



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 603/2021

Vitória, 09 de junho de 2021.

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED] representado
por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do 2º Juizado Especial Criminal Vitória – MM^a. Juíza de Direito Dr^a. Rachel Durão Correia Lima – sobre o medicamento: **Fampyra® 10 mg (fampridina)**.

I – RELATÓRIO

1. Segundo a Petição Inicial o Autor é portador da Síndrome de Eaton-Lambert (CID10 G73), estando muito debilitado, com fraqueza muscular de grandes proporções, já não conseguindo ficar em pé, fazendo-se necessário o uso de cadeira de rodas. Sequer consegue alimentar-se sozinho, visto não ter força muscular para fazer essa atividade primária e vital. Consta que, na tentativa de debelar os carcinomas alojados em seus pulmões, já fez uso de quimioterapia e radioterapia, sem sucesso algum. Mas com o uso do medicamento do Fampyra® 10 mg, o Requerente tem apresentado boa resposta ao tratamento medicamentoso, sendo este o único a dar respostas satisfatórias e esperanças de melhoras ao Requerente. Consta que em 04/12/2020 fez solicitação do medicamento junto a farmácia cidadã, pertencente ao Governo do Estado do Espírito Santo, recebendo protocolo indicando: Atendimento – 2597954, Prontuário – 27509. Ocorre que em 19/02/2021, passados 75 dias, do requerimento, recebeu a resposta da solicitação, com o indeferimento do pedido de fornecimento sob alegação que o



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

supracitado medicamento “não está aprovado pela ANVISA para tratamento da síndrome de EATON LAMBERT”. A indicação do uso do medicamento foi prescrito por médico que acompanha o Requerente a vários anos, já tendo tentado o uso de outras drogas e tratamentos sem resultado satisfatório, mas com o uso contínuo do medicamento tem apresentado melhora significativa.

2. Às fls. 18 consta laudo médico (em que pese a legibilidade parcial da digitalização do mesmo – grifo nosso) não proveniente do SUS, **emitido em 22 de outubro de 2020** pela Dra. Jovana Gobbi Marchesi Ciríaco CRM-ES, em que é possível depreender que o paciente faz acompanhamento e tratamento adequado apresentando síndrome de Eaton-Lambert, doença de placa motora secundária a carcinoma de pequenas células de pulmão com intensa fraqueza em 4 membros associada, em uso de cadeira de rodas com fasciculações intensas. Já realizou radioterapia e quimioterapia para doença de base em acompanhamento regular. Para doença neurológica fez uso de dois ciclos de IG IV sem resposta, além de azatioprina 100 mg, e atualmente usando Fampyra® 10 mg 2x/dia com boa resposta.
3. Às fls. 20 consta receituário médico não proveniente do SUS, **emitido em 26 de outubro de 2020** pela Dra. Jovana Gobbi Marchesi Ciríaco CRM-ES, com prescrição de Fampyra® 10 mg - 2 comprimidos até 3x/dia.
4. Consta digitalização de documento que versa acerca da solicitação administrativa do item pleiteado.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
 3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.
 4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

5. A Portaria nº 600, de 26 de junho de 2012, aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Pulmão. Já a **Portaria SAS/MS Nº 52**, de 07 de novembro de 2013 torna pública a decisão de **incorporar o gefitinibe** para o tratamento do **câncer de pulmão de células não pequenas avançado ou metastático com mutação EGFR**, em primeira linha, sem criação de novo procedimento, sem alteração de valor dos procedimentos disponíveis e sem modificação do modelo de financiamento da quimioterapia no Sistema Único de Saúde – SUS.

