diacomit®) concomitante.

Eventos adversos (EA)

Globalmente, a segurança e tolerabilidade do DIACOMIT® (stiripentol) foi avaliada em 42 voluntários saudáveis, e em aproximadamente 1000 doentes com epilepsia (destes, cerca de 400 tinham a síndrome de Dravet). Em todos os estudos com doentes, a maioria dos eventos adversos (EA) foram do tipo neurológico (sonolência / sonolência) ou gastrointestinal (perda de apetite, náusea e perda de peso). Em estudos que incluíram doentes com síndrome de Dravet e doentes sem síndrome de Dravet, não houve diferença no perfil de EA. Não foram observadas diferenças significativas no tipo ou incidência de EAs entre os estudos quando considerados os doentes com síndrome de Dravet.

Nos estudos controlados por placebo, os EAs que levaram à descontinuação do tratamento incluíram estado de mal epilético, sonolência, equilíbrio prejudicado, sonolência e déficit motor. Em todos os estudos, 2 doentes apresentaram erupções cutâneas. Em um caso, o tratamento com estiripentol foi mantido, e a erupção cutânea desapareceu espontaneamente. No outro caso, o tratamento com estiripentol foi suspenso, o doente recuperou e o tratamento com estiripentol foi reiniciado sem intercorrências.

Tanto no STICLO France quanto no STICLO Italy, mais doentes no grupo placebo que no grupo estiripentol (Diacomit®) foram *dropouts*. No ensaio clínico STICLO France, 5 doentes abandonaram o estudo, com 1 doente no grupo DIACOMIT® (por status epilepticus) e 4 doentes no grupo placebo (status epilepticus: 1; sem melhora: 2; sonolência e déficit motor: 1). No ensaio clínico STICLO Italy, 3 doentes retiraram-se do estudo, com 1 doente no grupo estiripentol (Diacomit®) (sonolência; equilíbrio prejudicado) e 2 doentes no grupo placebo (agravamento das crises: 1; ausência de melhora: 1).

Estudo BC609/ME2080^{4,5}

Pequenos estudos observacionais, não controlados, abertos, que incluíram doentes com síndrome de Dravet com idade entre 1 e 30 anos e peso igual ou superior a 5 Kg, sob tratamento com valproato e clobazam, estável desde há pelo menos 4 semanas e na dose máxima tolerável, mantendo pelo menos 4 crises tónico-clónicas ou clónicas por mês (Inoue, 2014; Inoue, 2015).

O estudo incluía uma fase de ajustamento da dose de 4 semanas, um período de 12 semanas de dose fixa e um período de administração a longo prazo com 40 semanas.

Foram incluídos 27 doentes, dos quais 19 completaram o período de seguimento a longo prazo. As características dos doentes eram comparáveis com os doentes incluídos nos estudos STICLO. A *compliance* foi aproximadamente de 90% no período de administração a longo prazo.

As taxas de resposta no período de manutenção de dose de estiripentol (9-12 semanas) foram de 65% para o grupo pediátrico (1-18 anos) e 75% para o grupo adulto (18-35). A taxa de resposta no grupo placebo foi de 6.5%.

Estudo Wirrell et al.⁶

Estudo observacional, retrospectivo, conduzido nos EUA para avaliar a eficácia e tolerabilidade ao estiripentol no tratamento de crianças com síndrome de Dravet. Foram fornecidos dados sobre 82 crianças tratadas. A frequência de crises global foi reduzida em 30 das 48 crianças que receberam estiripentol em combinação com valproato e clobazam. Os efeitos adversos mais frequentes foram perda de apetite e sedação.

Inoue et al. 2009⁷

Estudo japonês, aberto, multicêntrico, retrospectivo, que avaliou doentes com síndrome de Dravet com pelo menos um ano de idade e pelo menos 4 crises clónicas ou tónico-clónicas por mês, tratados com pelo menos um antiepiléptico convencional em combinação com estiripentol. Foram também recolhidos dados retrospectivos de 112 doentes diagnosticados com Síndrome de Dravet e que não receberam estiripentol.

Participaram neste estudo aberto 25 doentes. A combinação com valproato e clobazam foi usada em 8 doentes. A média de seguimento foi 14 meses (6-34 meses).

A taxa de resposta foi de 61%. Adicionalmente, a duração das crises foi reduzida em 10 doentes e foi reportada melhoria cognitiva em 5 doentes.

Os efeitos adversos mais frequentes foram perda de apetite, perturbações do sono, ataxia e hiperactividade/irritabilidade.

