

NAT JUS/CE

Solicitante:

ANA CLEYDE VIANA DE SOUZA

Juíza de Direito Titular da 14ª Vara da Fazenda Pública

Comarca de Fortaleza

Número do processo: 0167024-52.2016.8.06.0001

Data: 06/08/2017

NOTA TÉCNICA

1. Tema
2. Considerações Teóricas
3. Eficácia do Medicamento
4. Evidências Científicas
5. Tratamentos disponibilizados pelo SUS
6. Sobre a Liberação pela ANVISA
7. Sobre a Incorporação pela CONITEC
8. Fornecimento da Medicação pelo SUS
9. Sobre a Presença de Diretriz Clínica do Ministério da Saúde ou de Órgão Público
10. Custo do Medicamento
11. Conclusões
12. Referências

1. TEMA

Trata-se o processo n.º0167024-52.2016.8.06.0001 de ação ordinária ajuizada por [REDACTED] em face do [REDACTED], no qual o Autor, criança de 7 anos, portadora de epilepsia de difícil controle, requerer que o Demandado seja condenado a lhe fornecer gratuitamente os medicamentos TRILEPTAL® SUSPENSÃO (60mg/ml), TOPIRAMATO (50mg) e FRISIUM® (10mg), conforme receituário médico de fls.23.

Assim, solicito esclarecimentos sobre os medicamentos prescritos (TRILEPTAL® SUSPENSÃO (60mg/ml), TOPIRAMATO (50mg) e FRISIUM® (10mg)), notadamente quanto a sua eficiência e adequação ao quadro clínico do paciente.

Atenciosamente,

ANA CLEYDE VIANA DE SOUZA
Juíza de Direito Titular da 14ª Vara da Fazenda Pública

2. CONSIDERAÇÕES TEÓRICAS

TRILEPTAL®

MEDICAMENTO (PRINCÍPIO ATIVO) Oxcarbazepina

MARCAS DISPONÍVEIS NO MERCADO:

- Selzic® - comprimido revestido de 300mg e 600mg
- Trileptal® - comprimido revestido de 300mg; 600mg e suspensão oral 60mg/ml.
- Alzepinol® - comprimido revestido de 300mg e 600mg
- Oxcarb® - comprimido revestido de 300mg; 600mg e suspensão oral de 60mg/ml.
- Zyoxipina® - comprimido revestido de 300mg e 600mg
- Oleptal® - comprimido revestido de 300mg e 600mg

O medicamento possui genérico, não foi avaliado quanto à recomendação pelo CONITEC e não se encontra disponível para o SUS para o tratamento da epilepsia. Não faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).

Tem registro na ANVISA e é fabricado pela Novartis® sendo importado e embalado em Taboão da Serra, SP.

FRISIUM®

MEDICAMENTO (PRINCÍPIO ATIVO) Clobazam

MARCAS DISPONÍVEIS NO MERCADO:

- Frisium® - comprimido revestido de 10mg e 20mg.
- Urbanil® - comprimido revestido de 10mg e 20mg.

O medicamento não possui genérico, foi avaliado quanto à recomendação pelo CONITEC, se encontra disponível para o SUS para o tratamento da epilepsia. Faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).

Tem registro e é fabricado por Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. em Suzano, SP.

Topiramato

- Denominação genérica
- Referência: Topamax®
- Disponível em comprimidos de 25mg, 50mg e 100mg.

O medicamento tem denominação genérica, foi avaliado quanto à recomendação pelo CONITEC, se encontra disponível para o SUS para o tratamento da

epilepsia. Faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).

O medicamento de marca tem registro e é fabricado pela Janssen-Cilag em SP; no entanto, o genérico é disponível por vários fabricantes no país como a EMS S/A, Medley, Sandoz, Biossintética.

3. EFICÁCIA DO MEDICAMENTO

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Existe até o presente um estudo robusto com evidência classe I que avaliou a eficácia da terapia adjuvante da oxcarbazepina em adultos com epilepsia parcial refratária e três estudos com evidência classe I no uso (monoterapia) em pacientes com epilepsia parcial refratária.

Existe um estudo classe I que avaliou a oxcarbazepina em 267 crianças e observou uma redução na frequência das crises de 35% versus 8,9% com placebo.

A Oxcarbazepina está indicada como monoterapia ou uso terapêutico adjuvante no tratamento de convulsão parcial em adultos e crianças de 04 a 16 anos com epilepsia.

