



NOTA TÉCNICA Nº 302

Solicitante: Juíza Dra. Mabel Viana Maciel

Número do processo: 0142240-06.2019.8.06.0001

Data: 11/07/19

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	
2. Considerações teóricas-----	
3. Evidências científicas-----	
4. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	
5. Sobre o registro na ANVISA -----	
6. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	
8. Custo do medicamento -----	
9. Esclarecimentos -----	
10. Conclusões-----	
11. Referências-----	



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de pedido de avaliação a respeito de LEVETIRACETAM, LAMOTRIGINA, VIGABATRINA para paciente de 01 ano e 10 meses portador de EPILEPSIA REFRATÁRIA e DISTÚRBO DO ESPECTRO AUTISTA (CID 10 G40 / F 54).

- LEVETIRACETAM 250 mg, 03 (três) vezes ao dia, sendo 90 comprimidos por mês;
- LAMOTRIGINA 100 mg, 02 (duas) vezes ao dia, totalizando 60 comprimidos por mês; e
- VIGABATRINA 500 mg, 03 (três) vezes ao dia, sendo 90 comprimidos por mês.

2) Considerações teóricas

A Epilepsia (também chamada transtorno epiléptico) é uma doença cerebral crônica caracterizada por convulsões recidivantes (≥ 2) sem desencadeantes (i. e., não relacionadas a estressores reversíveis) e que ocorrem em intervalos de 24 h. Um convulsão única não é considerada uma crise epiléptica. A epilepsia em geral é idiopática, porém várias doenças cerebrais, como malformações, AVC e tumores, podem causar epilepsia sintomática.

O tratamento ideal das convulsões é eliminar as causas sempre que possível. Se a causa não puder ser corrigida ou identificada, muitas vezes é necessária a administração de antiepilépticos, em particular depois de uma segunda crise epiléptica; a utilidade de antiepilépticos após uma única crise epiléptica é controversa e os riscos e benefícios devem ser discutidos com o paciente.

3) Evidências científicas



As recomendações da Liga Internacional contra Epilepsia (ILAE), baseadas apenas em evidências de eficácia e efetividade, para escolha de fármacos anticonvulsivantes, são as seguintes:

- adultos com epilepsia focal - carbamazepina, fenitoína e ácido valproico;
- crianças com epilepsia focal - carbamazepina;
- idosos com epilepsia focal - lamotrigina e gabapentina;
- adultos e crianças com crises TCG, crianças com crises de ausência, epilepsia rolândica e epilepsia mioclônica juvenil - nenhuma evidência alcançou níveis A ou B.

LEVETIRACETAM

Segundo o PCDT da Epilepsia (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 - 27/06/2018):

“O levetiracetam é um s-enantiômero, análogo do piracetam, introduzido no mercado em 2000, e que agora é comercializado em mais de 50 países. Acredita-se que o levetiracetam exerça suas propriedades antiepilépticas ligando-se especificamente à proteína 2A da vesícula sináptica, interferindo com a exocitose e liberação de neurotransmissor na fenda sináptica. Com base nos resultados de ensaios pivotais duplo-cegos realizados nos Estados Unidos e na Europa, seu uso como terapia adjuvante para crises focais em adultos foi aprovado, e apresenta controle eficaz de crises em adultos, tanto focais quanto generalizadas. Verificou-se que tem efeito antiepiléptico não inferior à carbamazepina. O levetiracetam apresenta um perfil farmacocinético favorável, com rápido início de ação e baixa ligação a proteínas, e acredita-se que, por isso, apresente menos efeitos adversos e menor interação com outros fármacos. Uma meta-análise, com 11 estudos e o total de 1.861 pacientes participantes, concluiu que, comparado a placebo, o levetiracetam como terapia adjuvante, na dose de 2 g/dia, proporcionou redução quatro vezes maior de crises focais em adultos (taxa de resposta de 30%). Em crianças, na dose de 60 mg/kg/dia, o levetiracetam apresenta o dobro de eficácia em relação a placebo, com taxa de resposta de 25%⁷⁸. A eficácia e segurança do levetiracetam foram confirmadas em recente meta-análise⁷⁹, na qual o fármaco utilizado como terapia adjuvante em epilepsi-



as com múltiplos tipos de crises foi significativamente superior ao placebo na redução na frequência de crises em pelo menos 50% e no índice de pacientes com remissão de crises, além de ter demonstrado frequência muito baixa de efeitos adversos sérios (trombocitopenia, leucopenia, rash cutâneo). (BRASIL, 2018)“

