

Levetiracetam como terapia adjuvante
em pacientes com epilepsia mioclônica
juvenil resistentes à monoterapia

Nº 282
Julho/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA	5
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	5
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO.....	6
3.	A TECNOLOGIA	8
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	10
4.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA	11
4.2.	AValiação ECONÔMICA	15
4.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	21
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....	26
6.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	28
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	29
9.	CONSULTA PÚBLICA.....	29
9.1.	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.....	30
9.2.	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO CIENTÍFICAS.....	32
10.	DELIBERAÇÃO FINAL	35
11.	DECISÃO.....	34
12.	REFERÊNCIAS.....	36
13.	ANEXOS.....	39
13.1.	ANEXO 1 - DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS ADICIONAIS.....	39



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: levetiracetam (Keppra®)

Indicação: Terapia adjuvante, ou seja em associação com o valproato de sódio, em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil (EMJ) resistentes à monoterapia.

Demandante: UCB BioPharma S/A

Contexto: A epilepsia é uma doença cerebral crônica caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas. Conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente do Ministério da Saúde (MS), o tratamento disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) inclui os agentes antiepiléticos fenobarbital, fenitoína, primidona, topiramato, lamotrigina, carbamazepina e valproato de sódio. As epilepsias idiopáticas generalizadas são classificadas como síndromes epiléticas. A EMJ é a mais comum dentre as síndromes da adolescência e uma das mais frequentemente diagnosticadas. A maioria dos pacientes com EMJ apresentam bom controle do quadro clínico com a utilização do valproato de sódio em monoterapia, mas na falha ou impossibilidade de seu uso, fármacos como a lamotrigina e o levetiracetam podem ser utilizados.

Pergunta: O uso do levetiracetam em regime de terapia adjuvante, é eficaz, seguro e custo-efetivo em relação à continuação da monoterapia em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil, resistentes a outros agentes antiepiléticos na perspectiva do SUS?

Evidências científicas: A evidência da utilização do levetiracetam associado à tratamento prévio com um agente antiepilético para o tratamento da EMJ é baseada em um ensaio clínico duplo-cego que apresentou redução significativa de 50% no número de dias por semana com crises convulsivas (OR = 4,77; IC 95% 2,12 – 10,77; $p < 0,001$) e um maior número de pacientes, que receberam levetiracetam, apresentaram ausência total de crises durante o tratamento (16,7% dos pacientes, $p = 0,03$, vs 3,3 % do grupo que recebeu placebo).

Avaliação econômica: Foi apresentado um modelo de custo-efetividade comparando a monoterapia com ácido valpróico ao tratamento adjuvante do levetiracetam (associado) ao ácido valpróico. Foi elaborado um modelo baseado primeiramente em uma árvore de decisão, seguido por um modelo de Markov. No caso-base a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 58.294 por ano de vida ajustada pela qualidade, que na análise de sensibilidade univariada variou entre R\$ 22.119 e R\$ 80.359.



Avaliação de Impacto Orçamentário: Conforme as estimativas feitas pelo demandante o impacto orçamentário será de aproximadamente R\$ 1,58 milhão no primeiro ano e de R\$ 43,6 milhões nos primeiros 5 anos após a incorporação. Na análise de sensibilidade realizada o impacto orçamentário para os próximos 5 anos variou entre R\$ 14,5 e R\$ 87,3 milhões.

Experiência Internacional: o levetiracetam é utilizado em terapia adjuvante para o tratamento de crises mioclônicas em agências como o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), de acordo com condições estabelecidas.

Discussão: A evidência do tratamento com levetiracetam em pacientes resistentes à monoterapia padrão, associado ao medicamento já utilizado, ocasionou em redução significativa de pelo menos 50% no número de dias por semana com crises convulsivas e um maior número de pacientes apresentaram ausência total de crises convulsivas durante seu período de seguimento. Porém trata-se de evidência indireta e de baixa qualidade. Os estudos para essa indicação da tecnologia são escassos e há baixa probabilidade de novos estudos serem realizados. A avaliação econômica foi custo-efetiva na adição do levetiracetam ao medicamento previamente utilizado em monoterapia, em pacientes resistentes, com um impacto orçamentário de até R\$ 87,3 milhões em 5 anos, de acordo com a análise de sensibilidade. A secretaria executiva da CONITEC estimou o número de pacientes, que considera mais adequada para o cálculo, que foi 7,8% maior que a população considerada na análise do demandante, o que levaria a um impacto orçamentário ainda maior.

Recomendação da CONITEC: A CONITEC em sua 54ª reunião no dia 06 de abril de 2017, recomendou preliminarmente a incorporação no SUS do levetiracetam como terapia adjuvante em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia, condicionada à redução de preço e consonância com a atualização do PCDT de Epilepsia.

Consulta pública: Foi realizada a Consulta Pública nº 22/2017, entre os dias 25/04/2017 e 16/05/2017 e recebeu 105 contribuições, sendo 88 sobre experiência ou opinião e 17 técnico-científicas. Todas as contribuições foram avaliadas quantitativamente e qualitativamente. Seu conteúdo não trouxe novas evidências e informações que pudessem modificar a recomendação inicial da CONITEC.

Deliberação Final: Os membros da CONITEC presentes na 56ª reunião ordinária do plenário do dia 07/06/2017 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação do levetiracetam para pacientes com epilepsia mioclônica juvenil (EMJ) resistentes à



monoterapia, associando-o ao medicamento já utilizado, condicionado à negociação de preço e conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 264/2017.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A epilepsia é uma desordem crônica neurológica prevalente causada por diversas etiologias, caracterizada por crises convulsivas recorrentes, associadas a descargas elétricas cerebrais anormais (1, 2).

Esta condição tem consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais e prejudica diretamente a qualidade de vida do indivíduo (3).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (2), a prevalência mundial de epilepsia ativa está em torno de 0,5% a 1,0% da população(4) e que cerca de 30% dos pacientes são refratários, ou seja, continuam a ter crises, sem remissão, apesar de tratamento adequado com medicamentos anticonvulsivantes (5). A incidência estimada na população ocidental é de 1 caso para cada 2.000 pessoas por ano. A incidência de epilepsia é maior no primeiro ano de vida e após os 60 anos de idade (6). No Brasil, estudos descrevem prevalências de 11,9:1.000 na Grande São Paulo e de 16,5:1.000 para epilepsia ativa em Porto Alegre (7,8).

As epilepsias podem ser classificadas segundo dois grandes eixos: topográfico e etiológico. No eixo topográfico, as epilepsias são separadas em generalizadas e focais. As generalizadas manifestam-se por crises epiléticas cujo início envolve ambos os hemisférios simultaneamente. Em geral, são geneticamente determinadas e acompanhadas de alteração da consciência; quando presentes, as manifestações motoras são sempre bilaterais. Crises de ausência, crises mioclônicas e crises tônico-clônicas generalizadas (TCG) são seus principais exemplos (9). Nas epilepsias focais, as crises epiléticas iniciam de forma localizada numa área específica do cérebro, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e da velocidade de propagação da descarga epileptogênica. As crises dividem-se em focais simples (sem comprometimento da consciência) e focais complexas (com comprometimento ao menos parcial da consciência durante o episódio). Por fim, uma crise focal, seja simples ou complexa, quando propagada para todo o córtex cerebral, pode terminar numa crise TCG, sendo então denominada crise focal secundariamente generalizada(10). No eixo etiológico, as epilepsias são divididas em idiopáticas (sem lesão estrutural subjacente), sintomáticas (com lesão) ou criptogênicas (presumivelmente sintomáticas, mas sem uma lesão aos exames de imagem disponíveis no momento) (11).



A epilepsia causa um grande impacto negativo na vida dos pacientes e daqueles ao seu redor, afetando tanto o bem estar físico quanto o psicológico (12). Ao mesmo tempo, alguns medicamentos antiepilépticos (MAEs) têm como efeito colateral diminuição da capacidade cognitiva e distúrbios comportamentais, tornando evidente a necessidade do uso de medicamentos que consigam balancear o máximo controle das crises possível com o mínimo de efeitos colaterais cognitivos e comportamentais possíveis (13).

Epilepsia mioclônica juvenil

De acordo com a *International League Against Epilepsy (ILAE)* as epilepsias idiopáticas (sem lesão estrutural subjacente) generalizadas são classificadas como síndromes epiléticas. Estas possuem origem genética e início precoce, na adolescência (14).

A epilepsia mioclônica juvenil (EMJ) é a forma mais comum entre as síndromes da adolescência e representa mais de 10% das epilepsias (10) e uma das mais frequentemente diagnosticadas das síndromes epiléticas generalizadas (15). A EMJ possui tratamentos específicos mas é relativamente fácil de controlar desde que sejam evitados fatores precipitantes de crises (como privação de sono, ingestão álcool e má adesão ao tratamento) (10).

2.2. Tratamento recomendado

O PCDT do MS descreve que o objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida para o paciente pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos (2). A seleção do fármaco deve levar em consideração a eficácia clínica na prevenção de crises do tipo específico de epilepsia, efeitos adversos, tolerabilidade individual para alguns grupos de pacientes (crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos) e facilidade de administração (2).

Com relação aos medicamentos indicados para monoterapia de pacientes com EMJ, o PCDT cita, com base em revisão da literatura, o valproato de sódio (2). Entre 80% e 90% dos pacientes apresentam bom controle de seu quadro clínico apenas com sua utilização em monoterapia (3, 9). Entretanto, nem todos os pacientes atingem o controle completo das crises; nestes casos, é recomendada a utilização de um segundo fármaco antiepiléptico como terapia adjuvante, ou seja, em associação ao agente utilizado anteriormente em monoterapia. (10). Os pacientes com EMJ necessitam de tratamento por toda a vida pois o índice de



recorrência de crises após a retirada de fármacos é superior a 90% (10). Aproximadamente 15% dos pacientes são resistentes ao tratamento com valproato, com baixa tolerabilidade, apresentando tremores, alopecia, ganho de peso e desordens menstruais (16, 17).

De acordo com revisão de 2016, sobre os novos agentes antiepilépticos (18), que reuniu um grupo de especialistas em epilepsia dos Estados Unidos da América (EUA), o valproato de sódio é o medicamento de escolha para o tratamento de todas as epilepsias generalizadas, exceto para o tratamento de mulheres em idade reprodutiva e idosos, devido à seus efeitos teratogênicos e outros eventos adversos. Nestes casos devem ser utilizados a lamotrigina ou levetiracetam. Para a epilepsia mioclônica, na falha do valproato, o levetiracetam é indicado. O topiramato aparece como uma opção que pode ser considerada, quando necessário (18).

O PCDT do MS aponta que a ILAE (11), baseada em evidências de eficácia e efetividade, aponta que para adultos e crianças com EMJ nenhuma evidência, avaliadas até o momento de sua publicação, alcançou níveis A ou B (2).