Estudo STILON⁸ e Thanh et al., 2002⁹

O estudo aberto STILON incluiu 155 doentes que tiveram boa resposta ao estiripentol em estudos clínicos de curta duração (STICAR, WOW, Lennox, STEV, STIVER e STICLO). Destes, 45 doentes tinham Síndrome de Dravet. No entanto, globalmente, quase um terço dos doentes incluídos neste estudo (51 de 155) abandonaram, dos quais 17 por falta de eficácia.

No estudo STILON, em doentes com síndrome de Dravet, a média ($\pm$ DP) da duração total da exposição ao estiripentol (Diacomit[®]) foi de $6,21 \pm 1,44$ anos, variando de 2 a 12 anos, e mais de 85% dos doentes tiveram uma exposição total maior que 5 anos. A dose de estiripentol (Diacomit[®]) foi de $49,6 \pm 13,8$ mg/kg/dia em doentes com menos de 10 anos de idade; $42,5 \pm 10,1$ mg/kg/dia em doentes com 10 a 16 anos de idade; e $37,6 \pm 11,6$ mg/kg/dia em doentes com mais de 16 anos de idade.

No final do tratamento, 25% dos doentes com Síndrome de Dravet tinham uma redução superior a 65% do número de crises mensais.

No estudo observacional unicentrico Thanh et al. 2002, foram incluídos 46 doentes com Síndrome de Dravet que receberam terapêutica tripla com estiripentol, clobazam e valproato. Estes doentes foram seguidos por uma mediana de 2.9 anos (2 meses a 5.5 anos).

No final do seguimento deste estudo a duração das crises e a frequência de estado de mal convulsivo foram significativamente reduzidas ($p < 0.001$). No entanto, nenhum dos doentes cessou completamente de ter crises e em 12 crianças (26%) a eficácia foi considerada como não valorizável.

Efeitos adversos

O perfil de segurança no estudo STILON foi semelhante ao observado durante os estudos de curta duração controlados por placebo. Uma observação semelhante foi feita na série Thanh et al. 2002.

Três mortes foram registadas no estudo STILON e uma morte foi relatada na série Thanh et al., 2002.

Eventos adversos graves adicionais (não necessariamente relacionados com medicamentos) relatados nestes estudos incluem coma, convulsões, contrações musculares involuntárias e infeções.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do estiripentol para a indicação para a qual se solicita avaliação foi avaliado através da evidência de 2 ensaios de fase III e seis estudos abertos em foi também avaliada a extensão terapêutica a longo-prazo. A qualidade da evidência está referida na tabela 5.

Número de respondedores

Em ambos os ensaios, o estiripentol foi significativamente mais eficaz que o placebo no que diz respeito à taxa de resposta. Em STICLO France, 15 de 21 (71%) doentes em estiripentol (Diacomit) versus 1 em 20 (5%) doentes que receberam placebo cumpriram o critério de resposta (*Risco relativo* [RR] 0.3; IC95% 0.15-0.60, $p = 0.0006$). No STICLO Italy, 8 de 12 (67%) doentes em estiripentol (Diacomit) versus 1 de 11 (9%) doentes com placebo cumpriram o *endpoint* de eficácia (RR 0.4; IC95% 0.16-0.83, $p = 0.0167$).

Globalmente, considerando os dois estudos STICLO, o RR de resposta ao estiripentol foi 0.3 (IC95% 0.19-0.55; $P < 0.0001$).

% da redução do número de crises

O estiripentol (Diacomit) foi superior ao placebo na redução da frequência média de crises tónico-clónicas. A diferença alcançou significância estatística no STICLO France ($p < 0,002$), mas não alcançou significância no STICLO Itália.

% da redução do número de crises por tipo

Quase metade dos doentes (9/20; 45%) em STICLO France e aproximadamente um terço dos doentes (3/11; 27%) em STICLO Italy ficaram livres de convulsões tónico-clónicas com estiripentol (Diacomit) durante as 8 semanas do período de tratamento. Não houve agravamento de outros tipos de crises epilépticos.

Necessidade de terapêutica add-on

Não existe informação sobre o uso de diazepam ou progabide durante o ensaio, particularmente no estudo STICLO Italy.

Qualidade de vida

Não existem dados disponíveis para avaliar este *outcome*

Suspensão de terapêutica por reacções adversas

Nos estudos controlados por placebo, os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento incluíram estado epiléptico, sonolência/equilíbrio prejudicado e sonolência/défice motor. Em todos os estudos, 2 doentes apresentaram erupções cutâneas. Em um caso, o tratamento com estiripentol foi mantido, e a erupção cutânea desapareceu espontaneamente. No outro caso, o tratamento com estiripentol foi suspenso, o doente recuperou e o tratamento com estiripentol foi reiniciado sem intercorrências.