DA PATOLOGIA E TRATAMENTO

1. A incidência das neoplasias pulmonares vem aumentando no Brasil e no mundo, provavelmente como resultado do aumento do tabagismo. Com o maior número de casos, surgem as apresentações atípicas.
2. O câncer de pulmão, em 90% das vezes, é representado por quatro tipos histológicos: o carcinoma epidermóide, o adenocarcinoma, o carcinoma de grandes células e o **carcinoma de células pequenas**. Do ponto de vista prático, para o tratamento, os portadores de câncer de pulmão são divididos em dois grupos: os que têm câncer de pulmão pequenas células e os que têm câncer de pulmão não-pequenas células.
3. As manifestações clínicas podem estar relacionadas à localização do tumor primário, à invasão das estruturas adjacentes, à presença de metástases e às **manifestações paraneoplásicas**. O adenocarcinoma é o tipo histológico mais comumente encontrado entre os não-fumantes e entre as mulheres, sendo caracterizado pela localização periférica e pelo aparecimento precoce das metástases. Além disso, pode se manifestar por meio de **síndromes paraneoplásicas**, dentre as quais a osteoartropatia hipertrófica é a mais comum.
4. A relação entre câncer de pulmão e doenças do tecido conectivo já foi descrita



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

anteriormente, sendo que as incidências de artrite reumatoide, esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico e dermatomiosite são variáveis.

5. A **síndrome miastênica de Lambert-Eaton (SMLE)** é caracterizada por um defeito na liberação da acetilcolina no sistema nervoso autônomo e nos terminais pré-sinápticos da junção neuromuscular. A fadigabilidade muscular proximal de instalação insidiosa é a manifestação mais frequente. Podem-se encontrar atrofia, hiporreflexia e um transitório acometimento de pares cranianos, manifestando-se como diplopia, ptose ou disfagia. O diagnóstico deve ser confirmado por meio da eletroneuromiografia, a qual demonstra alterações características da síndrome miastênica de Lambert-Eaton.
6. **No caso da SMLE paraneoplásica, a ressecção do tumor, aliada à quimioterapia ou à radioterapia, resulta, em grande parte, na normalização dos achados eletroneuromiográficos e na regressão das manifestações clínicas.** A SMLE tem associação com o câncer de pulmão pequenas células em 50 a 70% dos casos, enquanto outras malignidades, como o câncer de pulmão não pequenas células e a neoplasia de cervice uterina, próstata e linfoma, são menos frequentes.
7. O tratamento sintomático para **SMLE** inclui drogas que aumentam a liberação de neurotransmissor na junção neuromuscular. A guanidina foi inicialmente recomendada para uso em LEMS por Lambert (Lambert 1966), mas não foi usada em grandes ensaios clínicos randomizados devido aos efeitos colaterais graves de supressão da medula (Oh 1973) e insuficiência renal (Blumhardt 1977). A guanidina em dose baixa (menos de 1000 mg/dia) foi usada em conjunto com a piridostigmina em nove pacientes com LEMS em um ensaio aberto (Oh 1997). A duração média do tratamento foi de três anos, durante os quais três pacientes pararam de tomar guanidina devido a efeitos colaterais gastrointestinais persistentes. O tratamento combinado foi benéfico em termos de medidas de amplitude do potencial de ação muscular composto eletrofisiológico e força muscular (CMAP) em todos os nove pacientes. Não foram relatados efeitos colaterais graves.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

8. A aminopiridina relacionada 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP) tornou-se a base do tratamento sintomático de **SMLE** na Europa. Foi demonstrado em animais ser mais potente na melhoria da transmissão neuromuscular (Molgo 1980) e menos convulsiva (Lechat 1968) do que 4-AP. Além disso, tem a vantagem sobre o 4-AP de cruzar a barreira hematoencefálica menos prontamente (Lemeignan 1982), resultando em menos efeitos colaterais do sistema nervoso central (SNC). O primeiro uso de 3,4-DAP foi em três pacientes com LEMS sem câncer de pulmão que obtiveram benefícios clínicos e eletrofisiológicos significativos de preparações intravenosas e depois orais de 3,4-DAP (Lundh 1983). Dados de acompanhamento coletados após uma duração média de tratamento de cinco anos demonstraram efeitos clínicos benéficos prolongados com efeitos colaterais mínimos em doses diárias menores que 60 mg de 3,4-DAP (Lundh 1993).