O PCDT do MS esclarece que o valproato é o íon circulante no sangue responsável pelo efeito anticonvulsivante das diferentes formulações farmacêuticas. Foi inicialmente comercializado sob a forma ácida e depois na de sal (de sódio ou de magnésio) e de amido. Mais recentemente, foi desenvolvida a molécula de divalproato de sódio. Não há na literatura ECR que tenha demonstrado superioridade em eficácia anticonvulsivante entre as diferentes formulações (2).

O levetiracetam é o único medicamento com indicação explícita em bula aprovada pela Anvisa, para a terapia adjuvante de pacientes com EMJ, após falha na monoterapia com valproato de sódio. O fluxograma de tratamento do PCDT do MS tem como indicação para crises generalizadas o valproato em monoterapia. Em caso de falha ao tratamento, existe a possibilidade de utilização do topiramato e da lamotrigina em monoterapia (2). Em terapia adjuvante é indicado o topiramato.



3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: levetiracetam

Nome comercial: Keppra®

Fabricante: NextPharma

Detentor do Registro: UCB BioPharma S/A

Indicação aprovada na Anvisa: é indicado como monoterapia para o tratamento de crises parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia.

Como terapia adjuvante para o tratamento de:

- crises convulsivas parciais, com ou sem generalização, em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos, com epilepsia;

- crises convulsivas mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos, com epilepsia mioclônica juvenil;

- crises convulsivas tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade com epilepsia idiopática generalizada.

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

Indicação proposta pelo demandante: como terapia adjuvante para pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia.

Posologia e Forma de Administração: para terapia adjuvante no tratamento de crises convulsivas mioclônicas em:

- Adultos (≥ 18 anos), adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos, com peso igual ou superior a 50 Kg, com epilepsia mioclônica juvenil, a dose terapêutica inicial é de 500 mg/duas vezes ao dia. Esta dose poderá ser iniciada no primeiro dia de tratamento. Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose diária poderá ser aumentada até o máximo de 1500 mg/duas vezes ao dia. A alteração das doses pode ser efetuada com aumentos ou reduções de 500 mg/duas vezes ao dia, a cada duas a quatro semanas.



- Crianças (dos 6 aos 11 anos) e adolescentes (dos 12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg. A dose terapêutica inicial é de 10 mg/kg duas vezes ao dia. Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até 30 mg/kg duas vezes ao dia. A alteração das doses não deve exceder aumentos ou reduções de 10 mg/kg duas vezes ao dia, a cada duas semanas. Deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa.

A posologia em crianças com peso igual ou superior a 50 kg é igual à dos adultos.

Quadro 1 - Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) **
Levetiracetam 250 mg – 30 comprimidos revestidos	R\$ 23,79	R\$ 29,21
Levetiracetam 250 mg – 60 comprimidos revestidos	R\$ 47,58***	R\$ 73,00
Levetiracetam 750 mg – 30 comprimidos revestidos	R\$ 123,40***	R\$ 151,49
Levetiracetam 750 mg – 60 comprimidos revestidos	R\$ 246,79***	R\$ 302,99

*Preço apresentado pelo demandante. ** PMVG 0% = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED, com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP), com desoneração de ICMS, conforme lista de preços da CMED de março de 2017. ***OBS: valores considerados no impacto orçamentário.

Contraindicações: Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a outros derivados da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes. Não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Eventos adversos: Reações mais comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): astenia, sonolência, fadiga, dor de cabeça. Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas), anorexia* (o risco maior quando administrado em associação com topiramado), aumento de peso, depressão, hostilidade, agressividade, insônia, nervosismo, irritabilidade, distúrbios de personalidade, pensamentos anormais, instabilidade emocional/alterações no humor, agitação, convulsão, desordem do equilíbrio, tontura, tremor, amnésia (perda de memória), falha da memória, coordenação anormal/ataxia (impedimento



dos movimentos coordenados), distúrbio de atenção (perda da concentração), hipercinesia (hiperatividade), vertigem, diplopia (visão dupla), visão borrada, mialgia, infecção, nasofaringite, injúria, tosse, dor abdominal, diarreia, dispepsia (indigestão), vômito, náusea, rash, eczema, prurido.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: UCB BIOPHARMA S.A.

Data da solicitação: 16 de outubro de 2016

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela UCB BioPharma S/A sobre eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário do levetiracetam em regime de terapia adjuvante, em relação à continuação da monoterapia em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil (EMJ), resistentes à outros antiepilépticos, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Os critérios estabelecidos para a pergunta de pesquisa estabelecida pelo demandante encontram-se na tabela 1.

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do parecer (PICO).

População	pacientes com epilepsia mioclônica juvenil não controlada em monoterapia
Intervenção (tecnologia)	levetiracetam oral associado à monoterapia padrão
Comparação	monoterapia padrão (valproato de sódio)
Desfechos (Outcomes)	abandono do tratamento, taxa de retenção, ausência de crises ou diminuição da frequência de crises

Pergunta: O uso do levetiracetam em regime de terapia adjuvante, é eficaz e seguro em relação à continuação da monoterapia em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil, resistentes à outros antiepilépticos?

O demandante da solicitação aponta o fato do levetiracetam ser o único fármaco com indicação explícita em bula para a terapia adjuvante de pacientes com EMJ após falha na



monoterapia com valproato de sódio. Comenta a indicação das Diretrizes internacionais sobre a utilização da lamotrigina e do topiramato para o tratamento da EMJ, mas devido ao potencial agravamento de alguns tipos de crise, com a utilização destes e a falta de indicação em bula e no PCDT para esta síndrome, utilizou como comparador apenas a continuidade da terapia com ácido valpróico (ou precursores do íon valproato) como comparador, em sua análise.

4.1. Evidência Clínica

O demandante realizou busca nas bases MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library utilizando os termos *levetiracetam AND juvenile AND myoclonic AND epilepsy AND (add-on OR adjunctive OR polytherapy)*, na base CRD utilizando os termos *levetiracetam AND juvenile AND myoclonic* e no Lilacs com os termos *levetiracetam juvenile myoclonic epilepsy*, até a data de 18 de agosto de 2016. Os critérios de inclusão utilizados foram: estudos clínicos e revisões sistemáticas de estudos clínicos com ou sem metanálise, realizados em humanos, com um braço composto por levetiracetam e um composto por um comparador ou placebo e apresentando desfechos de tolerabilidade e eficácia. Um estudo apenas foi incluído. Posteriormente, após reconsideração da busca, foram avaliados estudos abertos onde a maioria dos pacientes fossem diagnosticados com EMJ, incluindo-se mais dois estudos. Os estudos apresentados pelo demandante foram **Specchio et al., 2006** (17) e **Noachtar et al., 2008** (19). Os estudos incluídos não compreendem exatamente a população e o comparador estabelecidos pelo demandante e os tratamentos MAE utilizados previamente não são discriminados.

O Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), na competência de Secretaria-Executiva da CONITEC realizou novas buscas na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências adicionais sobre o tema (quadro 2). A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na pergunta PICO do demandante (Tabela 1).



Quadro 2 – Estratégia de busca nas bases de dados utilizada pela SE da CONITEC

Base de dados	Termos utilizados na busca	Artigos encontrados	Artigos incluídos
PubMed	juvenile AND myoclonic AND epilepsy AND levetiracetam AND (add-on OR adjunctive) AND ((systematic[sb] OR Clinical Trial[ptyp]) AND Humans[Mesh])	7	1
Cochrane Library	levetiracetam AND juvenile AND myoclonic AND epilepsy AND (add-on OR adjunctive OR polytherapy)	9	0
LILACS	epilepsia mioclonica juvenil levetiracetam filtros: epilepsia mioclonica juvenil, terapia, adolescente	12	0
CRD	Juvenile AND myoclonic AND epilepsy	3	0

De acordo com a literatura, a EMJ está incluída entre as epilepsias generalizadas idiopáticas, para as quais outros medicamentos, como a lamotrigina e o topiramato são indicados para tratamento. Dessa forma, nos critérios de inclusão dos estudos obtidos com a estratégia de busca da Secretaria-Executiva da CONITEC, foram consideradas as epilepsias generalizadas que continham análises de subgrupos de EMJ. Porém, alguns estudos encontrados não traziam os resultados discriminados entre as diferentes síndromes incluídas, portanto não respondiam ao PICO.

Após a exclusão dos estudos que não respondiam ao PICO estabelecido, revisões de literatura e das referências duplicadas, o estudo Noachtar et al., 2008 (19), que também foi incluindo pelo demandante da solicitação. Os dados foram apresentados no quadro 3.

Outros dois estudos abertos e de baixa qualidade metodológica sugeriram provável efetividade e segurança do levetiracetam quando adicionado ao tratamento convencional em monoterapia. O quadro com a descrição destes estudos encontram-se no **Anexo 1**.



Quadro 3 – Descrição do estudo incluído.

Noachtar et al., 2008 (19)	
Pacientes	<p>120 pacientes de 12 a 65 anos diagnosticados com epilepsia idiopática generalizada (EIG) com crises mioclônicas (no mínimo por 8 dias) na primeira fase do estudo, período basal (<i>baseline</i>), utilizando um medicamento antiepilético em dose estável por no mínimo 4 semanas antes do início do estudo.</p> <p>93.4% de 120 pacientes foram diagnosticados com EMJ.</p> <p>A população da análise de intenção de tratar (ITT) foram 61 pacientes no grupo tratado, porém um paciente descontinuou o tratamento no período de titulação da dose e seus resultados não foram obtidos. Portanto a população considerada foi de 60 pacientes tratados com o levetiracetam e 60 pacientes receberam placebo.</p>
Desenho	<p>Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com grupos paralelos, conduzido em 14 países.</p> <p>Os pacientes, previamente tratados com um medicamento antiepilético por pelo menos 4 semanas, foram acompanhados prospectivamente por um período basal, inicial (<i>baseline</i>) de 8 semanas, recebendo placebo. Em seguida os pacientes foram randomizados para receberem o levetiracetam ou placebo concomitantemente ao tratamento com a MAE utilizada, em dose estável.</p> <p>Medicamentos utilizados pelos pacientes incluídos: 37 pacientes (60,7%) - ácido valpróico; 15 pacientes (24,6%) - lamotrigina; 4 pacientes (6,6%) - fenobarbital; 3 pacientes (4,9%) - topiramato; 2 pacientes (3,3%) - carbamazepina; 2 pacientes (3,3%) - fenitoína; 1 paciente (1,6%) - clonazepam; 1 paciente (1,6%) - oxcarbamazepina; 1 paciente (1,6%) - gabapentina.</p> <p>O tratamento iniciou com a administração de levetiracetam 500 mg duas vezes ao dia (1000 mg/dia), aumentando em duas semanas para 2000 mg/dia e posteriormente para 3000 mg/dia ao final de 4 semanas, seguido por um período de avaliação de 12 semanas.</p> <p>A dose foi reduzida a cada 1000 mg/dia por 2 semanas até total retirada.</p>
Comparador	Placebo + terapia com um medicamento antiepilético
Resultados	<p>Durante as 16 semanas de tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none">• 58,3% dos pacientes tratados com levetiracetam e 23,3% dos pacientes que receberam placebo apresentaram redução de pelo menos 50% no número de dias por semana com crises convulsivas (OR = 4,77; IC 95% 2,12 - 10,77; p<0,001). <p>OBS: Os dados primários obtidos no estudo foram utilizados para o cálculo do risco relativo (RR = 0,54; IC 95% 0.3906 - 0.7562; p=0,0003). O número necessário para tratar (NNT) foi de aproximadamente 3.</p> <ul style="list-style-type: none">• Ausência total de crises (durante as 16 semanas de tratamento):