Eventos adversos

Em todos os estudos com doentes com Síndrome de Dravet, a maioria dos eventos adversos foram do tipo neurológico (sonolência/sonolência) ou gastrointestinal (perda de apetite, náusea e perda de peso). Não foram registadas diferenças significativas no tipo ou incidência de eventos adversos entre os estudos em doentes com síndrome de Dravet. Em estudos que incluíram doentes com síndrome de Dravet e doentes sem a síndrome de Dravet, não houve diferença no perfil de eventos adversos.

Dos dados de segurança resultante da avaliação pós-comercialização destaca-se a referência a eventos relacionados directa ou indirectamente com malnutrição e perturbação do comportamento alimentar sem que, no entanto, tenham sido confirmado um impacto negativo no crescimento em peso ou altura.

Eventos adversos graves

Não se observaram diferenças entre o estiripentol e a terapia convencional em relação ao número de eventos adversos graves. Uma morte (morte súbita) foi relatada nesta série (Thanh et al., 2002). Eventos adversos graves adicionais (não necessariamente relacionados com medicamentos) relatados nestes estudos incluem coma, convulsões, contrações musculares involuntárias e infeções.

7. Qualidade da evidência submetida

Considerou-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

Notou-se que estes estudos não tiveram em conta, no seu desenho, as interações farmacocinéticas conhecidas entre o estiripentol e os restantes fármacos antiepilépticos. Particularmente, não foi adoptada nenhuma estratégia para manter as concentrações dos restantes medicamentos antiepilépticos em doses comparáveis nos dois grupos.

No que respeito aos estudos de seguimento a longo prazo, destaca-se que, devido ao desenho não controlado, a informação relativa a eficácia da terapêutica prolongada é limitada.

A qualidade da evidência foi classificada como moderada para todos os *outcomes*, excepto para a *necessidade de terapêutica add-on* e *qualidade de vida*, para os quais não existiam dados disponíveis

adequados para avaliar estes *outcomes*. A qualidade global da evidência foi classificada como moderada. Esta classificação significa que estamos moderadamente confiantes na estimativa de efeito. O verdadeiro efeito é provável que esteja próximo da estimativa de efeito, mas existe a possibilidade que possa ser substancialmente diferente

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão avaliou a eficácia e segurança comparativa do estiripentol na indicação terapêutica aprovada, ou seja *“utilização concomitante com clobazam e valproato como tratamento adjuvante de convulsões refractárias tónico-clónicas generalizadas, em doentes com epilepsia mioclónica grave da infância (síndrome de Dravet), cujas convulsões não são adequadamente controladas com clobazam e valproato”*.

A Comissão considerou a evidência submetida pela empresa²⁻⁹, sendo considerados adequados para esta avaliação dois ensaios clínico controlados, aleatorizados e com dupla ocultação, para confirmar a eficácia e segurança a curta prazo do estiripentol em combinação com clobazam e valproato em doentes com epilepsia mioclónica grave da infância (síndrome de Dravet), cujas convulsões não são adequadamente controladas com clobazam e valproato. Foram ainda considerados seis estudos abertos/observacionais.

A Comissão notou que nestes estudos foram evidenciadas taxas de resposta significativamente superiores nos doentes tratados com estiripentol. Adicionalmente, a frequência média de crises tónico-clónicas foi inferior e a proporção de doentes que ficaram livres de crises tónico-clónicas foi superior nos doentes tratados com estiripentol.

A Comissão notou que o estiripentol não se associou a problemas significativos de segurança.

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do estiripentol na indicação terapêutica *“utilização concomitante com clobazam e valproato como tratamento adjuvante de convulsões refractárias tónico-clónicas generalizadas, em doentes com epilepsia mioclónica grave da infância (síndrome de Dravet), cujas convulsões não são adequadamente controladas com clobazam e valproato”*.

A Comissão concluiu que existe indicação de valor terapêutico acrescentado maior do estiripentol como tratamento adjuvante de convulsões refractárias tónico-clónicas generalizadas, em doentes com epilepsia mioclónica grave da infância (síndrome de Dravet) cujas convulsões não são adequadamente controladas com clobazam e valproato, face ao comparador, que foram melhores cuidados de suporte.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Os ensaios STICLO France e STICLO Italy, controlados, aleatorizados e com dupla ocultação, mostraram taxas de resposta significativamente superiores nos doentes tratados com estiripentol (Risco relativo de resposta ao estiripentol de 0.3 (IC95% 0.19-0.55; $P < 0.0001$).
- O estiripentol foi também superior ao placebo na redução da frequência média de crises tónico-clónicas e na proporção de doentes que ficaram livres de crises tónico-clónicas.
- Existe significativa manutenção das medidas de eficácia nos estudos abertos de duração prolongada STILON e Thanh et al., 2002.
- No entanto, a comissão notou que estes estudos não tiveram em conta, no seu desenho, as interações farmacocinéticas conhecidas entre o estiripentol e os restantes fármacos antiepilépticos. Particularmente, não foi adoptada nenhuma estratégia para manter as concentrações dos restantes medicamentos antiepilépticos em doses comparáveis nos dois grupos.
- No que respeito aos estudos de seguimento a longo prazo, a comissão destaca também que, devido ao desenho não controlado, a informação relativa a eficácia da terapêutica prolongada é limitada.
- A reduzida dimensão dos estudos é justificada pelo facto da Síndrome de Dravet ser uma doença órfã.
- O uso de Estiripentol não se associou a problemas significativos de segurança

