

Inclusão de novas apresentações de comprimidos de levetiracetam (500 mg e 1000 mg) como tratamento adjuvante para epilepsia

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração do estudo

Letícia Paula Leonart Gamatter - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 1. Resultado do cenário caso base da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço médio de compras públicas).	24
Tabela 2. Resultado de cenário alternativo da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço mínimo de compras públicas).	25
Tabela 3. Resultado de cenário alternativo da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço médio PMVG 18%).	25
Tabela 4. Resultado de cenário alternativo da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço mínimo PMVG 18%).	25
Tabela 5. Resultado de todos os cenários possíveis da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço médio compras públicas).	26
Tabela 6. Resultado de todos os cenários possíveis da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço mínimo compras públicas).	28
Tabela 7. Resultado de todos os cenários possíveis da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço médio PMVG 18%).	30
Tabela 8. Resultado de todos os cenários possíveis da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço mínimo PMVG 18%).	32
Tabela 9. Resultado do cenário caso base da análise de impacto orçamentário com a incorporação de comprimidos de levetiracetam de 500 mg e 1000 mg.	37
Tabela 10. Resultados de todos os cenários da avaliação de impacto orçamentário.	38

QUADRO

Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.	4
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	15
Quadro 3. Preço da tecnologia.	17
Quadro 4. Intervalos de confiança de 90% para a razão entre Etira e Keppra.	19
Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	20
Quadro 6. Combinações entre diferentes comprimidos de levetiracetam para se atingir cada uma das doses diárias possíveis.	22
Quadro 7. Preço por comprimido de levetiracetam.	23
Quadro 8. Estimativa da população-alvo para a análise de impacto orçamentário.	36
Quadro 9. Cenários da análise de impacto orçamentário.	38

Quadro 10. Custos dos comprimidos de levetiracetam por tomada (preço médio PMVG 18%).....	56
Quadro 11. Custos dos comprimidos de levetiracetam por tomada (preço mínimo PMVG 18%).....	56
Quadro 12. Custos dos comprimidos de levetiracetam por tomada (preço médio compras públicas).....	56
Quadro 13. Custos dos comprimidos de levetiracetam por tomada (preço mínimo compras públicas).....	57
Quadro 14. Custos anuais com levetiracetam (preço médio PMVG 18%).	57
Quadro 15. Custos anuais com levetiracetam (preço mínimo PMVG 18%).	57
Quadro 16. Custos anuais com levetiracetam (preço médio compras públicas).	58
Quadro 17. Custos anuais com levetiracetam (preço mínimo compras públicas).	58

FIGURA

Figura 1. Curvas médias da concentração plasmática de levetiracetam pelo tempo após a administração oral da formulação teste (Etira) e comparador (Keppra). Curvas normalizadas pela dose administrada.	19
Figura 2. Estrutura esquemática da análise de impacto orçamentário.....	34
Figura 3. Resultado da análise de impacto orçamentário para o cenário caso base.	37
Figura 4. Resultado da análise de impacto orçamentário para o cenário caso base.	47

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO.....	12
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
	4.2 Tratamento recomendado.....	13
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	15
	5.1 Preço proposto para incorporação	17
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	18
	6.1.1 Estudo de bioequivalência	18
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	20
	7.1 Análise de custo-minimização.....	20
	7.1.2 Resultados da análise de custo-minimização.....	23
	7.1.3 Análise de sensibilidade do estudo de custo-minimização.....	24
	7.2 Análise de impacto orçamentário	34
	7.2.2 Resultados da análise de impacto orçamentário	36
	7.2.3 Análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário	38
	7.3 Considerações sobre análises econômicas.....	39
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
9.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	41
10.	CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA.....	42
	10.1 Contribuições técnico-científicas	42
	10.2 Contribuições sobre experiência ou opinião	48
	10.3 Avaliação global das contribuições.....	53
11.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	53
12.	DECISÃO.....	54
12.	REFERÊNCIAS	55
13.	ANEXOS.....	56

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Aché Laboratórios Farmacêuticos SA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de levetiracetam em comprimidos de 500 mg e 1000 mg para o tratamento de pacientes com epilepsia focal ou generalizada e de pacientes com epilepsia mioclônica juvenil, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: levetiracetam em comprimidos de 500 mg e 1000 mg.

Indicação: terapia adjuvante nos tratamentos de crises focais/parciais com ou sem generalização secundária (idade ≥ 6 anos e peso ≥ 25 kg), de crises tônico-clônicas primárias generalizadas em pacientes com epilepsia idiopática generalizada (idade ≥ 6 anos e peso ≥ 25 kg), e de crises mioclônicas secundárias em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil (idade ≥ 12 anos e peso ≥ 25 kg).

Demandante: Aché Laboratórios Farmacêuticos SA.

Introdução: levetiracetam na forma farmacêutica comprimido é ofertado pelo SUS e consta no PCDT de epilepsia nas concentrações de 250 mg e 750 mg para as indicações previamente mencionadas, em dose diária para adultos variando de 1000 a 3000 mg e para crianças e adolescentes entre 500 e 3000 mg, com administração dos comprimidos a cada 12 horas. A demanda avaliada neste documento se refere à adição dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg de levetiracetam ao arsenal terapêutico de tratamento para epilepsia, sem modificação do esquema posológico atualmente praticado e recomendado em PCDT.