As indicações de bula para tratamento da população pediátrica são:

- terapia adjuvante no tratamento de:
 - crises focais/parciais em adultos, crianças e bebês a partir de 1 mês de idade, com epilepsia.
 - crises mioclônicas em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos com epilepsia mioclônica juvenil.
 - crises tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos e crianças com mais de 6 anos de idade, com epilepsia idiopática generalizada.

As indicações do PCDT são:

- Pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico-clônico generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha;
- Crises mioclônicas em pacientes com EMJ, como terapia adjuvante em casos refratários;
- Tratamento de crises epiléticas em pacientes com microcefalia causada pelo vírus Zika, como terapia adjuvante, no caso de falha terapêutica de outros antiepilépticos preconizados neste Protocolo.

Há trabalhos mostrando evidência limitada nos casos de tratamento do status de mal epilético:

- Neurocritical care guidelines (NCS [Brophy 2012]): Dados limitados disponíveis: Bebês, Crianças e Adolescentes: IV: 20 a 60 mg / kg em dose única; iniciar a terapia de manutenção com base na resposta clínica e no tipo de transtorno convulsivo; Nota: A dose máxima em adultos é de 3.000 mg / dose.



- American epilepsy society guidelines (AES [Glauser 2016]): Dados limitados disponíveis: Bebês, Crianças e Adolescentes: IV: 60 mg / kg em dose única; dose máxima: 4.500 mg / dose; iniciar a terapia de manutenção com base na resposta clínica e no tipo de transtorno convulsivo.

Em revisão sistemática da Cochrane de 2012 por Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL e Marson AG, o levetiracetam foi uma das drogas antiepilépticas novas avaliadas. Houve uma redução significativa na frequência de convulsão com o uso de levetiracetam em cada dose analisada comparado com placebo. Os achados ressaltam que levetiracetam pode ser efetivo em reduzir as convulsões focais e que pode também ser bem tolerado em adultos e crianças. A revisão alerta para a necessidade de validação sobre possível alteração comportamental em crianças e ainda, que os resultados não são relevantes quanto ao uso do levetiracetam em convulsões generalizadas como agente único.

OBS: O medicamento levetiracetam na concentração de 250mg comprimido, como requerido na prescrição, existe somente disponível no mercado por meio da marca Kepra® do laboratório UCB BIOPHARMA. A bula recomenda que para crianças menores a apresentação a ser utilizada seja a de solução oral (100 mg/ml).

LAMOTRIGINA

Segundo o PCDT da Epilepsia (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 - 27/06/2018):

“O principal mecanismo de ação da lamotrigina parece envolver a inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem, resultando em inibição dos potenciais elétricos pós-sinápticos. Não parece ter efeito GABAérgico e não tem semelhança química com os antiepilépticos indutores enzimáticos. Alguns autores sugerem uma associação de lamotrigina com ácido valproico para o tratamento de pacientes refratários, a fim de se obter uma eficácia maior, devido às possíveis interações farmacodinâmicas favoráveis entre os dois fármacos. Revisão sistemática da Cochrane, recentemente revisada, reafirmou a