Segundo um Consenso de Especialistas Brasileiros de 2013 a carbamazepina e a oxcarbazepina foram consideradas drogas de primeira linha para todos os

tipos de crises em pacientes com epilepsia focal sintomática.

Uma revisão sistemática da Cochrane realizada com a finalidade de comparar a eficácia e a tolerabilidade da carbamazepina em relação à oxcarbazepina para tratamento das crises epilépticas (parciais) revelou que as duas têm eficácia e tolerabilidade similares e a revisão não sugere a superioridade de uma em relação à outra.

A carbamazepina faz parte da Relação de Medicamentos Essenciais e é disponibilizada pelo SUS.

Existem 08 artigos com evidência classe I que avaliaram a eficácia do topiramato para convulsão parcial refratária como terapia adjuvante.

A carbamazepina, oxcarbazepina, clobazam e o topiramato são aprovados pelo *FDA*, agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos e fazem parte de recomendações das diretrizes para o tratamento da epilepsia refratária pela *American Epilepsy Society*.

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas sobre Epilepsia do Ministério da Saúde:

Carbamazepina

A carbamazepina é um iminodibenzil que inibe os disparos neuronais corticais repetitivos, sustentados e de alta frequência através do bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependente. Também possui uma discreta ação anticolinérgica.

Sua eficácia foi avaliada em duas revisões sistemáticas.

Tudur e colaboradores compararam carbamazepina e fenobarbital em monoterapia. Em quatro diferentes ensaios, incluindo 684 participantes, o estudo não encontrou diferenças entre esses dois fármacos na remissão de crises por 12 meses, nem no tempo.

de aparecimento da primeira crise. O fenobarbital é menos tolerado do que a carbamazepina. Gamble e colaboradores compararam a carbamazepina com a lamotrigina e encontraram maior eficácia da carbamazepina e melhor tolerância à lamotrigina em epilepsias focais e generalizadas. Esta revisão sistemática estudou cinco ensaios, com 1.384 pacientes.

Indicações:

- Monoterapia ou terapia adjuvante de crises focais, com ou sem generalização secundária.
- Crises TCG em pacientes com mais de um ano de idade.

Clobazam

O principal sítio de ação dos benzodiazepínicos é um receptor pós-sináptico do ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do SNC. Ao ligar-se aos receptores GABA, o clobazam, como todos os benzodiazepínicos, aumenta a frequência de aberturas destes receptores, aumentando, assim, o índice de correntes inibitórias no cérebro.

O clobazam é rapidamente absorvido pelo trato digestivo, atingindo picos de concentração máximos no sangue em cerca de 90 minutos. A meia-vida é longa (em torno de 20 horas). Este fármaco é fortemente ligado às proteínas séricas (cerca de 85% das moléculas). Suas principais vantagens são a alta eficácia, o rápido início de ação e a boa tolerabilidade. Possíveis desvantagens são o desenvolvimento de tolerância em 40% dos casos, risco elevado de dependência física e potenciais problemas relacionados à sua retirada (abstinência). Está associado com o desenvolvimento de tolerância, o que limita a sua utilidade no tratamento da epilepsia crônica.

É aprovado pelo FDA dos EUA apenas para como uma terapia adjuvante em pacientes maiores de 2 anos de idade com síndrome de Lennox-Gastaut (LGS).

Em outros países é utilizado como adjuvante para o tratamento de crises parciais.

O medicamento Clobazam encontra-se listado em PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA EPILEPSIA segundo Portaria SAS/MS nº 1319, de 25 de novembro de 2013; Retificada em 27 de novembro de 2015.

Revisão sistemática descrita no tratamento para EPILEPSIA do Ministério da Saúde concluiu que o Clobazam como agente anticonvulsivante adjuvante pode reduzir a frequência de crises nas epilepsias focais. No entanto, o estudo não define que tipo de paciente poderá se beneficiar mais com o fármaco, nem o período de tempo em que o benefício se manterá.

Indicações:

- Terapia adjuvante para crises parciais e generalizadas refratárias.
- Terapia intermitente (por exemplo, crises catameniais).

O Clobazam está listado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e faz parte do componente especializado, portanto, de responsabilidade de dispensação da Secretaria Estadual de Saúde.