	<p>16,7% dos pacientes tratados com levetiracetam ($p = 0,03$) e 3,3 % do grupo que recebeu placebo</p> <ul style="list-style-type: none">• Após tratamento (12 semanas de avaliação): 25,0% dos pacientes tratados com levetiracetam ($p = 0,004$) e 5,0 % do grupo placebo apresentaram ausência total de crises.• Eventos adversos como dores de cabeça, sonolência, dores no pescoço e faringite foram mais frequentes no grupo tratado com levetiracetam, onde 3 pacientes abandonaram o estudo.• O desfecho de qualidade de vida, medida pela utilidade de cada paciente. Os pacientes tratados com levetiracetam e ácido valpróico obtiveram uma melhora de 8,1% em relação ao início do estudo e os pacientes tratados apenas com ácido valpróico obtiveram uma melhora de 2,2%.• Ocorreu descontinuação semelhante nos dois grupos, tratamento e controle. 55 (90,2%) de 61 pacientes tratados com levetiracetam e 52 (86,7%) de 60 pacientes que receberam placebo completaram o período de avaliação.
Conclusão	<p>A terapia adjuvante com levetiracetam resultou em taxas de resposta e de ausência de crises estatisticamente mais altas do que aquelas apresentadas pelo grupo controle.</p> <p>Pacientes tratados com levetiracetam apresentaram maior ganho de qualidade de vida relacionada à saúde, medida pelo questionário QoLIE-31-P, em comparação com o grupo placebo.</p>
Limitações	<p>Os dados coletados no período basal prospectivo como datas, número, tipo e duração das crises ocorridas foi registrado pelos próprios pacientes ou pelos pais dos pacientes (crianças).</p> <p>A comparação realizada foi levetiracetam adjuvante à MAE previamente utilizada com a monoterapia. De acordo com a literatura, PCDT do MS e opinião de especialistas, a monoterapia padrão seria o valproato de sódio, mas 60,7% dos pacientes utilizaram este. O restante utilizou outras MAEs.</p> <p>Os pacientes selecionados para o estudo foram diagnosticados com Epilepsia Idiopática generalizada com crises mioclônicas, sendo 93,4% diagnosticados com EMJ. Os resultados obtidos não foram discriminados entre as diferentes síndromes. A descontinuação do tratamento foi semelhante entre os dois grupos, controle e tratamento.</p> <p>Pacientes chegaram a receber a dose máxima do levetiracetam, 3000 mg/dia, o que pode ser a causa da magnitude do efeito observado.</p>



4.2. Avaliação Econômica

O demandante realizou uma análise de custo utilidade para verificar se a terapia adjuvante (levetiracetam e ácido valpróico) é custo-efetiva em comparação a monoterapia com o ácido valpróico.

Estrutura do modelo

Foi feita uma busca na literatura para identificar estudos de custo efetividade avaliando medicamentos antiepiléticos para nortear a estrutura de modelo a ser construída pelo demandante. Uma busca feita na base Pubmed encontrou 403 estudos, dos quais 35 foram selecionados, enquanto outros 4 foram adicionados manualmente. Foi observado que os dois principais tipos de modelo utilizados foram: árvore de decisão, para simular horizontes de curto-prazo, e modelos de Markov, para simular horizontes de longo-prazo. Baseado nestes achados, o demandante optou por realizar uma árvore de decisão seguida por um modelo de Markov (figura 1).

O período da simulação representado pela árvore de decisão é de 16 semanas, já no modelo de Markov foram simulados 10 ciclos de 1 ano, totalizando 10 anos e 16 semanas de simulação. A taxa de desconto adotada foi de 5% ao ano.

Probabilidades utilizadas no modelo

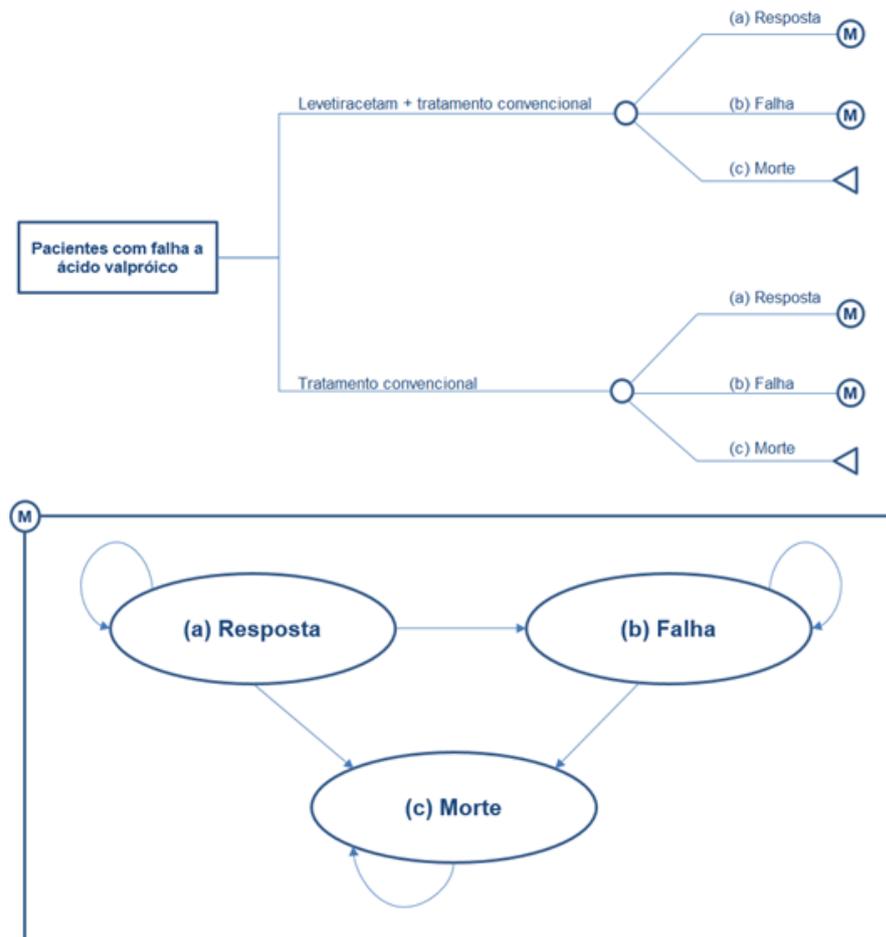
Na etapa da árvore de decisão, as probabilidades de transição foram obtidas do estudo de Noachtar e colaboradores, 2008.

Como não foram encontrados estudos relatando a taxa de descontinuação, a probabilidade de descontinuação assumida para o braço com levetiracetam foi de 4,9%. Como não foram encontrados dados de descontinuação em pacientes com EMJ, esta informação foi retirada do estudo de Schiemann-Delgado, 2012 (20) o qual menciona que a taxa anual de descontinuação por conta de eventos adversos da terapia combinada com levetiracetam em pacientes com epilepsia parcial é de 4,9%.

A taxa de mortalidade considerada foi a mesma que da população geral, visto que a letalidade da doença é considerada baixa.



Figura 1. Estrutura do modelo de avaliação econômica elaborado pelo demandante



Fonte: Demandante (UCB Brasil, 2016).

Custos assumidos

Baseado nos estudos clínicos apresentados, o demandante assumiu que os custos com a monitorização de pacientes e decorrentes de eventos adversos dos medicamentos seriam iguais no braço da terapia adjuvante e na monoterapia.

O demandante optou por desconsiderar custos relacionados com hospitalizações no modelo. Existem dois tipos de crise em epilepsia que são as principais causas de hospitalização, as crises atônicas e as tônico-clônicas. No caso das crises atônicas, apenas 2,3% geram hospitalização, (21) além disso, o estudo de Noachtar, 2008 (19) sugere que este tipo de crise ocorre apenas em uma parcela muito pequena em pacientes com EMJ. Sobre as crises tônico-clônicas, que são mais comuns em pacientes com EMJ, não foram encontrados dados sobre a



redução na frequência de hospitalizações com a utilização do levetiracetam, portanto seus custos também foram desconsiderados.

A respeito dos custos com os medicamentos, foram considerados os mesmos regimes posológicos do estudo de Noachtar, 2008 (19). Durante as duas primeiras semanas os pacientes receberam 1.000mg/dia de levetiracetam, nas duas semanas seguintes a dose foi aumentada para 2.000mg/dia, e nas semanas seguintes a dose foi de 3.000mg/dia.

Qualidade de vida

O desfecho de eficácia selecionado pelo demandante foi a qualidade de vida, medida pela utilidade de cada paciente. Esses dados foram retirados do estudo de Noachtar, 2008 (19), onde os pacientes tratados com levetiracetam e ácido valpróico obtiveram uma melhora de 8,1% em relação ao início do estudo e os pacientes tratados apenas com ácido valpróico obtiveram uma melhora de 2,2%.

Resultados no caso-base

Com base nas variáveis e pressupostos exibidos o demandante calculou quanto seria gasto a mais, em média, pelo SUS para conseguir um ano de vida adicional ajustado pela qualidade (QALY), este valor foi de R\$ 58.294. Adicionalmente, também foi calculado o custo incremental para manter o paciente no estado de resposta à terapia, que foi calculado em R\$ 5.882.

Análise de sensibilidade Univariada

Com o objetivo de avaliar quais os parâmetros inseridos no modelo tiveram maior influência em seu resultado final, o demandante realizou uma análise de sensibilidade univariada. Os parâmetros que foram variados na análise bem como os limites superiores e inferiores estão descritos na tabela 2, enquanto o impacto dessas modificações no resultado final estão descritos na figura 2.

Conforme pode ser observado os parâmetros que mais influenciam o resultado final são a posologia do levetiracetam, o custo e a melhora na qualidade de vida. De acordo com os valores escolhidos a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) varia entre R\$ 22.119 e R\$ 80.359 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY).