eficácia da lamotrigina como terapia adjuvante na redução da frequência de crises em pacientes com epilepsias focais refratárias. Foram revisados os casos de 1.243 pacientes em três estudos de lamotrigina como fármaco adjuvante e em oito estudos cruzados. Comparada ao placebo, a lamotrigina apresentou maior redução na frequência de crises (50% ou mais), com uma RC geral de 2,71 (IC95%: 1,87-3,91). A efetividade da lamotrigina como tratamento de adição de crises TCG refratárias foi avaliada em revisão sistemática da Cochrane, tendo sido identificados apenas dois estudos de curto prazo mostrando algum benefício. Os autores concluem que as evidências são insuficientes para resultar em recomendação, sendo necessários mais estudos de longo prazo. Há estudos demonstrando que a lamotrigina é mais bem tolerada do que a carbamazepina em idosos. Uma atualização dos parâmetros práticos recomendados pela ILAE no tratamento da epilepsia em mulheres, com foco na gestação, realizou uma revisão sistemática de artigos publicados entre 1985 e 2007. Conclui-se que é altamente provável que a exposição intrauterina a ácido valproico, no primeiro trimestre da gestação, tenha maior risco para malformações congênitas importantes em relação à carbamazepina, e possivelmente em comparação com a fenitoína e com a lamotrigina. No entanto, convém lembrar que o uso de anticoncepcionais orais diminui a concentração plasmática de lamotrigina, além do que, durante a gestação, o metabolismo deste fármaco encontra-se aumentado. Recente estudo demonstrou que, com uma rigorosa monitorização do paciente, o risco de aumento da frequência de crises não foi maior do que com outros fármacos antiepilépticos. Por conta dos menores riscos de teratogênese, e por proporcionar menor ganho de peso em relação ao ácido valproico, a lamotrigina tem sido apontada como um fármaco de escolha no tratamento da EMJ em mulheres em idade fértil. Entretanto, nem todos os tipos de crises são tratados com a mesma eficácia pela lamotrigina, e alguns deles inclusive podem ser agravados, como determinadas crises mioclônicas.

Indicações:

- Monoterapia de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 12 anos de idade com intolerância ou refratariedade a FAE de primeira linha;



- Monoterapia de crises primariamente generalizadas em pacientes com mais de 12 anos de idade com intolerância ou refratariedade a FAE de primeira linha;
- Terapia adjuvante de crises focais em pacientes mais de 2 anos de idade;
- Terapia adjuvante de crises generalizadas da síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes com mais de 2 anos de idade. (BRASIL, 2018)”

A efetividade da lamotrigina como tratamento de adição de crises tônico-clônicas generalizadas refratárias foi avaliada em revisão sistemática da Cochrane, tendo sido identificados apenas dois estudos de curto prazo mostrando algum benefício. Os autores concluem que as evidências são insuficientes para resultar em recomendação, sendo necessários mais estudos de longo prazo. Há estudos demonstrando que a lamotrigina é mais bem tolerada do que a carbamazepina em idosos.

Os principais efeitos adversos relatados são dor de cabeça, náusea, vômitos, visão dupla, tonturas, incoordenação e tremor. Existem relatos de reações adversas dermatológicas que, geralmente, têm ocorrido nas primeiras oito semanas após o início do tratamento com Lamictal®. A maioria dos exantemas (rash) é leve e autolimitado. Entretanto, também foram relatados exantemas de pele graves que requeriam hospitalização e descontinuação de Lamictal®, incluindo exantemas com potencial risco de morte, como Síndrome de Stevens Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell). A incidência dessas erupções cutâneas, que incluíram a síndrome de Stevens-Johnson, é de aproximadamente 0,3% a 0,8% em pacientes pediátricos (2 a 17 anos de idade) e de 0,08% a 0,3% em adultos que recebem lamotrigina. Uma morte relacionada à erupção foi relatada em uma coorte prospectivamente seguida de 1.983 pacientes pediátricos (2 a 16 anos de idade) com epilepsia tomando lamotrigina de liberação imediata como terapia adjuvante. Na experiência mundial pós-comercialização, foram relatados casos raros de necrólise epidérmica tóxica e / ou morte relacionada à erupção cutânea em pacientes adultos e



pediátricos, mas esses números são muito poucos para permitir uma estimativa precisa da taxa. Além da idade, ainda não existem fatores identificados que possam prever o risco de ocorrência ou a gravidade da erupção cutânea causada pela lamotrigina. Há sugestões, ainda que comprovadas, de que o risco de erupção cutânea também pode ser aumentado pela co-administração de lamotrigina com valproato (inclui ácido valpróico e divalproato de sódio), excedendo a dose inicial recomendada de lamotrigina ou excedendo o escalonamento de dose recomendado para lamotrigina. No entanto, casos foram relatados na ausência desses fatores.