Topiramato

Este fármaco é bem absorvido e minimamente ligado às proteínas plasmáticas. É parcialmente metabolizado no fígado, e cerca de 60% da dose é excretada inalterada na urina. Seu metabolismo sofre a influência de fármacos indutores de enzimas

hepáticas, tendo a meia-vida diminuída com o uso concomitante destes fármacos.

O topiramato apresenta um largo espectro de eficácia, e sua estrutura é distinta da dos outros anticonvulsivantes, tendo sido implicado em vários mecanismos de ação, incluindo bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, modulação negativa dos canais de cálcio tipo-L, ativação da condutância do potássio, potencialização da ação inibitória GABAérgica, além de antagonismo a receptores glutamatérgicos e inibição da anidrase carbônica.

Revisão sistemática conduzida por Jette e colaboradores confirmou a eficácia do topiramato como fármaco adjuvante no tratamento das epilepsias focais refratárias. Nesse estudo, foram revisados dez ECR, incluindo 1.312 pacientes. Os estudos foram relativamente de curta duração (11-19 semanas na fase duplo-cega).

Comparado ao placebo, o risco relativo (RR) para 50% ou mais de redução de crises foi de 2,85 (IC95% 2,27-3,59). Uma análise de regressão de doses revelou aumento do efeito terapêutico proporcional à dose utilizada, mas nenhuma vantagem adicional com doses acima de 300 mg/dia. Ataxia, tonturas, fadiga, náusea, sonolência e "anormalidades do pensamento" são efeitos adversos associados ao topiramato.

Em recente revisão sistemática, Ben-Menachem e colaboradores encontraram três estudos randomizados, controlados e duplo-cegos que demonstraram adequada efetividade do topiramato

em monoterapia em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada. Os estudos mostraram que o uso de altas doses de topiramato (400-500 mg/dia), comparado ao de baixas doses (50 mg/dia), está associado a significativa redução do número de crises após 6 meses de tratamento (54% versus 39%; $p = 0,02$) e a maior tempo para a ocorrência de uma primeira crise ($p < 0,001$), além de maior probabilidade de remissão de crises após 12 meses de tratamento (76% versus 59%; $p = 0,001$). Estes desfechos estiveram diretamente ligados às concentrações plasmáticas de topiramato.

Em estudo comparativo com carbamazepina (600 mg/dia) e com ácido valproico (1.250 mg/dia), não houve diferença significativa na redução de crises em 6 meses de tratamento em relação a topiramato (100 e 200 mg/dia). Os índices de redução de crises se mantiveram entre 44% e 49% com os 3 medicamentos.

Os efeitos adversos mais encontrados com o uso de topiramato durante a fase de escalonamento de doses nos três estudos foram parestesias (25%), fadiga (16%), tonturas (13%), sonolência (13%) e náusea (10%). Na fase de manutenção, foram observadas cefaleia (20%), diminuição do apetite (11%) e perda de peso (11%).

Arroyo e colaboradores encontraram disfunção cognitiva em 15% dos pacientes em uso de 50 mg/dia e em 24% dos pacientes em uso de 400 mg/dia. A incidência destes efeitos adversos parece ser menor em crianças e adolescentes.

Em estudo comparativo entre topiramato (50-175 mg/dia) e ácido valproico (500-1.750 mg/dia), em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil, Araújo Filho e colaboradores não encontraram diferenças significativas em 11 de 13 subtestes neuropsicológicos (WISC III) entre os grupos.

No entanto, o ácido valproico foi associado a escores significativamente maiores em testes de memória de curto prazo, atenção e velocidade de processamento, quando comparado com topiramato. Outro efeito adverso frequente observado com o uso de topiramato foi nefrolitíase.

Recente estudo aberto randomizado demonstrou que a eficácia do topiramato em adultos e crianças é equivalente à de carbamazepina nas epilepsias focais e à de ácido valproico nas epilepsias generalizadas recentemente diagnosticadas. No entanto, o estudo teve uma série de limitações referentes ao não cegamento, não controle de doses utilizadas e a não classificação adequada dos tipos de crises.

O topiramato pode ser útil como adjuvante no tratamento de pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut.

Indicações:

- Monoterapia para crises focais ou primariamente TCGs em pacientes mais de 10 anos de idade com intolerância ou refratariedade a outros medicamentos de primeira linha.
- Terapia adjuvante para crises focais, primariamente generalizadas ou crises

associadas com a síndrome de Lennox- Gastaut em pacientes mais de dois anos de idade.