Perguntas: levetiracetam em comprimidos de 500 mg e 1000 mg é clinicamente equivalente a levetiracetam em comprimidos de 250 mg e 750 mg? A adição dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg como opções de tratamento adjuvante para epilepsia geraria economia ao Sistema Único de Saúde?

Evidências clínicas: o estudo de bioequivalência entre levetiracetam 1000 mg (Etira[®]) e 750 mg (Keppra[®]) foi considerado como evidência clínica. O estudo concluiu pela comparabilidade entre os comprimidos após normalização pela dose. Dessa forma, os comprimidos nas concentrações de 500 mg e 1000 mg poderiam se tornar opções de tratamento em adição aos comprimidos já listados em PCDT de 250 mg e 750 mg, sem prejuízo da eficácia clínica.

Avaliação econômica: a análise de custo-minimização foi refeita pela Secretaria Executiva da Conitec. Nesta análise, foram explorados diversos cenários comparando o cenário atual (levetiracetam em comprimidos de 250 mg e 750 mg) com o cenário proposto (levetiracetam em comprimidos de 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg). No cenário caso base foram considerados custos médios de compras públicas e o menor número possível de comprimidos por tomada (maior conforto ao paciente). Esta análise resultou em economia em 4 das 6 doses diárias avaliadas: 1500 mg (-R\$ 460 por paciente ao ano), 2000 mg (-R\$ 124), 2500 mg (-R\$ 124) e 3000 mg (-R\$ 584), mas não para a de 1000 mg (+R\$ 854). No caso da dose diária de 500 mg, como o paciente recebe apenas 1 comprimido de 250 mg por tomada, não haveria alteração nos custos anuais por paciente. Em cenários alternativos, foram avaliados custos mínimos e máximos de compras públicas bem como custos da tabela CMED PMVG 18%. Além disso, foram exploradas todas as combinações possíveis entre comprimidos para se atingir a dose por tomada. As análises com todos os cenários mostraram que, em geral, os cenários com os comprimidos atualmente disponíveis são mais econômicos, menos quando o comprimido de 750 mg (preço médio) é substituído. Considerando todos os cenários explorados, a incorporação dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg poderia gerar desde uma economia anual por paciente de R\$1.854 até um ônus de R\$3.548.

Análise de impacto orçamentário: a análise de impacto orçamentário foi refeita pela Secretaria Executiva da Conitec, considerando dados de consumo real de levetiracetam no SUS. No cenário caso base, foram considerados custos médios de compras públicas e as mesmas combinações de comprimidos utilizadas na análise de custo-minimização. Além disso, foi considerado que 50% da população usaria combinações envolvendo os comprimidos de 500 mg e 1000 mg. Este cenário resultou em um impacto acumulado ao longo de 5 anos de R\$ 10.219.437 (aumento de 2,6% nos gastos com levetiracetam). Em cenários alternativos, foram explorados custos mínimos e máximos de compras públicas e da lista CMED, bem como utilização dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg por 50% ou 100% da população. As análises de cenários alternativos estimaram incrementos no orçamento com a incorporação dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg variando de R\$ 10.219.437 a R\$ 248.709.722 acumulados em 5 anos. Como essa análise é realizada em nível populacional, ponderando as doses diárias, a potencial economia observada para algumas doses na análise de custo-minimização acaba dominada pelo ônus das doses mais caras na análise de impacto orçamentário.

Considerações finais: o estudo de bioequivalência comprovou que os comprimidos de 500 mg e 1000 mg podem ser adicionados às opções de levetiracetam citados em PCDT (atualmente, comprimidos de 250 mg e 750 mg), sendo mantido o benefício clínico. Em relação às análises econômicas, a análise caso base, na qual foram considerados custos médios de compras públicas, mostrou potencial economia com a incorporação dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg para as doses diárias entre 1500 mg e 3000 mg, mas não para a dose de 1000 mg. Análises alternativas sugerem que possa haver desde economia até ônus. Economia é observada geralmente quando o comprimido de 750 mg (preço médio) é substituído. A análise de impacto orçamentário mostrou para todos os cenários incremento no orçamento ao longo de 5 anos, quando ponderadas todas as doses simultaneamente no consumo populacional.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 98ª reunião ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS de novas apresentações de comprimidos de levetiracetam nas concentrações de 500 mg e 1000 mg como terapia adjuvante de epilepsia para tratamento de crises focais/parciais com ou sem generalização secundária, de crises tônico-clônicas primárias generalizadas em pacientes com epilepsia idiopática generalizada, e de crises mioclônicas secundárias em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil. Considerou-se após apreciação inicial do parecer técnico-científico que é previsto incremento nos gastos com levetiracetam sem vantagens significativas aos pacientes.

Consulta Pública: A Consulta Pública nº 58 foi realizada entre os dias 30/06/2021 e 19/07/2021. Foram recebidas 452 contribuições, sendo 62 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 390 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, de profissionais de saúde ou de pessoas interessadas no tema. As contribuições enviadas foram majoritariamente (>99%) favoráveis à incorporação, destacando pontos positivos como comodidade posológica e adesão ao tratamento devido à possibilidade de ingerir um menor número de comprimidos por tomada. O demandante do pedido de incorporação (Aché Laboratórios Farmacêuticos SA) apresentou uma nova proposta de preço para os comprimidos de 500 e 1000 mg e, após atualização dos modelos de

custo-minimização e de impacto orçamentário pelo DGITIS, há previsão de economia para todas as doses previstas em PCDT e redução orçamentária estimada em R\$ 45.992.096 acumulados em 5 anos.