Quase todos os casos de erupções com risco de vida associadas à lamotrigina ocorreram dentro de 2 a 8 semanas após o início do tratamento. No entanto, casos isolados foram relatados após tratamento prolongado (por exemplo, 6 meses). Conseqüentemente, a duração da terapia não pode ser usada como um meio de prever o risco potencial anunciado pela primeira aparição de uma erupção cutânea.

OBS: O medicamento lamotrigina na concentração de 100mg comprimido, como requerido na prescrição, existe disponível no mercado por meio de diversas marcas, sendo o Lamictal® do laboratório GlaxoSmithKline o medicamento de referência.

VIGABATRINA

Segundo o PCDT da Epilepsia (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 - 27/06/2018):

“A vigabatrina é um análogo estrutural do GABA que inibe irreversivelmente a GABA-transaminase (GABA-T), aumentando os níveis sinápticos de GABA no cérebro. As duas maiores indicações deste fármaco são o tratamento de crises de espasmos epilépticos e de crises focais refratárias. Seu uso em adultos restringe-se a pacientes com epilepsia grave que não respondem a outros FAE, devido a seus potenciais efeitos adversos graves. No entanto, comparada à carbamazepina, sua eficácia é inferior em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada. Revisão sistemática da Cochrane comparando eficácia e segurança em relação a carbamazepina concluiu que as evidências são in-



suficientes para recomendar a vigabatrina como primeira escolha. Ela também agrava mioclônias. Em crianças, no entanto, a vigabatrina é altamente efetiva na síndrome de West, especialmente quando associada a esclerose tuberosa. Numa revisão sistemática, incluindo 747 pacientes em uso adjuvante de vigabatrina para tratamento de epilepsias focais, em 11 ECR, Hemming e colaboradores¹²⁹ concluíram que a vigabatrina é 2,5 vezes mais eficaz do que placebo. Também os pacientes tratados com vigabatrina apresentaram 2,5 vezes mais efeitos adversos quando comparados a placebo (principalmente fadiga e sonolência). A eficácia da vigabatrina é maior nas crises focais sem generalização secundária, tanto como terapia adjuvante quanto em monoterapia. A vigabatrina é eficaz para tratamento da síndrome de West (espasmos epiléticos, EEG com hipsarritmia e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor). Apesar de haver poucos estudos metodologicamente aceitáveis e, até o momento, poucos pacientes selecionados, Hancock e colaboradores concluíram, numa revisão sistemática, que a vigabatrina deve ser considerada o fármaco de primeira escolha em espasmos epiléticos associados à esclerose tuberosa. A vigabatrina piora crises generalizadas primárias, provoca aumento de ausências e pode desencadear crises mioclônicas. É contraindicada para epilepsias mioclônicas e para crises TCG primárias. Os principais efeitos adversos são irritabilidade, insônia e distúrbios psiquiátricos. Efeitos sobre os campos visuais (retração concêntrica) foram confirmados em muitos estudos, sendo encontrados em até 40% dos pacientes tratados. Eles são progressivos nos pacientes que continuam usando o fármaco e dependem de dose cumulativa, sendo reversíveis apenas quando suspensa precocemente. Estes efeitos são provavelmente resultantes da toxicidade da vigabatrina sobre os cones da retina periférica e devem ser ativamente buscados por meio de estudos de eletrorretinografia e potenciais evocados visuais, uma vez que a maioria dos pacientes é assintomática. Em recente meta-análise, com 11 estudos selecionados e 747 participantes, a vigabatrina mostrou-se eficaz como adjuvante para tratamento de crises refratárias, comparado ao placebo, em doses entre 1.000 e 6.000 mg/dia (OR: 2,58). No entanto, o OR para re-



tirada do estudo também foi elevado, sendo os principais efeitos adversos observados cansaço e confusão mental.