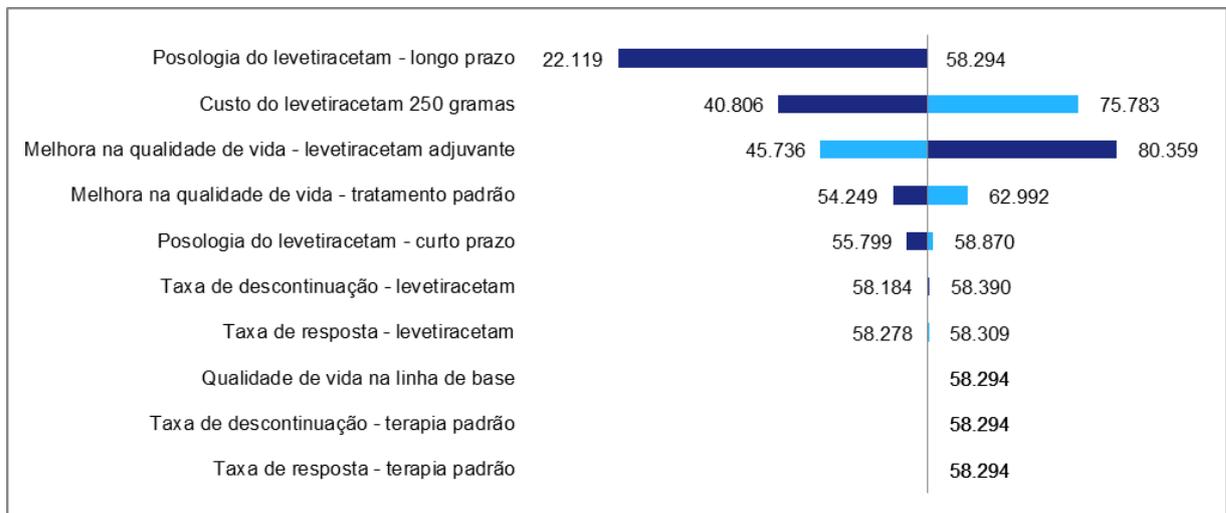


Tabela 2. Parâmetros modificados na análise de sensibilidade univariada

	Caso base	Limite inferior	Limite superior
<i>Posologia do levetiracetam - longo prazo</i>	3.000	1.000	3.000
<i>Custo do levetiracetam 250 gramas</i>	0,793	0,5551	1,0309
<i>Melhora na qualidade de vida - levetiracetam adjuvante</i>	8,1%	6,5%	9,7%
<i>Melhora na qualidade de vida - tratamento padrão</i>	2,2%	1,8%	2,6%
<i>Posologia do levetiracetam - curto prazo</i>	2.625	1.000	3.000
<i>Taxa de descontinuação - levetiracetam</i>	4,9%	0,0%	10,0%
<i>Taxa de resposta - levetiracetam</i>	57%	55%	58%
<i>Qualidade de vida na linha de base</i>	62,5%	46,6%	78,4%
<i>Taxa de descontinuação - terapia padrão</i>	4,9%	0,0%	10,0%
<i>Taxa de resposta - terapia padrão</i>	22%	20%	23%

Fonte: Demandante (UCB Brasil, 2016).

Figura 2. Resultados da análise de sensibilidade univariada



Fonte: Demandante (UCB Brasil, 2016).

Análise de Sensibilidade Probabilística

Uma análise de sensibilidade probabilística também foi realizada com o intuito de analisar quanto as incertezas associadas à cada parâmetro afetam a variabilidade dos resultados da RCU. Os parâmetros analisados nesta análise de sensibilidade estão descritos na tabela 3 e o gráfico com os resultados da análise de sensibilidade está apresentado na figura 3.



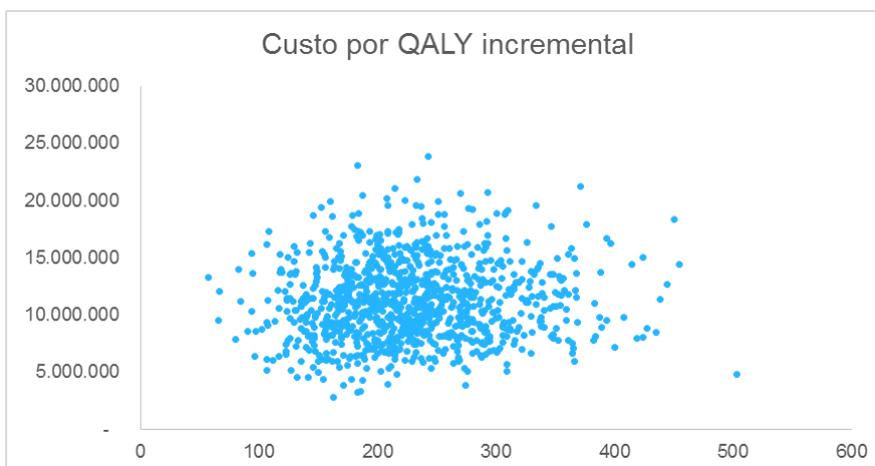
O demandante também apresentou a curva de disposição a pagar que apresenta a probabilidade da tecnologia ser custo-efetiva de acordo com o nível do limiar de custo-efetividade, exposto na figura 4.

Tabela 3. Parâmetros incluídos na análise de sensibilidade probabilística

Parâmetro	Caso base	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão	Distribuição
<i>Resposta do levetiracetam</i>	57%	55%	58%	N/A	Beta
<i>Resposta da terapia padrão</i>	22%	20%	23%	N/A	Beta
<i>Taxa de descontinuação do levetiracetam</i>	5%	0%	10%	N/A	Beta
<i>Taxa de descontinuação da terapia padrão</i>	5%	0%	10%	N/A	Beta
<i>Qualidade de vida na linha de base</i>	63%	47%	78%	N/A	Lognormal
<i>Melhora na qualidade de vida – levetiracetam</i>	8%	N/A	N/A	0,0162	Lognormal
<i>Melhora na qualidade de vida – terapia padrão</i>	2%	N/A	N/A	0,0044	Lognormal
<i>Custo do levetiracetam</i>	0,79	N/A	N/A	0,24	Gamma
<i>Posologia do levetiracetam - curto prazo</i>	2625	1000	3000	N/A	Gamma
<i>Posologia do levetiracetam - longo prazo</i>	3000	1000	3000	N/A	Gamma

Fonte: Demandante (UCB Brasil, 2016).

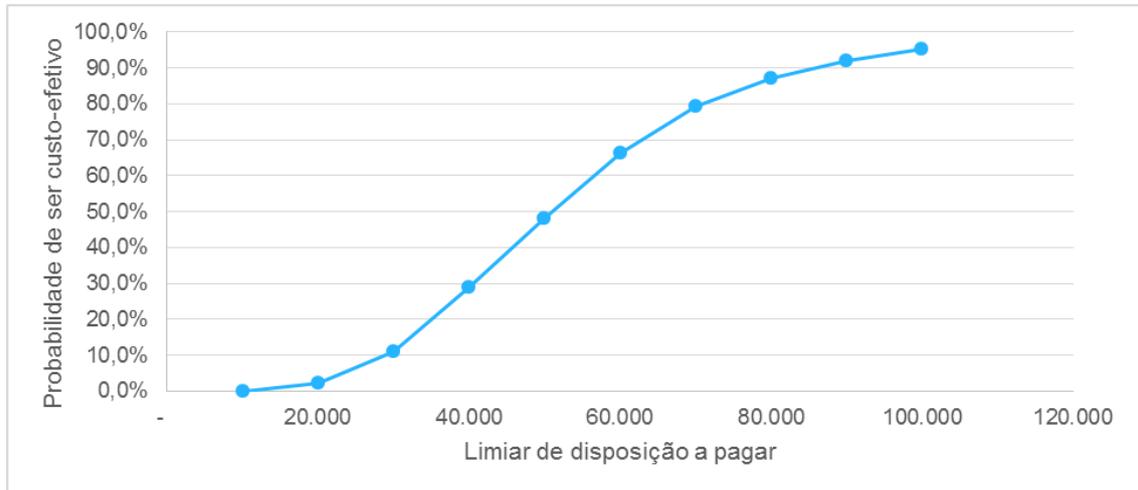
Figura 3. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.



Fonte: Demandante (UCB Brasil, 2016).



Figura 4. Resultados da análise de sensibilidade probabilística



Fonte: Demandante (UCB Brasil, 2016).

Limitações da análise e discussão

A estrutura do modelo de Markov, no que se diz respeito aos estados de saúde e curso da doença, escolhida pelo demandante está de acordo com outros modelos de avaliação econômica utilizados para avaliar tecnologias para EMJ. O horizonte temporal de 10 anos e 16 semanas está em linha com a história natural da doença descrita na seção 2 (A Doença).

O tratamento comparador escolhido pelo demandante foi o ácido valpróico, ou seja, assumiu-se que o paciente persistiria no tratamento com ácido valpróico mesmo após a falha. A justificativa para este pressuposto colocada pelo demandante é de que nenhum outro medicamento possui indicação em bula, ou no PCDT de epilepsia especificamente para EMJ. Apesar do PCDT não especificar um tratamento de segunda linha em EMJ, não é feita nenhuma contraindicação a outros medicamentos. Segundo o Formulário Terapêutico Nacional (FTN)(22) e opinião de alguns especialistas (23), o clonazepan, disponível no Componente Básico da Assistência Farmacêutica e a lamotrigina, disponível no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), podem ser considerados opções de tratamento para EMJ. Neste sentido, seria mais representativo da realidade assumir que o paciente de EMJ que falha ao tratamento com ácido valpróico passaria a fazer uso de outro medicamento.

Foi feito um levantamento pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE) para que se possa comparar o custo de tratamento por paciente do



levetiracetam, com de outras possíveis terapias para EMJ, conforme apresentado no quadro 4.

Quadro 4. Custo de tratamento por paciente em epilepsia

Medicamento	Preço Unitário (R\$)*	Gasto mensal mínimo/ pcte (R\$)**	Gasto mensal máximo/ pcte (R\$)**
ÁCIDO VALPRÓICO (VALPROATO DE SÓDIO) 250 MG CÁPSULA	R\$ 0,51	R\$ 15,30	R\$ 183,60
ÁCIDO VALPRÓICO (VALPROATO DE SÓDIO) 50 MG/ML XAROPE 100 ML	R\$ 2,74	R\$ 5,48	R\$ 49,32
ÁCIDO VALPRÓICO (VALPROATO DE SÓDIO) 500 MG COMPRIMIDO	R\$ 1,82	R\$ 54,60	R\$ 327,60
LAMOTRIGINA 25 MG COMPRIMIDO	R\$ 0,20	R\$ 6,00	R\$ 120,00
LAMOTRIGINA 50 MG COMPRIMIDO	R\$ 0,39	R\$ 11,70	R\$ 117,00
LAMOTRIGINA 100 MG COMPRIMIDO	R\$ 0,38	R\$ 11,40	R\$ 57,00
LEVETIRACETAM 250MG	R\$ 0,79	R\$ 47,58	R\$ 285,48
LEVETIRACETAM 750MG	R\$ 4,11	-	R\$ 493,58

* Para a lamotrigina considerou-se a média simples paga pelos Estados e Distrito Federal no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, a partir da última aquisição em 2015. Para os demais medicamentos, os valores foram obtidos por meio de extração de preços da Base Nacional de Dados Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS, a partir da média de preços das aquisições em 2016.

** Posologia baseada no PCDT da Epilepsia (Portaria SAS/MS nº 1.319/2013). Considerou-se a dose mínima e a máxima para adultos, a saber, lamotrigina: 25-500 mg/dia; ácido valpróico: 250-3.000 mg/dia. A posologia do levetiracetam foi baseada na bula do medicamento: dose mínima inicial 500mg/dia; dose máxima 3000mg/dia.