DO PLEITO

1. **Fampyra® 10mg (fampridina):** De acordo com a bula no sítio eletrônico da ANVISA, é indicado no tratamento de incapacidade de deambulação (caminhada) em pacientes com Esclerose Múltipla, para melhorar a capacidade de deambulação (caminhada). Pertence a um grupo de medicamentos chamados bloqueadores do canal de potássio. Age portanto através do bloqueio dos canais de potássio nos neurônios desmielinizados, o que reduz a fuga de corrente dos axônios, restaurando a condução neuronal.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento **Fampyra® 10 mg (fampridina)** não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

2. A síndrome miastênica de Lambert-Eaton (LEMS) é uma doença neuromuscular incapacitante autoimune pré-sináptica causada por anticorpos contra canais de cálcio dependentes de voltagem pré-sinápticos. Reduz a liberação de acetilcolina (Ach), causando fraqueza muscular, redução ou ausência de reflexo e disautonomia. **Cerca de metade dos pacientes com SMLE têm câncer de pulmão de células pequenas associado.**
3. Em revisão da Cochrane, os três estudos elegíveis incluíram dois estudos controlados dos efeitos da 3,4-diaminopiridina em comparação com o placebo em um total de 38 pacientes com síndrome miastênica de Lambert-Eaton, um dos quais foi de desenho cruzado. Um terceiro estudo cruzado comparou o tratamento com imunoglobulina intravenosa com placebo em nove pacientes com síndrome miastênica de Lambert-Eaton. Uma meta-análise dos resultados do desfecho primário desses ensaios não foi possível devido às diferenças nas comparações e desfechos e, em dois ensaios, à falta de dados individuais dos pacientes.
4. Um estudo cruzado relatou uma melhora significativa na medida de desfecho primário da força miométrica dos membros quando os pacientes receberam imunoglobulina intravenosa em comparação com infusões de placebo. Este ensaio também demonstrou uma melhora na medida secundária de mudança na amplitude média do potencial de ação do músculo composto em repouso após a imunoglobulina intravenosa, mas essa melhora não atingiu significância. A melhora clínica durou até oito semanas.
5. Dois estudos com 3,4-diaminopiridina relataram uma melhora significativa no desfecho primário do escore de força muscular ou medição miométrica do membro após o tratamento. Ambos os ensaios também relataram uma melhora significativa no desfecho secundário da amplitude do potencial de ação muscular composto em repouso após 3,4-diaminopiridina, em comparação com o placebo. Uma meta-análise dos resultados do desfecho primário não foi possível devido a diferenças marcantes nesses dois ensaios em relação ao desfecho primário medidas. No entanto, uma meta-análise



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

do desfecho secundário (melhora na amplitude do potencial de ação muscular composto médio em repouso) foi possível. Foi necessário assumir uma correlação conhecida (similaridade) das respostas emparelhadas para cada indivíduo nos dois períodos de tratamento, a fim de permitir adequadamente o desenho cruzado de uma das duas tentativas (o coeficiente de correlação foi assumido como 0,5 nos cálculos). Usando esta abordagem, a meta-análise revelou um benefício geral significativo na amplitude potencial de ação do músculo composto após o tratamento com 3,4-diaminopiridina. A diferença média ponderada geral foi de 1,80 mV (intervalo de confiança de 95% 0,82 a 2,78), favorecendo o tratamento.