Recomendação final da Conitec: o plenário da Conitec, em sua 101ª Reunião Ordinária, no dia 01 de setembro de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação de novas apresentações de comprimidos de levetiracetam (500 mg e 1000 mg) como tratamento adjuvante para epilepsia. Considerou-se após proposta de preço enviada pelo demandante durante a consulta pública que é previsto economia para o SUS com a disponibilização destas apresentações como opção terapêutica. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 661/2021.

Decisão: Incorporar novas apresentações de comprimidos de levetiracetam (500 mg e 1000 mg) como tratamento adjuvante para epilepsia, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 67, publicada no Diário Oficial da União nº 185, seção 1, página 113, em 29 de setembro de 2021.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A epilepsia é uma condição crônica caracterizada pela ocorrência e predisposição da recorrência de crises epiléticas não provocadas. Uma crise epilética é determinada pela ocorrência transitória de sinais ou sintomas clínicos decorrentes de atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. De acordo com a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), a epilepsia é definida quando há pelo menos uma das seguintes condições (1–5):

- Pelo menos duas crises epiléticas não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com intervalo maior que 24 horas;
- Uma crise epilética 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.

A epilepsia pode causar inúmeras consequências neurobiológicas, cognitivas e psicossociais. Quando não tratada, 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) (4,5).

As causas da epilepsia são classificadas em seis tipos: estrutural, genética, infecciosa, metabólica, imune e desconhecida. Normalmente, a suspeita inicial é de causa estrutural, o que envolve a condução de exames de neuroimagem para investigação etiológica. Caso o resultado seja negativo, as outras cinco causas devem ser exploradas. A epilepsia de um paciente pode ser classificada em mais de um grupo etiológico (4,6).

As crises epiléticas são divididas em focais, generalizadas e de origem desconhecida. Quando o paciente apresenta crises focais e generalizadas, é dito que o paciente possui epilepsia combinada (e.g. síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut) (4,6).

As crises epiléticas focais iniciam-se de forma localizada numa área específica do cérebro, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e propagação da descarga epileptogênica para outras áreas. As crises focais são subdivididas pelo nível de percepção do paciente durante a crise (nível de consciência), que pode ser retido ou prejudicado. Além disso, as crises focais podem ser motoras (automatismo, atônica, clônica, espasmos epiléticos, hipercinesia, mioclônica e tônica) e não-motoras (autonômica, parada comportamental, cognitiva, emocional e sensorial). Quando uma crise focal é propagada para todo o córtex cerebral, pode resultar numa crise tônico-clônica generalizada, sendo então denominada crise focal com evolução para crise tônico-clônica bilateral (3–5).

As crises generalizadas originam-se em algum ponto da rede neural capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais. As crises generalizadas são divididas em motoras (tônico-clônica, clônica, tônica, mioclônica,

mioclônico-tônico-clônica, mioclônica-atônica, atônica e espasmos epiléticos) e não-motoras/crise de ausência (típica, atípica, mioclônica e mioclonia palpebral) (3–5).

As crises de origem desconhecida também são divididas em motoras (tônico-clônica e espasmos epiléticos) e não-motoras (parada comportamental). Além disso, quando não há informações, a crise pode ser categorizada como inclassificável (3–5).

É comum que pacientes com epilepsia apresentem comorbidades. Condições psiquiátricas, como depressão, ansiedade, psicose e desordem do espectro autista são historicamente associadas à epilepsia. Além disso, mais recentemente, condições somáticas vêm sendo ligadas à epilepsia, como diabetes tipo 1, artrite, úlceras digestivas e doença pulmonar obstrutiva crônica (4).

A epilepsia é uma das condições sérias cerebrais mais prevalentes, afetando mais de 70 milhões de pessoas no mundo. De forma geral, sua incidência possui distribuição bimodal: o primeiro pico ocorre em crianças com menos de um ano de idade e o segundo pico ocorre em indivíduos com mais de 50 anos. A incidência é maior em países em desenvolvimento, geralmente acima de 80 a 100 casos por 100 mil pessoas ao ano (4). Estudos brasileiros mostraram prevalência de 11,9 casos por 1000 indivíduos na Grande São Paulo e 16,5 afetados por 1.000 habitantes em estudo realizado em Porto Alegre (7,8). Em levantamento porta a porta realizado em três áreas de duas cidades do Sul do Brasil, uma prevalência de epilepsia ativa de 5,4 casos por 1.000 habitantes foi encontrada, sendo maior em classes sociais menos favorecidas (7,5/1.000) e em idosos (8,5/1.000) (5,9).

4.2 Tratamento recomendado

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da epilepsia, publicado na Portaria Conjunta da Secretaria de Atenção à Saúde e da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos nº 17 de 21 de junho de 2018, o objetivo do tratamento é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um controle de crises adequado, com um mínimo de efeitos adversos, buscando, idealmente, uma remissão total das crises. Os fármacos antiepiléticos são a base do tratamento da epilepsia e tratamentos não medicamentosos são viáveis apenas em casos selecionados, sendo indicados após a falha dos antiepiléticos (5). A escolha do medicamento mais adequado depende de algumas características, como: fatores individuais relacionados ao paciente (idade, sexo, etnia, fatores genéticos, estilo de vida), fatores relacionados à doença (tipo de epilepsia, etiologia, comorbidades, histórico familiar, histórico médico prévia) e outros tratamentos recebidos (outros medicamentos e alergias) (10). Os principais mecanismos de ação dos fármacos antiepiléticos são: bloqueio dos canais de sódio, aumento da inibição GABAérgica, bloqueio dos canais de cálcio e ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica (5).