5. TRATAMENTOS DISPONIBILIZADOS PELO SUS

Segundo ficha técnica sobre medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) o SUS disponibiliza os medicamentos abaixo para o tratamento da epilepsia, incluindo a carbamazepina, o **clobazam** e o **topiramato** (excluindo-se a **oxcarbazepina**).

Medicamento	Forma farmacêutica	Concentração
Carbamazepina	Comprimido	200 mg e 400 mg
	Suspensão oral	20 mg/ml
Clobazam	Comprimido	10 mg e 20 mg
Etossuximida	Xarope	50 mg/ml
Fenitoína	Comprimido	100 mg
Fenobarbital	Comprimido	100 mg
	Solução oral	40 mg/ml
Primidona	Comprimido	100 mg e 250 mg
Ácido Valproico	Cápsula ou comprimido	250 mg e 500 mg
Gabapentina	Cápsulas	300 mg e 400 mg
Topiramato	Comprimido	25 mg, 50 mg e 100 mg
Lamotrigina	Comprimido	25 mg, 50 mg e 100 mg
Vigabatrina	Comprimido	500 mg

Fonte: www.conitec.gov.br em 17/06/2015

6. SOBRE A LIBERAÇÃO PELA ANVISA

Os medicamentos Trileptal[®](Oxcarbazepina), Topiramato e Frisium[®](Clobazam) possuem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária(ANVISA) e dentre as finalidades, encontra-se o tratamento adicional em casos de epilepsia não adequadamente

controlados como uso de outros anticonvulsivantes em monoterapia.

7. SOBRE A INCORPORAÇÃO PELA CONITEC

A oxcarbazepina **não** está recomendada (não avaliada) pelo CONITEC.

O medicamento oxcarbazepina já foi analisado pela CONITEC que deliberou por não incorporar o medicamento para uso junto ao SUS, visto que a carbamazepina dispõe do mesmo mecanismo de ação e não houve superioridade da oxcarbazepina frente a outros fármacos utilizados no tratamento da epilepsia.

O topiramato e o clobazam são medicamentos já incorporados no âmbito do SUS.

8. FORNECIMENTO DA MEDICAÇÃO PELO SUS

O Trileptal[®] (Oxcarbazepina) **não** é disponibilizado pelo SUS.

O Topiramato e o Frisium[®] (Clobazam) são disponíveis pelo SUS.

9. SOBRE A PRESENÇA DE DIRETRIZ CLÍNICA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE OU DE ÓRGÃO PÚBLICO

Há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas sobre Epilepsia através da Portaria SAS/MS nº 1319, de 25 de novembro de 2013 que foi retificada em 27 de novembro de 2015.

O protocolo recomenda o uso dos medicamentos **carbamazepina**, **clobazam**, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, primidona, **topiramato**, vigabatrina, ácido valpróico e valproato de sódio.

Fonte:

<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-epilepsia-livro-2013.pdf>

10. CUSTO DOS MEDICAMENTOS

TRILEPTAL® (NOVARTIS) 60 MG/ML SUS OR CT FR VD
100 ML

ICMS 0% PF: R\$35,58 PMC: R\$49,19

ICMS 18% PF:R\$43,39 PMC: R\$59,98

Dose 7,5ml c/8h (07 frascos ao mês):

Total: Entre R\$249,06 a R\$419,86 (mês)

FRISIUM[®] (SANOFI-AVENTIS) 10 MG COM CT BL
AL PLAS INC X 20

ICMS 0% PF: R\$9,14 PMC: R\$12,64

ICMS 18% PF: R\$11,15 PMC: R\$15,41

Dose 01cp(10mg) c/ 8h (5 caixas ao mês)

Total: R\$45,7 a R\$77,05 (mês)

TOPIRAMATO

TOPTIL (SANDOZ)

50 MG COM REV CT BL AL/AL X 30

ICMS 0% PF R\$26,95 PMC R\$37,26

ICMS18% PF R\$32,87 PMC R\$45,44

ARASID (ACCORD)

50 MG COM REV CT BL AL/AL X 30

ICMS 0% PF R\$70,73 PMC R\$97,78

ICMS18% PF R\$86,25 PMC R\$119,24

TOPIRAMATO (ACCORD)