Fonte: Departamento de Assistência Farmacêutica -DAF/SCTIE/MS, 2017

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

Com o objetivo de estimar as consequências financeiras decorrentes da incorporação do levetiracetam para EMJ, o demandante elaborou um modelo de impacto orçamentário na perspectiva do SUS com um horizonte temporal de 5 anos.

Custos assumidos

Os custos assumidos na análise de impacto orçamentário se limitaram aos custos de aquisição do levetiracetam, partindo do pressuposto que os custos de monitorização e advindos de tratamentos com eventos adversos seriam similares entre o tratamento com ácido valpróico e a terapia combinada levetiracetam + ácido valpróico. Além disso, os custos de aquisição com ácido valpróico também não foram incluídos visto que a posologia do medicamento seria a mesma em ambos os tratamentos, de modo que o custo incremental seria equivalente ao custo de aquisição do levetiracetam. Os preços do levetiracetam assumidos foram aqueles descritos na seção 3 (A Tecnologia). A posologia assumida foi de



3.000mg/dia de levetiracetam, que é a dose máxima preconizada na bula do medicamento e a dose utilizada no estudo de Noachtar, 2008 (19), a partir da 4ª semana de tratamento. O custo por miligrama do medicamento é diferente nas apresentações de 250mg e de 750mg, isso pode ser observado na seção 5.2.8 deste relatório, para o cálculo do impacto orçamentário o demandante assumiu o preço da apresentação de 250mg que totaliza R\$ 3.473,34 por ano, por paciente, caso a apresentação de 750mg fosse considerada o custo anual por paciente aumentaria para R\$ 5.922,96.

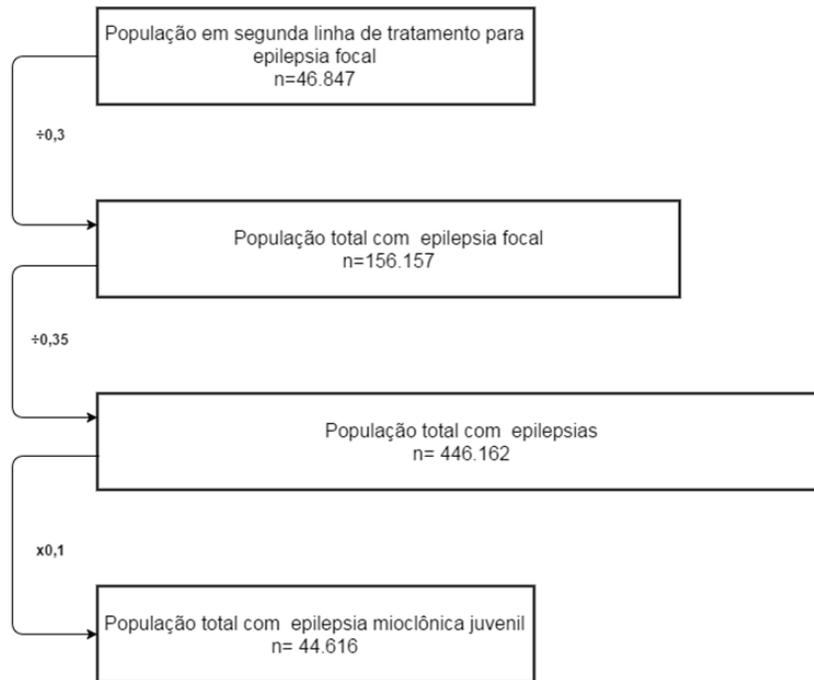
População elegível

Para estimar a população elegível para tratamento o demandante seguiu os seguintes passos: primeiro, através de dados do DATASUS, estimou a quantidade de pacientes em tratamento de segunda linha ou posterior com epilepsia focal; o segundo passo foi calcular o número de pacientes com epilepsia focal em qualquer linha de tratamento a partir do dado do estudo de Kwan, 2000 (24), que estima que 30% dos pacientes com epilepsia focal estão em segunda linha ou posterior; o terceiro passo foi estimar a população total com qualquer forma de epilepsia no Brasil conforme o dado do estudo de Gomes, 2002 (25), que estima que 35% das epilepsias são focais; o último passo foi estimar quantidade de pacientes de EMJ de acordo com o dado de Jallon, 2005 (26), de que 10% dos pacientes com epilepsia sofrem de EMJ. Seguindo estes passos o demandante chegou a uma estimativa de 44.616 pacientes com EMJ, a figura 5 ilustra o passo-a-passo de como se chegou até este número.

Devido a epilepsia ser uma doença crônica, não infecciosa e de baixo índice de mortalidade, assumiu-se que a taxa de crescimento da população elegível para tratamento seria igual a taxa de crescimento da população geral, que segundo o IBGE será de 0,9% ao ano entre 2015 e 2021.



Figura 5. Estimativa da população com EMJ.



Fonte: Demandante (UCB Brasil, 2016).

O demandante assumiu um crescimento gradual na participação de mercado do levetiracetam, chegando a 10% do total de pacientes com EMJ no quinto ano após a incorporação. De acordo com Welty, 2006 (27), 10% dos pacientes não respondem adequadamente ao tratamento com ácido valpróico, portanto esse percentual equivale a todos os pacientes que seriam elegíveis ao tratamento com levetiracetam na indicação proposta para incorporação. A tabela 4. apresenta a participação de mercado assumida no cálculo do impacto orçamentário.

Tabela 4. Participação de mercado do levetiracetam na população com EMJ

2017	2018	2019	2020	2021
1%	3%	5%	8%	10%

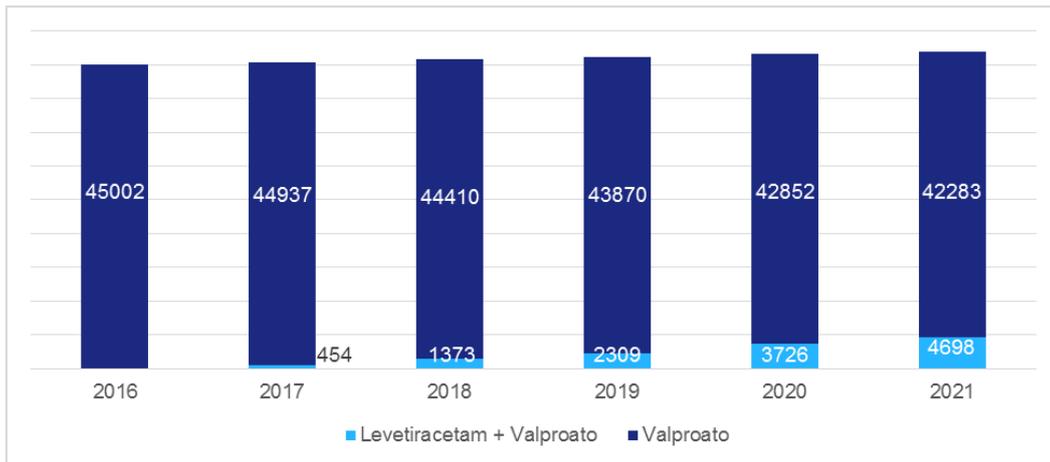
Resultados

Com base nas informações expostas o demandante estimou o impacto orçamentário da incorporação do levetiracetam após a falha com ácido valpróico no SUS. A figura 6 apresenta a quantidade de pacientes em uso da terapia com levetiracetam dentre todos os



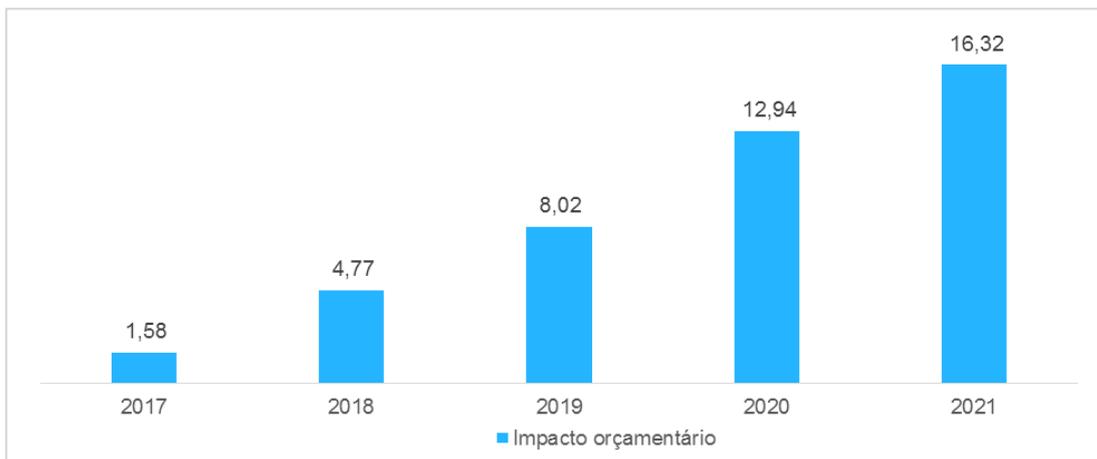
pacientes com EMJ, incluindo os pacientes tratados em primeira linha. A figura 7 apresenta os resultados da análise, R\$ 1,58 milhão no primeiro ano e de R\$ 43,6 milhões nos primeiros 5 anos após a incorporação.

Figura 6. Número de pacientes estimados na análise



Fonte: Demandante (UCB Brasil, 2016).

Figura 7. Resultados da análise de impacto orçamentário



Fonte: Demandante (UCB Brasil, 2016).

Análise de sensibilidade

Devido às incertezas relacionadas aos parâmetros utilizados no estudo o demandante realizou uma análise de sensibilidade para observar quais variáveis mais impactaram o resultado final da análise. A tabela 5 apresenta quais foram os parâmetros incluídos na análise



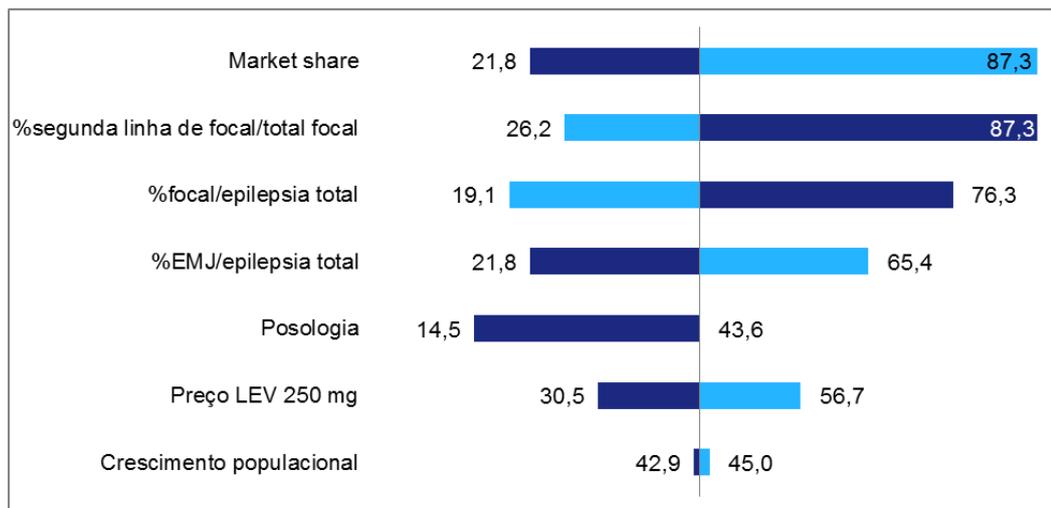
bem como os limites superior e inferior estipulados. Os resultados da análise de sensibilidade estão apresentados na forma de um diagrama de tornado na figura 8.