Existem diversos fármacos disponíveis no SUS para tratamento da epilepsia, que incluem, em ordem alfabética: ácido valproico, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina,

levetiracetam, primidona, topiramato e vigabatrina (5). O medicamento discutido no presente relatório é o **levetiracetam**, que está disponível no SUS como solução oral de 100 mg/mL e como comprimidos de 250 mg e 750 mg. De acordo com o PCDT da epilepsia, as indicações e regimes posológicos do levetiracetam são os seguintes:

- Terapia adjuvante no tratamento de crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em bebês a partir de 1 mês de idade, crianças, adolescentes e adultos, com epilepsia:
 - Bebês com mais de 1 mês e menos de 6 meses de idade.
 - Dose inicial de 7 mg/kg (0,07 mL/kg).
 - Dose máxima de 21 mg/kg (0,21 mL/kg).
 - Intervalo de dose: 2 administrações/dia.
 - Bebês dos 6 aos 23 meses, crianças (dos 2 aos 11 anos) e adolescentes (dos 12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg.
 - Dose inicial de 10 mg/kg.
 - Dose máxima de até 30 mg/kg.
 - Intervalo de dose: 2 administrações/dia.
 - Adolescentes (12 a 17 anos) e adultos (\geq 18 anos) com peso igual ou superior a 50 kg.
 - Dose inicial de 500 mg.
 - Dose máxima de 1500 mg.
 - Intervalo de dose: 2 administrações/dia.
- Terapia adjuvante de crises tônico-clônicas primárias generalizadas em crianças com mais de 6 anos de idade, adolescentes e adultos, com epilepsia idiopática generalizada.
 - Crianças (dos 6 aos 11 anos) e adolescentes (dos 12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg.
 - Dose inicial de 10 mg/kg.
 - Dose máxima de até 30 mg/kg.
 - Intervalo de dose: 2 administrações/dia.
 - Adolescentes (12 a 17 anos) e adultos (\geq 18 anos) com peso igual ou superior a 50 kg.
 - Dose inicial de 500 mg.
 - Dose máxima de 1500 mg.
 - Intervalo de dose: 2 administrações/dia.
- Terapia adjuvante de crises mioclônicas em adolescentes ($>$ 12 anos) e adultos, com epilepsia mioclônica juvenil.
 - Adolescentes (dos 12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg;
 - Dose inicial de 10 mg/kg.
 - Dose máxima de até 30 mg/kg.
 - Intervalo de dose: 2 administrações/dia.
 - Adolescentes (12 a 17 anos) e adultos (\geq 18 anos) com peso igual ou superior a 50 kg;

- Dose inicial de 500 mg.
- Dose máxima de 1500 mg.
- Intervalo de dose: 2 administrações/dia.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Atualmente, levetiracetam na apresentação comprimido é listado no PCDT da epilepsia nas concentrações de 250 mg e 750 mg. O demandante solicitou a incorporação de levetiracetam nas concentrações de 500 mg e 1000 mg para as indicações já constantes em PCDT, sem modificação da posologia, com base nos argumentos de maior conforto posológico, obtido com a redução de comprimidos por tomada, e redução de custos.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Levetiracetam
Nome comercial	Etira® - similar (demandante da proposta de incorporação) Keppra® - referência
Apresentação	Comprimidos revestidos com 500 mg ou 1000 mg de levetiracetam.
Detentor do registro	Etira® - Aché Laboratórios Farmacêuticos SA (demandante da proposta de incorporação) Keppra® - UCB Biopharma Ltda.
Fabricante	Etira® - Aché Laboratórios Farmacêuticos SA (demandante da proposta de incorporação) Keppra® - UCB Biopharma Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	Como monoterapia para o tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia. Como terapia adjuvante no tratamento de: - Crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia. - Crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia mioclônica juvenil. - Crises tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia idiopática generalizada (11).
Indicação proposta	- Pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha; - Crises mioclônicas em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil, como terapia adjuvante em casos refratários.
Posologia e Forma de Administração	Dose diária de 1000 mg (500 mg para crianças) a 3000 mg, dividida em duas tomadas (a cada 12 horas). Administração oral (5,11).

Contraindicações: Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a outros derivados da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes (11).

Cuidados e Precauções:

- Descontinuação: De acordo com a prática clínica atual, se levetiracetam tiver que ser descontinuado, recomenda-se que a sua descontinuação seja efetuada de forma gradual.

- Contagem de células sanguíneas: Casos de diminuição na contagem de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia e pancitopenia) foram descritos em associação à administração de levetiracetam. Contagens completas de células sanguíneas são recomendadas em pacientes apresentando fraqueza, pirexia (febre), infecções recorrentes ou distúrbios de coagulação.

- Insuficiência renal: A administração de levetiracetam em pacientes com comprometimento renal poderá necessitar de um ajuste da dose. Em pacientes com comprometimento grave da função hepática, recomenda-se a avaliação da função renal antes de selecionar a dose.

