

**NOTA TÉCNICA Nº 484****Solicitante:** Dr. André de Carvalho Amorim

Vara Única da Comarca de Reriutaba

Número do processo: 0280009-39.2020.8.06.0157**Data:** 14/10/2020

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Página
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2-3
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas	3-4
4. Sobre a liberação na ANVISA	5-6
5. Custo da medicação	6-7
6. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	7
7. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	7-8
8. Conclusões	8-10
9. Referências	10-11



1) Tema

Trata-se de nota técnica sobre a solicitação do fornecimento das medicações KEPPRA (levetiracetam) 250MG E FRISIUM (Clobazam) 10MG para paciente de 11 anos com diagnóstico de Epilepsia Refratária (CID 10 G 40) que já fez uso prévio de carbamazepina e valproato de sódio.

2) Considerações teóricas

A epilepsia é uma doença que se caracteriza por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais destas crises. A epilepsia está associada a uma maior mortalidade (risco de acidentes e traumas, crises prolongadas e morte súbita), a um risco aumentado de comorbidades psiquiátricas (sobretudo depressão e ansiedade) e também a inúmeros problemas psicossociais (perda da carteira de habilitação, desemprego, isolamento social, efeitos adversos dos fármacos, disfunção sexual e estigma social). Uma crise epilética é a ocorrência transitória de sinais ou sintomas clínicos secundários a uma atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética. Do ponto de vista prático, a epilepsia pode ser definida por uma das seguintes condições: Ao menos duas crises não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com intervalo maior que 24 horas; uma crise não provocada (ou reflexa) e probabilidade de novas crises ocorrerem nos próximos 10 anos, similar ao risco de recorrência geral (pelo menos 60%) após duas crises não provocadas; diagnóstico de uma síndrome epilética. Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5% a 1,0% da população. A prevalência da epilepsia difere com as diferentes idades, gêneros, grupos étnicos e fatores socioeconômicos. Nos países desenvolvidos, a prevalência da epilepsia aumenta proporcionalmente com o aumento da idade, enquanto nos países em desenvolvimento geralmente atinge picos na adolescência e idade adulta. A probabilidade geral de um indivíduo ser afetado pela epilepsia ao longo da vida é de cerca de 3%. A nova classificação das crises epiléticas manteve a separação entre crises epiléticas de manifestações clínicas iniciais focais ou generalizadas. Uma síndrome epilética é um conjunto de características clínicas e eletroencefalográficas incorporados ao tipo de crise do paciente, tais como idade de início e remissão (quando aplicável), fatores precipitantes de crises, variação ao longo do dia e prognóstico. Podem estar



associadas a comorbidades específicas, intelectuais e psiquiátricas, além de achados específicos de EEG e imagem. O EEG não é obrigatório (nem essencial) para diagnosticar epilepsia, pois o diagnóstico de epilepsia é feito com base na descrição da crise epiléptica. As epilepsias podem ser causadas por lesões estruturais, alterações genéticas, erros inatos do metabolismo, doenças neurocutâneas (esclerose tuberosa, Sturge-Weber), doenças cromossômicas (Angelman, cromossomo 20 em anel, síndrome 4P), doenças mitocondriais, infecciosas, metabólicas ou autoimunes, além de condições adquiridas ao longo da vida (trauma, AVC etilismo). As causas lesionais mais frequentes das epilepsias focais sintomáticas são esclerose temporal mesial, neoplasias cerebrais primárias, traumatismo craniano, doenças cerebrovasculares, anomalias vasculares e malformações do desenvolvimento cerebral, incluindo hamartomas hipotalâmicos. A etiologia da epilepsia de um determinado indivíduo pode ser “desconhecida”, devido às limitações dos métodos de investigação. A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3) Eficácia do medicamento, evidências científicas

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 duplocegos 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-análise, na qual o 15 fármaco utilizado como terapia adjuvante em epilepsias 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).

Indicações:

- 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 epilépticas em pacientes com microcefalia causada pelo vírus Zika, como terapia adjuvante, no caso de falha terapêutica de outros antiepilépticos preconizados no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica do Ministério da Saúde.

Clobazam. O principal sítio de ação dos benzodiazepínicos é um receptor pós-sináptico do ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC). Ao ligar-se aos receptores GABA-A, o clobazam, como todos os benzodiazepínicos, aumenta a frequência de aberturas destes receptores, aumentando, assim, as correntes inibitórias neuronais. 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 14 tolerabilidade. Possíveis desvantagens são o desenvolvimento de tolerância em 40% dos casos e problemas relacionados à sua retirada (abstinência). Revisão sistemática conduzida por Michael e Marson, incluindo 196 pacientes, concluiu que o clobazam como 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 de crises parciais e generalizadas refratárias;



- Terapia intermitente (por exemplo, crises catameniais).