Tabela 5. Parâmetros incluídos na análise de sensibilidade do impacto orçamentário

Parâmetro	Caso base	Inferior	Superior
Market share	10%	5%	20%
%segunda linha de focal/total focal	30%	15%	50%
%focal/epilepsia total	35%	20%	80%
%EMJ/epilepsia total	10%	5%	15%
Posologia	3000	1000	3000
Preço LEV 250 mg	0,79	0,56	1,03
Crescimento populacional	0,9%	0,5%	1,5%

Fonte: Demandante (UCB Brasil, 2016).

Figura 8. Diagrama de tornado com resultados da análise de sensibilidade do impacto orçamentário.



Limitações da análise e discussão

Devido à indicação proposta da tecnologia de terapia adjuvante, para o cálculo de impacto orçamentário que leva em consideração apenas os custos advindos da aquisição de medicamentos, é apenas necessário calcular quanto seria gasto a mais para se adquirir a nova tecnologia, sem a necessidade de subtrair possíveis reduções de consumo de outras tecnologias. Portanto, as incertezas relacionadas ao modelo são principalmente aquelas associadas ao cálculo da população elegível.



Primeiramente, a estimativa de participação de mercado da tecnologia adotada pelo demandante chegando a 10%, com uma variação de 5 a 20% na análise de sensibilidade está de acordo com as estimativas encontradas na literatura. Porém questiona-se o fato de levar 5 anos para que este percentual seja atingido, como é uma doença que já possui um protocolo estabelecido é possível que o percentual máximo seja atingido em um período mais curto.

Em seguida, não ficou claro qual foi a metodologia adotada pelo demandante para se chegar ao número de pacientes em segunda linha de tratamento para epilepsia focal. É mencionado que este número foi obtido através de dados do DATASUS, porém não foi explicado como, já que esta informação não está diretamente disponível. Apesar da falta de informação, foi feita uma análise pela Secretaria executiva da CONITEC para calcular o número de pacientes que buscaram tratamento pelo CEAF no ano de 2015 com CID relacionado à epilepsia, pressupondo que os pacientes em primeira linha buscariam tratamento na atenção básica e que pacientes que buscaram tratamento no CEAF estariam na segunda linha ou posterior de tratamento. Com isso foram encontrados 50.508 pacientes na segunda linha de tratamento, um pouco acima dos 46.847 encontrado pelo demandante. Seguindo o mesmo racional do cálculo feito na análise o número de pacientes encontrados aumentariam de 44.616 para 48.103 pacientes, um aumento de 7,8%.

5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

O *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* possui uma diretriz clínica de diagnóstico e manejo da epilepsia (NICE guideline CG137)¹⁸ de 2012. O tratamento farmacológico para para EMJ em crianças, jovens e adultos recém diagnosticados é realizado com valproato de sódio como primeira linha de tratamento, quando adequado, considerando os riscos e efeitos teratogênicos do valproato. Nos casos onde o valproato não é indicado ou tolerado a lamotrigina, o levetiracetam ou topiramato são considerados, porém alerta-se sobre o perfil de efeitos adversos do topiramato em relação aos outros fármacos disponibilizados, e da possibilidade de exacerbação das crises mioclônicas com a utilização da lamotrigina.

Para o tratamento adjuvante, quando ocorre refratariedade ou intolerância ao fármaco utilizado em primeira linha, são disponibilizados a lamotrigina, levetiracetam, valproato de sódio ou topiramato. No caso de intolerância ou refratariedade, clobazam,



clonazepam ou zonisamida devem ser considerados pelo especialista. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-35109515407813>.

O **Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)** da **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)** possui um *Rapid Response Report*, de 2011, que avaliou a efetividade clínica, custo-efetividade e a segurança do tratamento com levetiracetam.

O levetiracetam é utilizado em centros de tratamento do Canadá para o tratamento de crises parciais em crianças e adultos. Também é utilizado para o tratamento das crises generalizadas, tônico-clônicas e mioclônicas, na maioria dos centros, com exceções no tratamento das crises de ausências. O levetiracetam é normalmente utilizado como primeira linha de tratamento em Alberta e Saskatchewan, oferecido pela saúde suplementar. Em outras províncias, sua utilização em primeira linha pode ser considerada em casos especiais, como em crianças submetidas a cirurgias cardíacas ou transplantes. Sua utilização em muitos centros é avaliada caso a caso.

Também de abril de 2011, outro documento apresenta as principais recomendações para o tratamento farmacológico da epilepsia. O levetiracetam é citado entre os antiepiléticos mais recentes, como a gabapentina, a lamotrigina, o topiramato, a tiagabina, a zonisamida e a oxcarbazepina, recomendados como adjuvantes no tratamento de indivíduos que não responderam adequadamente ao tratamento com as primeiros MAE (fenitoína, carbamazepina, valproato de sódio, fenobarbital, clonazepam e clobazam). Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/april-2011/K0338_Guidelines_for_Treatment_of_Epilepsy_final.pdf.

O **Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)**, do governo australiano, não apresenta recomendação para o tratamento da Epilepsia Mioclônica Juvenil (<http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=levetiracetam>).

A agência escocesa **Scottish Medicines Consortium (SMC)** avaliou a incorporação do levetiracetam em 2008, sendo na ocasião aceito para uso restrito no sistema de saúde da Escócia. Como terapia adjuvante, foi aceito para o tratamento das crises parciais com ou sem generalização secundária quando apropriado. (https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/394_07_levetiracetam_tablets_and_levetiracetam_oral_solution_Keppra_/levetiracetam_250_500_750_and_1000mg_tablets_and_levetiracetam_oral_solution_100mg_ml_Keppra_).



6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Não há previsão de novos medicamentos para o tratamento da Epilepsia Mioclônica Juvenil, mas no mercado de tratamento da epilepsia é cada vez maior a entrada de genéricos.

Há a previsão de várias expirações de patentes como por exemplo Topamax® (topiramato), Depakote® (valproato de sódio) e Zonegran® (zonizamida).

A patente do Keppra®, nome comercial do levetiracetam, já expirou.

Fonte das informações: Cortellis – Thompson Reuters.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso do levetiracetam em regime de terapia adjuvante na EMJ, em pacientes resistentes à outras drogas antiepiléticas em monoterapia, é baseado em um único estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com risco de viés moderado, que não trata diretamente da população em discussão e cujo comparador não é obrigatoriamente a monoterapia considerada padrão pelo PCDT do MS e pela literatura. O estudo que apresenta evidência de baixa qualidade, devido sua imprecisão e por tratar-se de uma evidência indireta, demonstrou que os pacientes tratados com levetiracetam em terapia adjuvante (associado) apresentaram redução significativa de pelo menos 50% no número de dias por semana com crises convulsivas e um maior número de pacientes apresentaram ausência total de crises convulsivas durante seu período de seguimento. Este estudo foi apresentado para aprovação da ANVISA de sua utilização nesta indicação. Outros dois estudos abertos de baixa qualidade metodológica sugeriram provável efetividade e segurança do levetiracetam quando adicionado ao tratamento convencional em monoterapia.

Os estudos são escassos e não correspondem exatamente ao PICO estabelecido nessa análise, porém o cenário atual aponta para uma baixa probabilidade de realização de novos estudos que possam trazer evidências de grande magnitude para a população de interesse, visto o que foi apresentado pelo *Monitoramento do Horizonte Tecnológico*, para o tratamento da Epilepsia Mioclônica Juvenil.

O demandante apresentou uma análise da terapia adjuvante com levetiracetam adicionado ao tratamento com ácido valpróico, em comparação à monoterapia com o mesmo,



que demonstrou ser custo-efetiva. No entanto, poderia ter sido realizada uma análise complementar considerando outras opções de tratamento para a EMJ.

O impacto orçamentário da incorporação do levetiracetam após a falha com ácido valpróico, de R\$ 1,58 milhão no primeiro ano e de R\$ 43,6 milhões nos primeiros 5 anos após a incorporação. Porém, o demandante não deixou claro qual foi a metodologia utilizada para estimar a quantidade de pacientes em segunda linha de tratamento para epilepsia focal utilizando os dados do DATASUS, por foi isso feita uma estimativa pela secretaria executiva da CONITEC que observou uma quantidade de pacientes 7,8% maior que aquela considerada pelo demandante em sua análise.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

A CONITEC em sua 54ª reunião ordinária realizada nos dias 05 e 06 de abril de 2017, recomendou preliminarmente a incorporação no SUS do levetiracetam como terapia adjuvante em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia, condicionada à redução de preço e consonância com a atualização do PCDT de Epilepsia.

A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação.

9. CONSULTA PÚBLICA

Foi realizada Consulta Pública nº 22/2017 sobre o relatório de recomendação da CONITEC, “Levetiracetam para terapia adjuvante para pacientes com epilepsia mioclônica juvenil (EMJ) resistentes à monoterapia”, entre os dias 25/04/2017 e 16/05/2017. Foram recebidas 105 contribuições, sendo 88 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião e 17 pelo formulário para contribuições técnico-científicas.

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira é sobre as características do participante. A segunda é sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.



O formulário para contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante. A segunda é sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

As 105 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC. De acordo com as particularidades da consulta aqui apresentada, procurou-se quantificar, agrupar e estratificar as características dos participantes pelo respectivo formulário. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais, e c) classificação dos conteúdos em favoráveis ou não favoráveis à recomendação inicial da Conitec.

Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

9.1. Contribuições sobre experiência ou opinião

As contribuições de experiências e opiniões foram realizadas na maioria por profissionais de saúde (47). Também contribuíram familiares, amigos ou cuidadores (24), pacientes (10) e interessados no tema (7), demonstrados na figura 9. Foram 76 contribuições concordantes com a recomendação inicial da CONITEC, 4 parcialmente concordantes, 1 parcialmente discordante e 7 discordantes. Ocorreram 3 contribuições equivocadas, sobre outras tecnologias. Aproximadamente 20% do total não apresentaram justificativa. As características dos participantes que enviaram contribuições no formulário de experiência ou opinião encontram-se na tabela 6.