- Suicídio: Foram notificados suicídio, tentativa de suicídio e ideias e comportamento suicida em pacientes tratados com levetiracetam. Os pacientes devem ser aconselhados a contatar o médico assim que surjam sinais de depressão e/ou ideias e comportamento suicida.

- Gravidez: Levetiracetam não deve ser usado durante a gravidez a menos que seja clinicamente necessário (categoria de risco na gravidez C).

- Lactação: Levetiracetam é excretado no leite humano materno. Portanto, a amamentação não é recomendada. No entanto, se o tratamento com levetiracetam for necessário durante a amamentação, o risco/benefício do tratamento deve ser avaliado tendo em consideração a importância da amamentação.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas: Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas. Devido a possíveis sensibilidades individuais diferentes, alguns pacientes poderão apresentar sonolência ou outros sintomas relacionados com o sistema nervoso central, especialmente no início do tratamento ou após um aumento da dose. Assim sendo, recomenda-se precaução nos pacientes que executam tarefas especializadas, por exemplo, condução de veículos ou utilização de máquinas (11).

Eventos adversos:

- Reação muito comum (> 1/10): Astenia, sonolência e dor de cabeça, nasofaringite, aumento da pressão arterial diastólica em crianças, vômito, redução da densidade mineral óssea.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): Astenia, fadiga, edema periférico, diarreia, gastroenterite, perda de apetite, náusea, dor abdominal, leucopenia, eosinofilia, neutropenia, aumento do número de enzimas hepáticas, artralgia, dor cervical, amnésia, ataxia, confusão, tontura, distúrbio de cognição, tremor, parestesia, vertigem, conjuntivite, diplopia, otalgia, comportamento anormal, agressividade, depressão, hostilidade, insônia, alteração de humor, aumento de apetite, ganho de peso, anorexia (o risco de anorexia é maior quando topiramato é coadministrado com levetiracetam), tosse, congestão nasal, faringite, rinite, dor.

Reação incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): ideação suicida, crise epiléptica parcial, sintomas psicóticos (11).

Interações medicamentosas: Foram observados relatos isolados de diminuição de eficácia quando o laxante osmótico macrogol foi administrado concomitantemente a levetiracetam oral. Assim, a administração oral de macrogol não deve ser realizada dentro de 1 hora (antes ou após) da administração de levetiracetam (11).

Populações especiais que podem necessitar de ajuste de dose:

1. Crianças e adolescentes entre 6 e 17 anos com peso de 25 a 50 kg: dose diária de 20 a 60 mg/kg/dia.
2. Pacientes com comprometimento renal: em pacientes com peso superior a 50 kg, a dose diária deve variar entre 1000 e 2000 mg se depuração de creatinina entre 50-79 mL/min/1,73 m², entre 500 e 1500 mg se depuração de creatinina entre 30-49 mL/min/1,73 m², entre 500 e 1000 mg se depuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m² e entre 500 e 1000 mg uma vez ao dia se fase terminal de doença renal com pacientes sujeitos à diálise.
3. Pacientes com comprometimento hepático: redução de 50% da dose diária de manutenção, quando a depuração de creatinina for < 60 mL/min/1,73 m² em pacientes com comprometimento hepático grave.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3. Preço da tecnologia.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Levetiracetam (Etira) 500 mg - Embalagem com 30 comprimidos	R\$ 2,25 por comprimido	R\$ 3,10 por comprimido	Mínimo: R\$1,90 Média ponderada: R\$2,83
Levetiracetam (Etira) 1000 mg - Embalagem com 30 comprimidos	R\$ 4,50 por comprimido	R\$ 6,20 por comprimido	Mínimo: R\$ 4,95 Média ponderada: R\$ 4,95

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê, citado como Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem impostos retirado da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) do dia 8 de dezembro de 2020.

² Preço do Etira® de acordo com a lista de preços de medicamentos - PMVG ICMS 18%, CMED (publicada em 03/03/2021 e atualizada em 16/03/2021).

³ Compras do Etira® realizadas nos últimos 18 meses conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Para a dose de 1000 mg foi encontrado apenas um registro no BPS. Busca em março de 2021.

Além do Etira®, consta na lista CMED o medicamento Keppra® em comprimidos de 500 mg e 1000 mg. Os preços são os mesmos praticados para o Etira®. Não há registros de compras públicas de Keppra® comprimidos de 500 mg e 1000 mg. Como é possível visualizar no quadro acima, o preço mínimo encontrado em públicas dos últimos 18 meses para a concentração de 500 mg é inferior ao utilizado pelo demandante no dossiê.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Aché Laboratórios Farmacêuticos SA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de levetiracetam nas apresentações comprimidos de 500 mg e 1000 mg para pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas), epilepsia primariamente generalizada e crises mioclônicas em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil, como terapia adjuvante em casos refratários.

Atualmente, levetiracetam na apresentação comprimido é listado no PCDT de epilepsia nas concentrações de 250 mg e de 750 mg. O demandante solicitou a incorporação de levetiracetam nas concentrações de 500 mg e 1000 mg para as indicações já constantes em PCDT, sem modificação da posologia. A saber, as indicações constantes em PCDT para levetiracetam comprimido são:

- Terapia adjuvante no tratamento de crises focais/parciais com ou sem generalização secundária a partir dos 6 anos e peso igual ou superior a 25 kg;
- Terapia adjuvante de crises tônico-clônicas primárias generalizadas em pacientes com epilepsia idiopática generalizada, a partir dos 6 anos e peso igual ou superior a 25 kg;
- Terapia adjuvante de crises mioclônicas secundária em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil a partir dos 12 anos e peso igual ou superior a 25 kg.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante realizou uma revisão sistemática da literatura sobre a eficácia e segurança de levetiracetam em pacientes com epilepsia. Contudo, como levetiracetam já foi avaliado em relação a estes aspectos pela Conitec em 2017 (12,13) e incorporado ao SUS, e considerando que a proposta é de incorporação dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg sem alteração na posologia atualmente recomendada, detalhes sobre a revisão sistemática não serão apresentados.