Indicações:

- Monoterapia de espasmos epiléticos, particularmente nos casos de Esclerose Tuberosa;
- Terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes de qualquer idade. (BRASIL, 2018)”

OBS: O medicamento vigabatrina 500mg comprimido, como requerido na prescrição, existe somente disponível no mercado por meio da marca Sabril® do laboratório Sanofi-Aventis.

4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS disponibiliza os seguintes medicamentos, por meio do PCDT da Epilepsia (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 - 27/06/2018):

Ácido valproico (valproato de sódio): comprimidos ou cápsulas de 250 mg, comprimidos de 500 mg e solução e xarope de 50 mg/mL.

Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400 mg, suspensão oral de 20 mg/mL.

Clobazam: comprimidos de 10 e 20 mg

Clonazepan: solução oral (2,5 mg/ml).

Etossuximida: xarope de 50 mg/mL.

Fenitoína: comprimidos de 100 mg, suspensão oral 20 mg/mL.

Fenobarbital: comprimidos de 100 mg e solução oral 40 mg/mL.

Gabapentina: cápsulas de 300 e 400 mg.

Lamotrigina: comprimidos 25, 50 e 100 mg.

Levetiracetam: comprimidos de 250 e 750 mg; solução oral 100 mg/mL

Primidona: comprimidos de 100 e 250 mg.

Topiramato: comprimidos 25, 50 e 100 mg.



Vigabatrina: comprimidos de 500 mg.

5) Sobre o registro na ANVISA

Os medicamentos requeridos possuem registro na ANVISA.

- Keppra® (medicamento de referência) - LEVETIRACETAM 250 mg- Registro no M.S. n.º: 1.2361.0083
- Lamictal® (medicamento de referência) - LAMOTRIGINA 100 mg - Registro no M.S. n.º: 1.0107.0006
- Sabril® (medicamento de referência) - VIGABATRINA 500 mg - Registro no M.S. n.º: 1.1300.0199.

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Os medicamentos requeridos (levetiracetam 250 mg, lamotrigina 100 mg, vigabatrina 500 mg) estão incorporados ao SUS, onde são disponibilizados por meio do PCDT da Epilepsia (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 - 27/06/2018). Porém, é importante ressaltar que os medicamentos requeridos são financiados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), que é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em PCDT publicadas pelo MS. A solicitação destes medicamentos necessita de um Laudo Médico (LME) e exames específicos para solicitação de medicamentos a serem avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

OBS: O medicamento Keppra® (levetiracetam 250 mg), mesmo tendo sido incorporado pela CONITEC por meio da Portaria SCTIE/MS Nº 56 desde dezembro de 2017, ainda não foi fornecido pelo Ministério da Saúde, que é o órgão responsável pela sua aquisição e distribuição aos estados.



Já os medicamentos lamotrigina 100 mg e vigabatrina 500 mg estão sendo fornecidos regularmente pela Secretaria da Saúde do Ceará aos pacientes cadastrados e que se encontram dentro dos critérios de inclusão.

7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

Como já mencionado, existe um PCDT da Epilepsia publicado por meio da Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17, de 27/06/2018.