Pessoa física

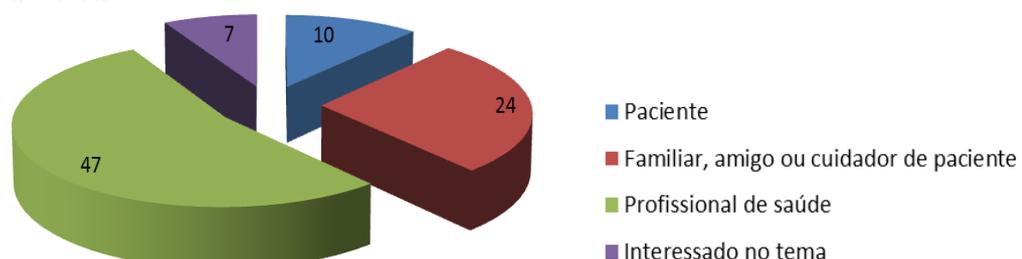




Figura 9 – Classificação dos participantes que realizaram contribuições sobre experiência ou opinião na consulta pública.

Tabela 6 - Características dos participantes que enviaram contribuições sobre experiência ou opinião

Participantes	Contribuições	%
Representações de pacientes	34	39
Profissionais de saúde e Sociedades Médicas	47	53
Interessado no tema	7	8
Total	88	100
Sexo	Contribuições	%
Feminino	56	64
Masculino	32	36
Total	88	100
Faixa etária	Quantidade	%
menor 18	1	1
18 a 24	2	2
25 a 39	42	48
40 a 59	38	43
60 ou mais	5	6
Total	88	99
Cor ou Etnia	Contribuições	%
Amarelo	5	6
Branco	57	65
Indígena	0	0
Pardo	19	22
Preto	7	8
Total	88	100
Regiões brasileiras	Contribuições	%
Norte	2	2
Nordeste	14	16
Sul	15	17
Sudeste	52	60
Centro-oeste	4	5
Total	87	100



As experiências profissionais e pessoais revelaram aspectos positivos e negativos do tratamento com o levetiracetam.

As justificativas favoráveis ressaltaram o levetiracetam como mais uma opção de medicamento à refratariedade ao tratamento em monoterapia para a EMJ, sendo bem tolerado pelos pacientes pois há menor incidência de efeitos adversos, que são muito comuns. As contribuições relatam que o medicamento proporciona resposta satisfatória quanto ao controle de crises e pode ser utilizado por mulheres em idade fértil. Alguns profissionais de saúde consideram que há uma experiência satisfatória da utilização do levetiracetam em outros países e relatam que existem poucas opções para tratar essa síndrome epiléptica.

Foram relatados como pontos negativos o alto custo do medicamento, os efeitos colaterais observados em alguns pacientes como ganho de peso, insônia e alteração comportamental, risco de eventos depressivos como suicídio, psicose e alucinações, que ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes e o risco de sua utilização no caso de pacientes com insuficiência renal e hepática.

9.2. Contribuições técnico científicas

As contribuições técnico-científicas foram realizadas em sua maioria por profissionais de saúde, 1 por familiar, amigo ou cuidador de paciente, 1 sociedade médica e 1 pela empresa fabricante da tecnologia, conforme demonstra a figura 10. Dentre elas 14 contribuições concordavam totalmente da recomendação preliminar da CONITEC, favorável à incorporação, 2 discordavam parcialmente e 1 contribuição discordava totalmente da recomendação preliminar. Entre os profissionais de saúde participantes, apenas 3 disseram já terem utilizado o levetiracetam. As características dos participantes que enviaram contribuições no formulário para contribuições técnico-científicas encontram-se na tabela 7.

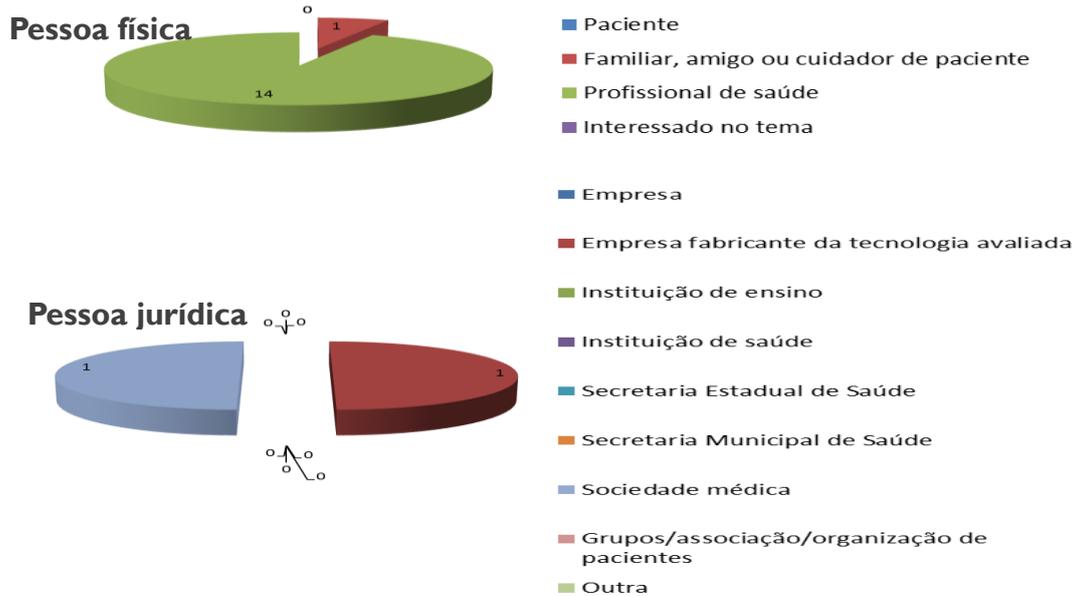


Figura 10 – Classificação dos participantes que realizaram contribuições técnico-científicas na consulta pública.

Tabela 7 - Características dos participantes que enviaram contribuições técnico-científicas

Participantes	Contribuições	%
Representações de pacientes	1	6
Profissionais de saúde e Sociedades Médicas	15	94
Interessado no tema	0	0
Total	16	100
Sexo	Contribuições	%
Feminino	8	53
Masculino	7	47
Total	15	100
Faixa etária	Quantidade	%
menor 18	0	0
18 a 24	0	0
25 a 39	6	40
40 a 59	6	40
60 ou mais	3	20
Total	15	100
Cor ou Etnia	Contribuições	%
Amarelo	0	0
Branco	14	93
Indígena	0	0
Pardo	1	7
Preto	0	0
Total	15	100
Regiões brasileiras	Contribuições	%



Norte	1	6
Nordeste	3	18
Sul	2	12
Sudeste	11	65
Centro-oeste	0	0
Total	17	100

Dentre as contribuições recebidas, 1 foi relacionada ao impacto orçamentário e 1 à avaliação econômica, realizadas por profissionais de saúde ressaltando a economia em redução de internações porém sem críticas ou comentários aos dados apresentados. O restante das contribuições foram relacionadas à experiência clínica dos profissionais participantes, pois não foram apresentadas evidências científicas complementares que embasassem seus argumentos.

As contribuições que discordavam parcialmente da recomendação preliminar justificaram que o levetiracetam deveria ser incorporado para todos os casos de epilepsias refratárias às outras medicações, porém a solicitação em análise trata de sua indicação para pacientes com EMJ resistentes à monoterapia com os medicamentos determinados como primeira opção de tratamento no PCDT.

As justificativas das contribuições concordantes versavam sobre a necessidade do medicamento e seus benefícios para os pacientes com EMJ, sua eficácia e segurança para EMJ, os eventos adversos e teratogenicidade ocasionados pela utilização do valproato de sódio, e portanto o levetiracetam pode ser utilizado por mulheres grávidas e em idade fértil. Foi relatada a baixa eficácia da lamotrigina e do topiramato para a EMJ e que o tratamento com lamotrigina acarreta em resultados mais lentos. Um profissional de saúde relata e a utilização do levetiracetam em outros países há mais de 15 anos.

A empresa fabricante da tecnologia realizou contribuição onde aponta que o levetiracetam é o único fármaco com indicação explícita em bula para a terapia adjuvante (associado à monoterapia prévia) de pacientes com EMJ após falha na monoterapia. Afirmam que a disponibilidade de um medicamento adjuvante na refratariedade à monoterapia padrão é importante, pois a presença de crises não controladas é o maior fator de risco para a ocorrência de morte súbita em epilepsia.

Apontam a falta da indicação para a EMJ, em bula e no PCDT do MS (2), da lamotrigina e do topiramato, ressaltando que, mesmo mencionados por Diretrizes Internacionais, sua utilização pode agravar alguns tipos de crises.



Enviaram também um estudo de 2016, com dados de vida real, que avaliou a taxa de retenção de pacientes tratados com valproato de sódio e/ou levetiracetam. O estudo foi avaliado, porém não responde à pergunta de pesquisa da solicitação, e não acrescentou dados relevantes e apropriados.

A empresa fabricante ressalta ainda a baixa probabilidade de realização de novos estudos com a tecnologia, que possam trazer evidências de grande magnitude para a população de interesse, como foi descrito pelo “Monitoramento do Horizonte Tecnológico”, ítem prévio deste relatório.

O conteúdo das contribuições não trouxeram novas evidências e informações que pudessem modificar a recomendação inicial da CONITEC.

10. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 56ª reunião ordinária do plenário do dia 07/06/2017 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação do levetiracetam para pacientes com epilepsia mioclônica juvenil (EMJ) resistentes à monoterapia, associando-o ao medicamento já utilizado, condicionado à negociação de preço e conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 264/2017.

11. DECISÃO

PORTARIA Nº 30, DE 2 DE AGOSTO DE 2017

Torna pública a decisão de incorporar o levetiracetam para pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia, associando-se ao medicamento já utilizado, condicionado à negociação de preço e conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.



O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o levetiracetam para pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia, associando-se ao medicamento já utilizado, condicionado à negociação de preço e conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º 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.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Publicada no DOU Nº 148, do dia 03 de agosto de 2017, seção 1, pág. 114

12. REFERÊNCIAS

1. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. London: Royal College of Physicians (UK). National Clinical Guideline Centre.; 2012.
2. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Epilepsia, portaria SAS/MS no 1.319, . 25 de novembro de 2013. p. p. 233-63.
3. Fisher, RS, W v, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
4. Banerjee PN, WA. H. *Epilepsy: a comprehensive textbook*2008. 45-56 p.



5. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 000;342(5):314-319.
6. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(10):1376-81.
7. Marino R Jr, Cukiert A, E. P. [Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study]. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1986:243-54.
8. Fernandes JG, Schmidt MI, Monte TL, Tozzi S, JW S. Prevalence of epilepsy. The Porto Alegre Study *Epilepsia* [Internet]. 1992.
9. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1981;22(4):489-501.
10. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav.* 2008;12(4):501-39.
11. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1989;30(4):389-99.
12. EUCARE. European White Paper on Epilepsy - call for action. 2001.
13. Aldenkamp, A. P.; De Krom, M.; Reijs, R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*, v. 44 Suppl 4, p. 21-9, 2003.
14. International League Against Epilepsy – ILAE. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia.* 30(4):389-399, 1989.
15. Chowdhury, Brodie. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: Support for sodium valproate. *Epilepsy Res;* 119:62-6, 2016.
16. Gelisse, P., Genton, P., Thomas, P., Rey, M., Samuelian, J.C., Dravet, C., 2001. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 70, 240–243.
17. Specchio, L. M. et al. Open label, long-term, pragmatic study on levetiracetam in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res*, v. 71, n. 1, p. 32-9, Sep 2006.
18. Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, Vargas E, Karceski SC, Frank RD. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav.* 2017 Feb 22. pii: S1525-5050(16)30422-X. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.018.
19. Noachtar, S. et al. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology*, v. 70, n. 8, p. 607-16, Feb 19 2008.
20. Schiemann-Delgado, J. et al. A long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol*, v. 27, n. 1, p. 80-9, Jan 2012.