Dada a característica da demanda, considerou-se apropriado como dado clínico a avaliação da bioequivalência entre os comprimidos. Dessa forma, a evidência sobre o estudo de bioequivalência fornecida pelo demandante, utilizada para o registro do medicamento perante a Anvisa, será apresentada.

6.1.1 Estudo de bioequivalência

O demandante apresentou os resultados do estudo de bioequivalência entre levetiracetam 1000 mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) e o medicamento Keppra® (UCB Biopharma Ltda) (14). Este estudo foi utilizado para obtenção do registro do Etira® perante a Anvisa.

O estudo de bioequivalência foi patrocinado pela Aché, sendo este aberto, de dose única, randomizado, cruzado, com dois tratamentos, dois períodos, duas sequências e utilizando sujeitos sadios em jejum de ambos os gêneros com idade variando entre 18-50 anos.

Quarenta voluntários sadios foram incluídos (para atingir um poder mínimo de 80%). Os parâmetros C_{max_D} , ASC_{0-t_D} , ASC_{0-inf_D} , T_{max} , $ASC_{\%extrap}$, $T_{1/2}$ e K_{el} foram determinados utilizando o software WinNonlin (Phoenix). Devido às concentrações diferentes do medicamento teste (Etira® 1000 mg) e comparador (Keppra® 750 mg), durante a análise estatística foi realizada normalização dos parâmetros farmacocinéticos pela dose. Essa correção é possível, pois o levetiracetam apresenta linearidade farmacocinética na extensão de 500 a 5000 mg.

Para obter a conclusão sobre a comparabilidade entre os medicamentos, os extremos do intervalo de confiança construído para as médias geométricas dos parâmetros primários de concentração máxima (C_{max}) e a área sob a curva (ASC) deveriam estar compreendidos entre 80% e 125%. Os resultados podem ser observados no Quadro 4 e as curvas médias das concentrações plasmáticas pelo tempo após administração oral da formulação de Etira® (teste) e Keppra® (comparador) podem ser visualizadas na **Figura 1**.

Quadro 4. Intervalos de confiança de 90% para a razão entre Etira e Keppra.

C_{max}	ASC_{0-t}
93,49% - 106,69%	101,24% - 107,17%
Poder do teste	
99,99%	100%

ASC_{0-t} : área sob a curva do tempo zero até tempo t.

Fonte: dossiê do demandante (página 46).

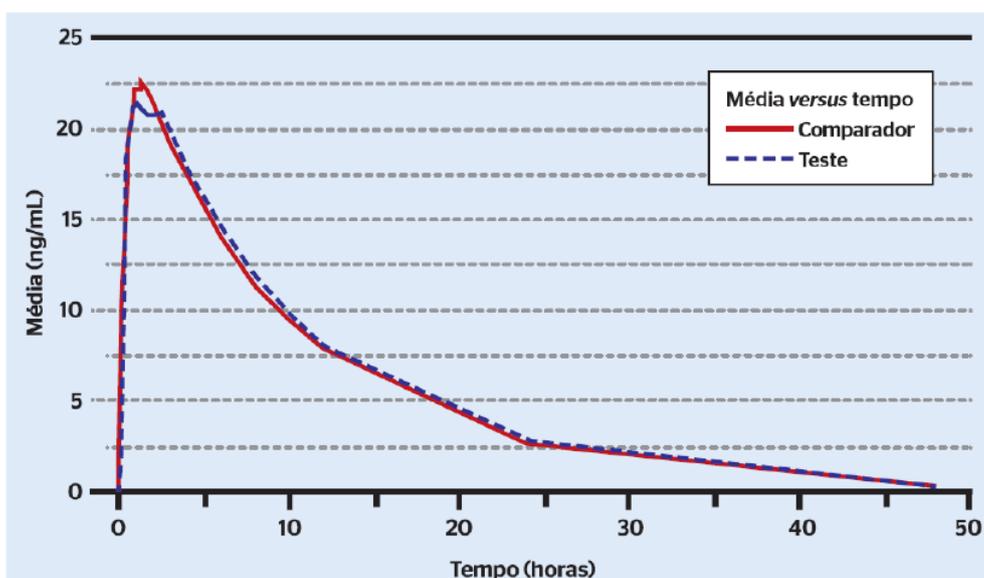


Figura 1. Curvas médias da concentração plasmática de levetiracetam pelo tempo após a administração oral da formulação teste (Etira) e comparador (Keppra). Curvas normalizadas pela dose administrada.

Fonte: material do demandante (página 47).