10. Avaliação económica

Foi realizado um estudo de avaliação económica do estiripentol (STP), em combinação com valproato (VPA) e clobazam (CLB), como tratamento adjuvante de convulsões refratárias tónico-clónicas generalizadas, em doentes com epilepsia mioclónica grave da infância (síndrome de Dravet, EMGI), cujas convulsões não são adequadamente controladas com VAP e CLB. O comparador correspondeu à utilização de VPA e CLB.

Foi desenvolvido um modelo com 4 estádios:

- não controlado (redução inferior a 50% na frequência das convulsões comparado com valor basal);
- parcialmente controlado (redução igual ou superior a 50% na frequência);
- controlado (sem convulsões);
- morte. Foi considerado um horizonte temporal de 5 anos.

A eficácia foi principalmente avaliada através dos ensaios clínicos STICLO France e STICLO Italy, que demonstraram uma maior taxa de resposta, uma redução da frequência média de crises tónico-clónicas, e uma maior proporção de doentes que ficaram livres de crises tónico-clónicas. Estudos observacionais mostraram a manutenção da eficácia a mais longo prazo (tempo mediano de 3 anos).

A mortalidade foi baseada num estudo prospetivo de pós-marketing avaliado pela EMA. Foram considerados os dados de mortalidade dos doentes franceses, tratados com STP e controlados, sendo que a mortalidade foi estimada para os grupos não controlados (parcialmente e totalmente) com base num *hazard ratio* de 0,7.

Em caso de não eficácia, 2 peritos mencionaram a descontinuação num período de 2 a 6 meses, e o terceiro perito reportou a manutenção do tratamento. Com base nestas opiniões, foi assumida:

- (i) a descontinuação progressiva após 2 meses, durante um mês, em caso de doença não controlada;
- (ii) a não descontinuação em caso de controlo parcial;
- (iii) a descontinuação progressiva, após 2 anos, durante 2 meses, em caso de doença controlada.

A qualidade de vida foi medida para doentes com síndrome de Lennox-Gastaut, que é uma forma de epilepsia parecida com EMGI. Foram retiradas utilidades de um estudo não publicado, baseado na técnica do *time trade-off* na população em geral (n=119), para estádios próximos dos utilizados no modelo.

Foram considerados os custos com medicação, com alteração da terapêutica após descontinuação (3 consultas), com transportes para pessoas com apoio pelo SNS, e com seguimento por estágio (consultas, MCDT, hospitalizações, idas às urgências, medicação concomitante). Os recursos foram medidos com base num painel de três peritos, e valorizados com base em fontes oficiais.

11. Conclusões

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições de comparticipação do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a comparticipação do medicamento.

12. Referências bibliográficas

1. Chiron C, Marchand M, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000; 356(9242); 1638-1642.
2. Biocodex. Comparative study of the efficacy of stiripentol used in combination in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI). A double blind, multicentre, placebo-controlled phase III study. (BC.385/EN, STICLO Italy 1999)
3. Inoue Y, Ohtsuka Y, STP-1 Study Group. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: Additional supportive evidence. *Epilepsy Res* 2014; May; 725-731.
4. Inoue Y, Ohtsuka Y. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: A multicenter, open-label study in Japan. *Epilepsy Res* 2015; Jul 113; 90-97.
5. Wirrell E, Laux L, Franz D, Sullivan J, Saneto R, Morse R, Devinsky O, Chugani H, Hernandez A, Hamiwka L, Mikati M, Valencia I, Le Guern ME, Chancharme L, de Menezes M. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study. *Epilepsia* 2013; Sep 54(9); 1595-1604.
6. Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, Tohyama J, Baba H, Fukushima K, Ohtani H, Takahashi Y, Ikeda S. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2009; 50(11); 2362-2368.
7. Biocodex. Observational study with long term follow-up of stiripentol treatment during a clinical study. Open label phase III study with direct individual benefit STP 139-STILON (STILON 1999)
8. Thanh T, Chiron C, Dellatolas G, Rey E, Pons G, Vincent J, Dulac O. Long-term efficacy and tolerance of stiripentol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome)[Article in French]. *Arch Pediatr* 2002; 9(11); 1120-1127.