50 MG COM REV CT BL AL/AL X 30

ICMS 0% PF R\$61,72 PMC R\$85,32

ICMS18% PF R\$75,27 PMC R\$104,06

ÉGIDE (LIBBS) 50 MG COM REV CT BL AL AL X 30

ICMS 0% PF R\$36,1 PMC R\$49,91

ICMS18% PF R\$44,03 PMC R\$60,87

TOPIT (MEDLEY) 50 MG COM REV CT BL AL/AL X 30

ICMS 0% PF R\$23,47 PMC R\$32,45

ICMS18% PF R\$28,62 PMC R\$39,57

TOPAMAX (JANSSEN-CILAG) 50 MG COM REV CT BL
AL/AL X 60

ICMS 0% PF: R\$179,45 PMC: R\$248,08

ICMS 18% PF: R\$218,84 PMC: R\$302,53

Dose: 50mg de 8-8h (03 caixas ao mês)

Total: R\$70,4 a R\$357,00 ao mês (Genérico)

R\$268,0 a R\$453,00 ao mês (Referência)

11. CONCLUSÕES

Existem evidências científicas e protocolos clínicos que recomendam o uso do TRILEPTAL[®], TOPIRAMATO e FRISIUM[®] no controle da epilepsia refratária em adultos e em crianças como no caso em apreciação.

O medicamento **TRILEPTAL[®] Oxcarbazepina** possui genérico, apesar de ter registro na ANVISA e indicação prevista no tratamento da epilepsia não foi avaliado quanto à recomendação pelo CONITEC e não se encontra disponível para o SUS para o tratamento da epilepsia. Não faz parte ainda da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).

Não está contemplado nas Diretrizes para o Tratamento da Epilepsia do Ministério da Saúde.

O tratamento em questão com o TRILEPTAL[®] Oxcarbazepina custa entre R\$249,06 a R\$419,86 por mês.

Há evidências de que a carbamazepina em relação à oxcarbazepina têm eficácia e tolerabilidade semelhantes sem superioridade de uma em relação à outra para o tratamento das crises epiléticas.

A carbamazepina integra a Relação de Medicamentos Essenciais e está incluída na lista de

Assistência Farmacêutica do SUS. Faz parte de **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)** para o Tratamento da Epilepsia do Ministério da Saúde sendo disponibilizada pelo SUS a um custo menor em relação à oxcarbazepina.

O medicamento **Topiramato** tem denominação genérica, é aprovado pela ANVISA para o tratamento da epilepsia, foi avaliado quanto à recomendação pelo CONITEC, se encontra disponível para o SUS. Faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e de Diretrizes para o Tratamento da Epilepsia do Ministério da Saúde.

O tratamento em questão com o Topiramato tem um custo total de cerca de R\$70,4 a R\$357,00 ao mês (Genérico) e de R\$268,0 a R\$453,00 ao mês. (Referência).

O medicamento **FRISIUM® (clobazam)** não possui genérico, tem aprovação pela ANISA e se encontra disponível para o SUS para o tratamento da epilepsia. Faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e de Diretrizes para o Tratamento da Epilepsia do Ministério da Saúde.

O tratamento em questão com o Frisium® (clobazam) tem um custo mensal total entre R\$45,7 a R\$77,05.

12. REFERÊNCIAS

1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas sobre Epilepsia. Ministério da Saúde. 2015
2. RENAME 2014
3. Treating patients with medically resistant epilepsy. *Neurol Clin Pract* 2011 Dec; 1(1): 14-21.
4. Drug-Resistant Epilepsy. Patrick Kwan, Steven C. Schachter, and Martin J. Brodie. *N Engl J Med* 2011; 365:919-26.
5. Saúde e Economia. Epilepsia. ANVISA. Ano III. Edição no 5. Abril, 2011.
6. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva
PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO www.anvisa.gov.br.
Atualizada em 21/07/2017.
7. OXCARBAZEPINA PARA O TRATAMENTO DA EPILEPSIA. CONITEC. www.conitec.gov.br
Última atualização 17/06/2015
8. Koch MW, Polman SKL.
Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006453.
DOI: 10.1002/14651858. CD006453. pub2.
9. *Epilepsy Currents*, Vol.16, No. 1
(January/February) 2016 pp. 48–61
10. J.A.French, A.M.Kanner, J.Bautista, et al. *Neurology* 2004; 62; 1261-1273. April, 2004