Dessa forma, pode-se constatar que as curvas farmacocinéticas dos medicamentos Etira® e Kepra® são estatisticamente comparáveis em relação à velocidade (C_{max}) e extensão (ASC) de absorção, quando os medicamentos são administrados em jejum e após normalização pela dose, uma vez que os resultados cumpriram com os requisitos da legislação nacional no processo de registro do medicamento, concluindo pela bioequivalência entre Etira® e Kepra®.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

O demandante apresentou como estudo econômico análises de custo-minimização e de impacto orçamentário avaliando a inclusão de levetiracetam em comprimidos de 500 mg e 1000 mg para as indicações já preconizadas no PCDT da epilepsia. Estes estudos são apresentados nos tópicos a seguir.

7.1 Análise de custo-minimização

O **Quadro 5** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (15).

Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado. Todos os parâmetros de efetividade são mantidos, a única modificação está no número de comprimidos tomados. Intervalo de administração e dose permanecem inalterados.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Levetiracetam, avaliado em uma única dose (1500 mg no caso de epilepsia mioclônica juvenil e 2000 mg no caso de epilepsia focal e generalizada)	Parcialmente adequado. O cenário apresentado reflete apenas uma das possíveis combinações entre comprimidos para se atingir uma das possíveis doses de tratamento. A técnica adicionou outros cenários, considerando doses diárias de 500 a 3000 mg e todas as combinações possíveis entre comprimidos.
População em estudo e subgrupos	Pacientes com epilepsia em terapia adjuvante.	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Não aplicável (análise de custo-minimização).	Adequado.
Horizonte temporal	1 ano.	Adequado considerando que se trata de uma análise de custo-minimização.
Taxa de desconto	Não aplicado.	Adequado considerando o horizonte temporal de 1 ano.
Perspectiva da análise	SUS.	Adequado.
Medidas da efetividade	Não aplicado.	Adequado considerando que se trata de uma análise de custo-minimização.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não aplicado.	Adequado considerando que se trata de uma análise de custo-minimização.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Preço das doses de comprimidos já disponíveis no SUS oriundos de compra pública (pregão) e das apresentações propostas da tabela CMED PMVG sem impostos.	Inadequado. Levetiracetam não está sujeito a desoneração de impostos. Nas análises da parecerista foram explorados preços da tabela CMED PMVG 18% e preços de compras públicas (BPS/SIASG).
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$).	Adequado.
Método de modelagem	Diferença simples de custos.	Adequado.
Pressupostos do modelo	Bioequivalência entre as diferentes apresentações de levetiracetam. Não foi considerada taxa de mortalidade ou descontinuação. Não foi considerado desperdício de medicamento.	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise determinística univariada. Análise probabilística: foi considerada uma distribuição normal com mínimo de 1000 mg e máximo de 3000 mg.	Inadequado. Não foram informados dados suficientes para se avaliar se esta foi conduzida adequadamente, como quais comprimidos foram utilizados e seus valores. Inadequado. A dose diária de levetiracetam não pode assumir qualquer valor entre 1000 mg e 3000 mg, pois é uma variável discreta (depende das concentrações dos comprimidos), o que torna a abordagem empregada inadequada.

O demandante optou por apresentar estudo de custo-minimização, o que foi considerado adequado haja vista a bioequivalência entre as apresentações farmacêuticas, como mostrado no domínio clínico deste documento. Contudo, devido a limitações em relação aos preços e combinações entre comprimidos para se atingir a dose diária, uma nova análise, com racional semelhante à do proponente, foi conduzida. Além disso, o proponente apresentou duas análises, uma para pacientes com epilepsia mioclônica juvenil e outra para epilepsia focal e generalizada, que foram unificadas no presente documento.

De forma resumida, de acordo com PCDT sobre epilepsia e bula do levetiracetam, adolescentes de 12 a 17 anos com peso ≥ 50 kg e adultos (≥ 18 anos) devem receber 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg de levetiracetam por dia, quando utilizado como terapia adjuvante. Menores de idade (< 18 anos) com peso entre 25 kg e 50 kg devem receber levetiracetam nas doses de 20 a 60 mg/kg por dia, o que corresponde, considerando os pesos mínimos e máximos, a 500 mg a 3000 mg por dia. Como a menor dosagem disponível em forma de comprimido é de 250 mg, as doses diárias possíveis para menores de idade são 500 mg, 1000 mg, 1500 mg, 2000 mg, 2500 mg e 3000 mg, uma vez que a dose diária é dividida em duas tomadas por dia. Para fins de simplificação de nomenclatura, o primeiro grupo (adolescentes de 12 a 17 anos com peso igual ou superior a 50 kg e adultos) será chamado de “adultos” e o segundo grupo (menores de idade com peso entre 25 kg e 50 kg) será chamado de “crianças”.

Considerou-se para a presente análise de custo-minimização apenas os gastos com a aquisição dos comprimidos para se atingir as possíveis doses recomendadas em PCDT: 1000 mg, 2000 mg e 3000 mg para adultos e 500 mg, 1000 mg,

1500 mg, 2000 mg, 2500 mg e 3000 mg para crianças. Como a dose diária é dividida em duas tomadas, a cada 12 horas o paciente recebe de 250 a 1500 mg de levetiracetam.

Com a potencial incorporação dos comprimidos contendo 500 e 1000 mg de levetiracetam, quatro opções se tornariam disponíveis no SUS: levetiracetam 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg. Diferentes combinações entre os comprimidos são possíveis para se atingir a dose por administração (500 a 1500 mg para adultos e 250 a 1500 mg para crianças), sendo que com a incorporação de duas novas apresentações as possibilidades de combinação aumentam. As possíveis combinações são mostradas no **Quadro 6**. Em negrito e sublinhado são exibidas as combinações possíveis apenas com a incorporação dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg.