4) Sobre a liberação na ANVISA

Produto-**KEPPRA** Registro-123610083

Classe Terapêutica-ANTICONVULSIVANTES

Autorização-1023619 Processo-25351.199504/2013-5

Indicação: Keppra é indicado como monoterapia (não combinado com outros medicamentos antiepiléticos) para o tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização secundária, em pacientes com 16 anos ou mais e diagnóstico recente de epilepsia. Keppra é indicado como terapia adjuvante (utilizado com outros medicamentos antiepiléticos) para o tratamento de:

- Crises focais/parciais, com ou sem generalização, em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos, com epilepsia;
- Crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos, com epilepsia mioclônica juvenil;
- Crises tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade com epilepsia idiopática generalizada.

Obs: Para bebês e crianças com menos de 20 kg o tratamento deve ser preferencialmente iniciado com Keppra solução oral.

Produto-**FRISIUM** Registro-1832603240024

Classe Terapêutica-ANSIOLITICOS SIMPLES

Autorização-1083267 Processo-25351.190337/2019-69

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



pressão, Frisium deve ser utilizado apenas associado a um tratamento concomitante adequado. O uso de benzodiazepínicos (como Frisium) isoladamente, pode precipitar o suicídio nesses pacientes. Em pacientes com esquizofrenia ou outras doenças psicóticas, o uso de benzodiazepínicos é recomendado apenas como adjuvante, isto é, não para tratamento primário. Antes de iniciar o tratamento dos estados de ansiedade associados com instabilidade emocional, deve ser determinado se o paciente sofre de distúrbios depressivos que requeiram tratamento especial ou adicional. Nos casos de distúrbios psicovegetativos e psicossomáticos, restringe-se aos casos em que não haja causas orgânicas diagnosticada (ausência de problemas cardíacos, gastrointestinal, respiratório ou urinário. A possibilidade de uma causa orgânica deve ser investigada. Frisium também é indicado para terapia adjuvante nos casos de pacientes com epilepsia, não adequadamente controlados, com o uso de anticonvulsivantes em monoterapia.

5) Custo da medicação

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)					
	PF	PMGV 0%	ICMS	PMGV 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
KEPPRA (UCB BIOPHARMA.) 250 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60	86,32	68,98		86,44	68,98	827,76
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo						



Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMGV ICMS 0%	PMGV 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
FRISIUM (SANOFI MEDLEY.) 20 MG COM CT BL AL PVC TRANS X 20 ** CAP **	19,34	15,45	-	77,25	927,00
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

6) Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento Keppra (levetiracetam 250 mg), foi incorporado pela CONITEC por meio da Portaria SCTIE/MS No 56 desde dezembro de 2017, está sendo fornecido pelo Ministério da Saúde, que é o órgão responsável pela sua aquisição e distribuição aos estados, através do componente especializado da assistência farmacêutica.

O medicamento Frisiun é fornecido pelo SUS.

7) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

O medicamento requerido Keppra (levetiracetam 250 mg) está incorporado ao SUS, onde é disponibilizado por meio do PCDT da Epilepsia (Portaria Conjunta SAS/SCTIE no 17 - 27/06/2018). Porém, é importante ressaltar que o medicamento requerido é financiado pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), que é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito



to 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.

O medicamento Keppra (levetiracetam 250 mg), foi incorporado pela CONITEC por meio da Portaria SCTIE/MS No 56 desde dezembro de 2017, está sendo fornecido pelo Ministério da Saúde, que e o órgão responsável pela sua aquisição e distribuição aos estados através do componente especializado da assistência farmacêutica.

O medicamento FRISIUN está contemplado no PCDT de Epilepsia do Ministério da Saúde.

8) Conclusões

Em resposta aos questionamentos

a) O medicamento é incorporado ao SUS?

Resposta: Os medicamentos requeridos Keppra (levetiracetam 250 mg) e Frisium (clobazam) estão incorporados ao SUS, onde são disponibilizados por meio do PCDT da Epilepsia (Portaria Conjunta SAS/SCTIE no 17 - 27/06/2018). 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. Keppra R (levetiracetam 250 mg), foi incorporado pela CONITEC por meio da Portaria SCTIE/MS No 56 desde dezembro de 2017, está sendo fornecido pelo Ministério da Saúde, que e o órgão responsável pela sua aquisição e distribuição aos estados através do componente especializado da assistência farmacêutica.



b) Há medicamentos ou alternativas terapêuticas ofertadas pelo SUS conforme a sequência progressiva da linha de cuidado do PCDT?