8) Custo do medicamento

Medicamento LEVETIRACETAM 250 mg (KEPPRA®)	PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO KEPPRA® - levetiracetam - (UCB BIOPHARMA) 250 MG COM REV CT BL AL PVC TRANS X 30				
	INDICAÇÃO/POSOLOGIA: 03 (três) vezes ao dia, sendo 90 comprimidos por mês				
	PMC 18%	ICMS	PMVG 18%	Custo estimado do tratamento mensal	médio do estimado do tratamento anual –
	R\$ 54,81		R\$ 32,85	R\$ 98,55	R\$ 1.182,60
PMC: preço máximo ao consumidor. PMVG: preço máximo de venda ao governo. Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG. *TABELA CMED – Atualizada em 01/07/2019					

Medicamento LEVETIRACETAM 100 mg/mL (KEPPRA®)	PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO KEPPRA® - levetiracetam - (UCB BIOPHARMA) 100 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB 150 ML+ SER 3 ML				
	INDICAÇÃO/POSOLOGIA: 750 mg por dia que corresponde a 7,5 mL por dia da solução				
PMC 18%	ICMS	PMVG 18%	Custo estimado do tratamento mensal – 225mL/mês	médio do estimado do tratamento anual –	



	RS 118,59	RS 71,07	RS 106,61	RS 1.279,32
<p>PMC: preço máximo ao consumidor. PMVG: preço máximo de venda ao governo. Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG. *TABELA CMED – Atualizada em 01/07/2019</p>				

<p>Medicamento LAMOTRIGINA 100 mg (LAMICTAL®)</p>	<p>PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO LAMICTAL® - lamotrigina - (GlaxoSmithKline) 100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30</p>				
	<p>INDICAÇÃO/POSOLOGIA: 02 (duas) vezes ao dia, totalizando 60 comprimidos por mês</p>				
	PMC 18%	ICMS	PMVG 0% (OBS: na tabela CMED tem referência o valor com ICMS 0%)	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento anual –
	RS 429,01		RS 203,17	RS 406,34	RS 4.876,08
<p>PMC: preço máximo ao consumidor. PMVG: preço máximo de venda ao governo. Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG. *TABELA CMED – Atualizada em 01/07/2019</p>					

<p>Medicamento VIGABATRINA 500 mg (SABRIL®)</p>	<p>PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO SABRIL® - vigabatrina - (SANOFI-AVENTIS) 500 MG COM REV CT BL AL PLAS AZUL X 60</p>				
	<p>INDICAÇÃO/POSOLOGIA: 03 (três) vezes ao dia, sendo 90 comprimidos por mês</p>				
	PMC 18%	ICMS	PMVG ICMS 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento anual –
	RS 332,08		RS 191,78	RS 287,67	RS 3.452,04
<p>PMC: preço máximo ao consumidor. PMVG: preço máximo de venda ao governo. Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG.</p>					



PMVG.

*TABELA CMED – Atualizada em 01/07/2019

9) Conclusões

Os medicamentos solicitados na petição estão todos incorporados ao SUS ao PCDT da Epilepsia publicado por meio da Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17, de 27/06/2018. Porém, o medicamento Keppra ainda não está com o fornecimento regular sendo feito pelo MS.

O CID 10 G40 - Epilepsia e síndromes epiléticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal – é contemplado no PCDT da Epilepsia.

Porém, as indicações contempladas no PCDT para o medicamento lamotrigina incluem crianças com mais de 2 anos de idade. Além disso, o uso concomitante com ácido valproílico associado a utilização em tenra idade é associada a erupções cutâneas graves. Assim não recomendamos o uso da lamotrigina no caso em questão.

No caso do levetiracetam, o PCDT de epilepsia não contemplou seu uso em crianças menores de 6 anos embora o uso em crianças menores seja preconizado em bula para tratamento de crises focais parciais e a própria CONITEC autorize esse uso em crianças menores acometidas por microcefalia e epilepsia de difícil controle. A apresentação recomendada para crianças menores é a solução oral (100 mg/ml) e não comprimidos como solicitado no processo. Dessa forma sugerimos ao médico assistente que refaça o cálculo da dose necessária do levetiracetam usando a apresentação em solução oral (100 mg/ml). Sendo assim, a indicação de levetiracetam encontra-se respaldada pelas evidências científicas.