21. Clements, K. M.; Skornicki, M.; O'Sullivan, A. K. Cost-effectiveness analysis of antiepileptic drugs in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav*, v. 29, n. 1, p. 184-9, Oct 2013.
22. Formulário Terapêutico Nacional. Disponível em:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf
23. Mantoan L; Walker M. Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. Aug;13(4):355-70, 2011.
24. Kwan, P.; Brodie, M. J. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs*, v. 66, n. 14, p. 1817-29, 2006.
25. Gomes Md Mda M.; Zeitoune R.G.; Kropf L.A.; Beeck Ed Eda S. A house-to-house survey of epileptic seizures in an urban community of Rio de Janeiro, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 60, n. 3-b, p. 708-11, Sep 2002.
26. Jallon, P.; Latour, P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, v. 46 Suppl 9, p. 10-4, 2005.
27. Welty, T. E. Juvenile myoclonic epilepsy: epidemiology, pathophysiology, and management. *Paediatr Drugs*, v. 8, n. 5, p. 303-10, 2006.
28. Di Bonaventura, C.; Fattouch, J.; Mari F. et al. Clinical experience with levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy according to different syndromes subtypes. *Epileptic Disord*, v. 7, n. 3, p. 231-5, 2005.



13. ANEXOS

13.1. Anexo 1 - Descrição dos estudos adicionais.

Specchio et al., 2006 (17)	
Pacientes	<p>Pacientes com diagnóstico de EMJ definitivo, de acordo com os critérios da ILAE (1989) (14), resistentes ou intolerantes ao tratamento prévio com outros medicamentos antiepilépticos.</p> <p>Foram incluídos 48 pacientes, dos quais 38 (intolerantes/resistentes ao tratamento prévio com 1 ou 2 medicamentos antiepilépticos) receberam o levetiracetam em terapia adjuvante. Foram considerados apenas os dados de eficácia e segurança dos 38 pacientes de interesse para essa análise.</p> <p>Os pacientes foram acompanhados por 20,7 meses em média (desvio padrão – DP \pm 11,3).</p>
Desenho	<p>Estudo multicêntrico, prospectivo, pragmático, aberto, de longo prazo.</p> <p>Períodos do estudo:</p> <ol style="list-style-type: none">1- <i>Baseline</i> de 8 semanas de observação, sem alteração na terapia prévia;2- Duas semanas de titulação, onde todos os pacientes receberam dose inicial de levetiracetam, 250 mg, duas vezes ao dia em intervalos regulares (b.i.d.), e posteriormente aumentando para 500 mg b.i.d.3- Período de observação superior de até 36 meses durante o qual a dose do levetiracetam pode ser aumentada para até 1500 mg b.i.d., de acordo com o critério médico (visitas a cada 3 meses). <p>A terapia prévia poderia ser com 1 ou 2 medicamentos antiepilépticos, mantidas sem modificação durante o <i>baseline</i> (prospectivo).</p> <p>Os medicamentos antiepilépticos utilizados foram valproato de sódio (16 pacientes), lamotrigina (12 pacientes), valproato + lamotrigina (4 pacientes), fenobarbital (2 pacientes), valproato + lamotrigina + fenobarbital (1 paciente),</p>



	fenobartibital + topiramato (1 paciente), valproato + acetazolamida (1 paciente), fenobarbital + clonazepam + acetazolamida (1 paciente), nenhum medicamento antiepilético (10 pacientes).												
Comparador	Os desfechos foram avaliados após a adição do levetiracetam e comparados com o <i>baseline</i> .												
Desfechos	<p>Eficácia e tolerabilidade.</p> <p>Desfecho primário: número de pacientes livres de crises, definidos como completa ausência de qualquer tipo de crises por pelo menos 12 meses.</p> <p>Desfecho secundário de variáveis de eficácia: número de crises mioclônicas (calculadas como “dias com mioclonia”) e número de crises tônico-clônicas generalizadas.</p> <p>Tolerabilidade: foram avaliados o tipo, duração e intensidade de eventos adversos, relatado pelos pacientes ou evidenciado pelo médico e por exames neurológicos.</p>												
Resultados	<ul style="list-style-type: none">• Ausência de crises: 28,9% dos 38 pacientes em terapia adjuvante com levetiracetam não sofreram nenhuma crise após o início do tratamento até o fim do estudo (17,2 meses - DP±8,8)• Significante redução da frequência mensal dos “dias com mioclonia” e das crises tônico clônicas generalizadas (resultados em mediana) com o tratamento com levetiracetam em comparação ao baseline. <table><thead><tr><th></th><th>Baseline</th><th>Levetiracetam</th><th>Valor de p</th></tr></thead><tbody><tr><td>Dias com mioclonia</td><td>3,5 (IC95% 0 – 30)</td><td>0,17 (IC95% 0 – 25)</td><td><0.0001</td></tr><tr><td>Crises tônico clônicas generalizadas</td><td>0 (IC95% 0 – 5)</td><td>0 (IC95% 0 – 3)</td><td>0.05</td></tr></tbody></table> <ul style="list-style-type: none">• Interrupção do tratamento: 5 pacientes (dos 48 incluídos) abandonaram o tratamento com o levetiracetam (em até 16 meses após o início).• Tolerabilidade: 10,4% (5) dos 48 pacientes incluídos apresentaram eventos adversos como sonolência e nervosismo no início do tratamento, mas não discontinuaram.• 4 pacientes (3 utilizando valproato de sódio e 1 utilizando valproato + lamotrigina) foram incluídos no estudo mesmo não apresentando crises no baseline mas devido à eventos adversos (desordens menstruais (3), amenorreia (1), alopecia (1) e acne(1)). Após o tratamento com levetiracetam, 3 pacientes mantiveram controle das crises, e um apresentou crise tônico-clônica generalizada após 13 meses de terapia adjuvante com levetiracetam. Mas não apresentaram mais os eventos descritos durante o tratamento.		Baseline	Levetiracetam	Valor de p	Dias com mioclonia	3,5 (IC95% 0 – 30)	0,17 (IC95% 0 – 25)	<0.0001	Crises tônico clônicas generalizadas	0 (IC95% 0 – 5)	0 (IC95% 0 – 3)	0.05
	Baseline	Levetiracetam	Valor de p										
Dias com mioclonia	3,5 (IC95% 0 – 30)	0,17 (IC95% 0 – 25)	<0.0001										
Crises tônico clônicas generalizadas	0 (IC95% 0 – 5)	0 (IC95% 0 – 3)	0.05										
Observações	<p>O estudo previa que pacientes em tratamento adjuvante com o levetiracetam, livres de crises convulsivas, poderiam migrar para a monoterapia com o mesmo, diminuindo gradativamente a medicação concomitante.</p> <p>15 pacientes que migraram para monoterapia, 11 apresentaram melhora substancial. 8 pacientes ficaram livres de crises e 3 poucos dias com</p>												



	<p>mioclonia).</p> <p>4 apresentaram crises novamente.</p>
Conclusão	<p>Os autores concluem que a utilização do levetiracetam em terapia adjuvante pode ser efetivo no tratamento da EMJ em pacientes refratários à outros medicamentos antiepilépticos.</p>
Limitações	<p>Pequeno número de pacientes e limitações metodológicas.</p> <p>A comparação realizada foi levetiracetam adjuvante ao medicamento antiepiléptico previamente utilizado com a monoterapia. De acordo com a literatura, PCDT do MS e opinião de especialistas, a monoterapia padrão estabelecida como comparador seria o valproato de sódio. Apenas 16 pacientes utilizaram este. Os resultados não foram discriminados de acordo com o medicamento antiepiléptico utilizado.</p>
Di Bonaventura et al., 2005 (28)	
Pacientes	<p>Pacientes com epilepsia idiopática generalizada, 3 homens e 16 mulheres com idade média de 30 anos, categorizados de acordo com as diferentes síndromes, refratários à monoterapia prévia com um ou mais medicamentos antiepilépticos.</p>
Desenho	<p>Estudo aberto, prospectivo.</p> <p>Dos 19 pacientes incluídos, 8 deles apresentava a EMJ e 7 previamente tratados com um ou mais medicamentos antiepilépticos, receberam o levetiracetam como terapia adjuvante.</p> <p>O período basal (<i>baseline</i>) ocorreu durante os 3 meses anteriores à administração do levetiracetam, quando avaliou-se a frequência das crises e a realização de eletroencefalogramas (EEG) para verificar anormalidades com o ciclo vigília-sono.</p> <p>O tratamento com levetiracetam foi iniciado com 500 mg diariamente. Posteriormente foi administrado de 1500 a 3000 mg ao dia.</p> <p>Os pacientes foram acompanhados de 6 a 10 meses de tratamento. O período de seguimento foi baseado nas avaliações clínicas e de EEGs.</p> <p>Os medicamentos antiepilépticos utilizados foram valproato de sódio (1 paciente), lamotrigina (2 pacientes), valproato + lamotrigina (1 paciente), fenobarbital (1 paciente), valproato + lamotrigina + fenobarbital (1 paciente), fenobarbital + oxcarbazepina + clonazepam (1 paciente).</p>
Comparador	<p>Os desfechos foram avaliados durante o tratamento com o levetiracetam e comparados com o período basal.</p>
Resultados	<p>Dos 8 pacientes com EMJ, 5 ficaram livres de crises e 3 alcançaram 50% a 75% de redução na frequência das crises.</p> <p>Ocorreu melhora clínica que foi acompanhada pela redução ou supressão das anormalidades no EEG.</p> <p>O levetiracetam foi bem tolerado e não foram reportados efeitos colaterais.</p>



Conclusão	<p>Os autores consideram o levetiracetam efetivo em pacientes que apresentam a epilepsia generalizada idiopática, no entanto não conseguiram identificar sua efetividade entre as diferentes síndromes.</p>
Limitações	<p>Pequeno número de pacientes e limitações metodológicas.</p> <p>Um único paciente foi tratado previamente com valproato de sódio de acordo com a monoterapia padrão especificada pela literatura, PCDT do MS e opinião de especialistas. Dois foram previamente tratados com a associação de valproato com lamotrigina.</p> <p>A terapia prévia e concomitante ao levetiracetam incluiu vários medicamentos antiepiléticos, associados diferentemente entre eles, incluindo não apenas os medicamentos indicados para a EMJ, como valproato de sódio e lamotrigina, mas também o fenobarbital e oxcarbazepina.</p> <p>Um paciente foi tratado apenas com levetiracetam durante o tratamento.</p>