Resposta: De acordo com o PCDT de Epilepsia do MS, asseguradas a adesão ou nível sérico adequados (quando disponível), recomenda-se a troca de fármacos nas seguintes situações:

- Intolerância à primeira monoterapia ou
- Falha no controle ou exacerbação de crises.

A troca de fármacos deve ser feita numa sequência racional, procedendo-se primeiro à introdução gradual do segundo fármaco, com dose gradativa até que as crises sejam controladas, ou que o paciente demonstre intolerância. Se ocorrer o controle de crises, o primeiro fármaco passa a ser retirado gradativamente.

Poderá ser aplicada uma associação de fármacos em caso de controle inadequado de crises com duas monoterapias sequenciais. Há evidências de sinergismo entre o ácido valproico e a lamotrigina, quando utilizados em combinação, no tratamento de crises focais e generalizadas. De forma geral, as associações devem utilizar um fármaco de espectro amplo (p.ex. ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam) com um de espectro restrito (p.ex. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital). Outro aspecto a ser observado é evitar usar dois fármacos com o mesmo mecanismo de ação (p.ex: carbamazepina + fenitoína fenobarbital + ácido valproico). O tempo de tratamento da epilepsia, em geral, não pode ser pré-determinado. Porém, há duas situações em que ele pode ser interrompido: por falha do tratamento ou por remissão completa das crises. O período de avaliação da resposta será de 3 meses com o tratamento em doses máximas toleradas (com o aumento gradual da dose até o controle das crises epilépticas ou presença de efeitos adversos inaceitáveis), após o que, caso não haja resposta, um segundo fármaco será adicionado ao esquema terapêutico. Se o aumento gradual não produz uma redução na quantidade ou gravidade das crises epilépticas, provavelmente o paciente não terá as crises com este antiepiléptico, não sendo necessário atingir a dose máxima tolerada, e, sim, substituir por um outro antiepiléptico com um mecanismo de ação diferente. Pacientes que permanecerem apresentando crises epilépticas apesar do uso de pelo menos dois antiepilépticos adequadamente escolhidos e utilizados em esquemas adequados de doses, tanto em monoterapia como em combinação, serão considerados refratários ao tratamento medicamentoso. Neste momento, o paciente deverá ser avaliado para confirmação diagnóstica de epilepsia (20% a 30% dos pacientes encaminhados aos centros especializados em epilepsia não têm crises epilépticas – pseudo-



refratariedade) e avaliados para eventual tratamento cirúrgico de epilepsia, ou ainda, num segundo momento, para tratamento de estimulação do nervo vago. Estima-se que 30% sejam refratários aos fármacos atuais.

c) O tratamento fornecido pelo SUS é ineficaz, inefetivo ou inseguro?

Resposta: O SUS oferece vários medicamentos para tratamento da epilepsia que podem ser usados como monoterapia ou de forma combinada, incluindo os solicitados na presente ação. Essas medicações tem efeitos comprovados como eficazes, efetivos e seguros, porém são descritos vários efeitos adversos de cada um deles que devem ser acompanhados e tratados individualmente.

d) Há evidencia científica sobre eficácia, a efetividade e a segurança do medicamento pleiteado?

Resposta: Sim. 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-análise, na qual o 15 fármaco utilizado como terapia adjuvante em epilepsias 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).

Em uma revisão sistemática conduzida por Michael e Marson, incluindo 196 pacientes, concluiu que o **clobazam** como 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.

9) Referências

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS PORTARIA CONJUNTA Nº



- 17, DE 21 DE JUNHO DE 2018. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia
2. Terra VC, D Andrea-Meira I, Amorim R, Arruda F, Oliveira AJd, Paola LD, et al. Neuromodulation in refractory epilepsy: Brazilian specialists consensus. *Arq NeuroPsiquiatr.* 2016;74:1031-4.
 3. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55: 236–42.
 4. BrodieMJ, Perucca E, Ryvlin P et al. Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402–8.
 5. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL et al. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 (9): CD001901.
 6. Fang Y, Wu X, Xu L et al. Randomized-controlled trials of levetiracetam as an adjunctive therapy in epilepsy of multiple seizure types. *J Clin Neurosci* 2014; 21: 55-62.
 7. CONITEC. Relatório de Recomendação: Levetiracetam em monoterapia para epilepsia focal em pacientes com falha no tratamento com carbamazepina. Ministério da Saúde, no. 248, Fevereiro/2017.
 8. Michael B, Marson AG. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD004154.