6. Evidências limitadas de ensaios clínicos randomizados mostraram que a 3,4-diaminopiridina ou a imunoglobulina intravenosa melhoraram os escores de força muscular e amplitudes do potencial de ação muscular composto em pacientes com síndrome miastênica de Lambert-Eaton. Existem dados insuficientes no momento para quantificar este efeito do tratamento. Outros tratamentos possíveis, como plasmaférese, esteróides e agentes imunossupressores não foram testados em ensaios clínicos randomizados.
7. A base do tratamento para **SMLE** é sintomática, mas a imunoterapia é necessária em casos mais graves pacientes afetados. As terapias sintomáticas visam aumentar a concentração de acetilcolina em a placa terminal do músculo. Enquanto os inibidores da acetilcolinesterase foram os primeiros medicamentos a serem usados para melhora dos sintomas, 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP, amifampridina) demonstrou ser mais efetivo. DAP bloqueia os canais de potássio pré-sinápticos, prolongando assim a ação concentrações potenciais e crescentes de cálcio pré-sináptico. Isso, então, resulta em aumento da liberação de acetilcolina. A eficácia do 3,4-DAP para aumentar a força muscular e repouso os potenciais de ação muscular compostos foram demonstrados por quatro ensaios controlados com placebo. Os efeitos são geralmente leves e os mais freqüentemente relatados são parestesias. O mais comum eventos adversos graves são crises epiléticas. **3,4-DAP é atualmente o tratamento de escolha em**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

pacientes com síndrome miastênica de Lambert-Eaton.

8. Para o tratamento sintomático da **SMLE**, a amifampridina (3,4-diaminopiridina [3,4-DAP]) é ideal porque aumenta a liberação de Ach na membrana pré-sináptica. Desde o primeiro uso de 3,4-DAP em pacientes com SMLE na década de 1980, 136 pacientes com SMLE foram tratados com amifampridinas nos estudos abertos e 208 pacientes nos oito estudos randomizados. **Esses estudos mostraram que a amifampridina é a droga mais eficaz para o tratamento sintomático da SMLE.** A dose recomendada é de 80 mg por dia, dividida 3 ou 4 vezes ao dia. Os efeitos colaterais são geralmente leves e os mais frequentemente relatados são parestesia.

9. Frente aos fatos acima expostos, apesar de no presente caso não constar a descrição técnica pormenorizada acerca do tratamento previamente instituído, com detalhamento das dosagens utilizadas, períodos de tratamento e demais tomadas de decisões clínicas realizadas ao longo do acompanhamento e apesar de não constar indicação em bula, considerando a enfermidade e o quadro clínico do paciente e, por fim, considerando as evidências científicas mais robustas disponíveis na atualidade acerca da eficácia e segurança do medicamento pretendido, entende-se que o mesmo pode trazer benefícios para pacientes em condições clínicas semelhantes à que aflige o Requerente em tela, como tentativa de tratamento para melhora da qualidade de vida, **sendo a responsabilidade pela utilização do medicamento Fampyra® para cada caso específico, de exclusiva responsabilidade do médico prescritor.**





Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

COCHRANE. **Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome (Review)**. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003279/epdf/full>>. Acesso em: 09 de junho de 2021.

Milanez FM, Pereira CAC, Trindade PHDM, Milinavicius R, Coletta ENAM. **Adenocarcinoma pulmonar, dermatomiosite e síndrome miastênica de Lambert-Eaton: uma rara associação**. J Bras Pneumol. 2008;34(5):333-336. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/2008_34_5_14_portugues.pdf>. Acesso em: 09 de junho de 2021.

Oh, S.J. **Amifampridine to treat Lambert-Eaton myasthenic syndrome**. Drugs Today (Barc). 2020 Oct;56(10):623-641. doi: 10.1358/dot.2020.56.10.3137144. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185628/>>. Acesso em: 09 de junho de 2021.

FAMPRIDINA. **Bula do produto Fampyra no sítio eletrônico da Anvisa**. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=FAMPYRA>>. Acesso em: 09 de junho de 2021.

Lorenzoni et al. **Non-paraneoplastic Lambert-Eaton syndrome**. Arq Neuropsiquiatr 2010;68(6). Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/anp/a/QfwdtgcfmLVprc6dDtrysVC/?format=pdf&lang=en>>. Acesso em: 09 de junho de 2021.

Lindquist and Stangel. **Update on treatment options for Lambert–Eaton myasthenic syndrome: focus on use of amifampridine**. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2011;7 341–349 DOI: 10.2147/NDT.S10464. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3148925/pdf/ndt-7-341.pdf>>. Acesso em: 09 de junho de 2021.