A vigabatrina encontra-se contemplada no PCDT de epilepsia para uso em qualquer idade e, portanto, tem respaldo das evidências científicas para o caso em questão.

10) Resposta aos quesitos



1) **Qual o tratamento disponibilizado pelo sistema público para a doença que acomete o autor?**

RESPOSTA : VIDE ITEM 4

2) **As substâncias listadas no processo 0142240-06.2019.8.06.0001e são aprovadas pela ANVISA (ou outros órgãos reguladores) e incorporadas ao SUS ?**

RESPOSTA: Sim. VIDE ITENS 5 E 6.

3) **Qual o fundamento para indeferimento do registro na Anvisa, se for o caso?**

RESPOSTA: NÃO SE ADEQUA.

4) **Há procedimento com pedido de registro dos medicamentos na ANVISA (se aplicável)?**

RESPOSTA: NÃO SE ADEQUA.

5) **Há, no mercado nacional, produto(s) que substitua(m) o solicitado?**

RESPOSTA: Existem vários medicamentos indicados no PCDT da Epilepsia, tendo cada um indicações específicas para tipos, características, fase, etc, da patologia.

6) **Há necessidade de que sejam ministrados todos os medicamentos, inclusive o ISODIOLEX já que, em tese, todos seriam antiepiléticos?**

RESPOSTA: Não é possível responder a esse quesito porque essa demanda foi enviada à outra equipe do NATJUS.

7) **Existem estudos que comprovam a eficácia das referidas drogas, e qual o índice de cura, assim como há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Caso positivo, aplica-se a situação da demandante?**

RESPOSTA: Existem estudos que comprovam a eficácia das drogas, tanto que foram incorporadas pela CONITEC ao SUS, no entanto elas são utilizadas para controle da doença e não para cura.

8) **Existem outras drogas similares que sirvam de forma igualmente eficaz? (Em caso positivo, indicar um comparativo de preços, se aprovada pela ANVISA e se incorporado ao SUS?)**



RESPOSTA: Levetiracetam, lamotrigina, vigabatrina são incorporados ao SUS e deveriam estar sendo distribuídos regularmente. Não cabe nesse caso, questionamento quanto à alternativa dentro do SUS. Além do mais, o relatório médico não especificou o tipo de crise convulsiva, impossibilitando análise mais detalhada.

9) Os medicamentos são produzidos-fornecidos por empresa sediada no País ou depende de importação?

RESPOSTA: Sim.

10) Qual o prazo necessário para seu fornecimento?

RESPOSTA: A criança encontrava-se internada em UTI na época da elaboração do relatório médico, portanto o fornecimento deve ser imediato.

O prazo depende do processo de aquisição feito pela SESA/CE.

11) Existe alguma outra observação a ser feita?

RESPOSTA: O medicamento Levetiracetam (Keppra®) foi aprovado (Dezembro, 2017) pelo MS/CONITEC por meio da Portaria SCTIE/MS no. 56 para ser oferecido pelo SUS. Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias, contudo, ainda não ocorreu o primeiro fornecimento. O Ministério da Saúde já definiu, em CIT, que grupo de financiamento este medicamento foi alocado (Grupo 1ª, compra centralizada pelo Ministério da Saúde). Já entrou na programação para este trimestre a apresentação líquida do Levetiracetam, o qual aguardamos o fornecimento para entrega as unidades. A apresentação em comprimido ainda não foi programada pelo Ministério as Saúde, no entanto essa apresentação foi contemplada no relatório de incorporação da CONITEC.

11) Referências

1. Portaria SAS/MS no 1.319, de 25 de novembro de 2013.
2. RENAME, Brasília, 2018;
3. Resolução CIB-CE nº 169/2018.
4. Resolução CIB-CE nº 171/2018.



5. Portaria nº 1554/GM de 2013, que aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
6. Nota técnica nº98 NAT-TJ CE
7. Portaria nº 56, de 1º de dezembro de 2017
8. Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 - 27/06/2018 – PCDT da Epilepsia.