É importante mencionar que o fato de todas essas combinações serem possíveis não equivale a dizer que ocorram na prática clínica com frequência, pois algumas podem envolver a ingestão de muitos comprimidos por administração, o que pode ser incômodo para o paciente. Também não foi considerada a partição do comprimido de 500 mg (com vinco), uma vez que isto poderia ser desagradável para o paciente, já que há disponibilidade do comprimido de 250 mg que não necessita de partição.

Quadro 6. Combinações entre diferentes comprimidos de levetiracetam para se atingir cada uma das doses por tomada possíveis.

	250/500 mg	500/1000 mg	750/1500 mg	1000/2000 mg	1250/2500 mg	1500/3000 mg
Combinação 1	250	250 x 2	250 x 3	250 x 4	250 x 5	250 x 6
Combinação 2		<u>500</u>	<u>250 + 500</u>	<u>250 x 2 + 500</u>	<u>250 x 3 + 500</u>	<u>250 x 4 + 500</u>
Combinação 3			750	<u>500 x 2</u>	250 x 2 + 750	250 x 3 + 750
Combinação 4				250 + 750	<u>250 + 500 x 2</u>	<u>250 x 2 + 500 x 2</u>
Combinação 5				<u>1000</u>	<u>250 + 1000</u>	<u>250 + 500 + 750</u>
Combinação 6					<u>500 + 750</u>	<u>500 x 3</u>
Combinação 7						<u>500 + 1000</u>
Combinação 8						750 x 2

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas). Em negrito e sublinhado são mostradas as combinações possíveis apenas com a incorporação dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg às opções já existentes.

Foram explorados os custos oriundos da lista CMED, considerando PMVG 18%, e custos provenientes de compras públicas, recuperados da base SIASG (Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais) através do Banco de Preços em Saúde (BPS), considerando compras realizadas nos últimos 18 meses. Os custos médios para cada comprimido bem como os valores mínimos e máximos são apresentados no **Quadro 7**. Além disso, são exibidos os custos médios normalizados por 100 mg, para facilitar a comparação de preço entre concentrações diferentes.

Quadro 7. Preço por comprimido de levetiracetam.

	Média	Média normalizada por 100 mg	Mínimo	Máximo
Comprimido de 250 mg				
PMVG 18% ¹	R\$ 1,04	R\$ 0,41	R\$ 0,74	R\$ 1,41
Compras públicas	R\$ 0,83	R\$ 0,33	R\$ 0,72	R\$ 1,54
Comprimido de 500 mg				
PMVG 18% ¹	R\$ 3,10	R\$ 0,62	R\$ 3,10	R\$ 3,10
Compras públicas	R\$ 2,83	R\$ 0,57	R\$ 1,90	R\$ 3,68
Comprimido de 750 mg				
PMVG 18% ¹	R\$ 4,90	R\$ 0,65	R\$ 2,23	R\$ 5,87
Compras públicas	R\$ 4,29	R\$ 0,57	R\$ 1,39	R\$ 7,16
Comprimido de 1000 mg				
PMVG 18% ¹	R\$ 6,20	R\$ 0,62	R\$ 6,20	R\$ 6,20
Compras públicas ²	R\$ 4,95	R\$ 0,50	R\$ 4,95	R\$ 4,95

¹Lista de preços CMED publicada em 03/03/2021 e atualizada em 16/03/2021.

²Não há dados na base SIASG, dessa forma foi considerado valor da única compra cadastrada no BPS, na modalidade convite e tipo de compra judicial (busca em março de 2021).

A partir dos dados médios normalizados por 100 mg mostrados no quadro acima, é possível observar que o comprimido mais barato, tanto quando considerados dados da CMED quanto de compras públicas, é o de 250 mg, enquanto o mais caro é o de 750 mg.

A análise de custo-minimização foi conduzida pela técnica do DGITIS comparando cada uma das combinações possíveis atualmente (envolvendo apenas comprimidos de 250 mg e 750 mg) com cada combinação possível com a potencial incorporação dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg (o que resultaria na disponibilidade dos comprimidos de 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg). Levando em conta estas comparações, 33 cenários podem ocorrer. Como cenário caso base, foi escolhida uma única comparação para cada dose diária (500 a 3000 mg), considerando as combinações mais prováveis de serem utilizadas na prática clínica (que envolvem o menor número de comprimidos por tomada). Os outros cenários são apresentados como análise de sensibilidade. Em relação aos custos, no cenário caso base foram utilizados os valores médios de compras públicas. Os custos mínimos de compras públicas bem como custos médios e mínimos da lista CMED PMVG 18% são apresentados como análise de sensibilidade.

Apesar de os comprimidos de 500 e 1000 mg serem fabricados por duas indústrias (Aché e UCB), em compras públicas apenas aquisições da Aché foram localizadas. Para as outras concentrações e preços CMED, os valores de todos os fabricantes listados foram considerados, uma vez que a incorporação é por princípio ativo e não pela marca do medicamento.

7.1.2 Resultados da análise de custo-minimização

O resultado do cenário caso base é apresentado na **Tabela 1**, onde a combinação que envolve menos comprimidos para se atingir a dose por administração é mostrada. Os custos considerados correspondem aos valores médios de compras públicas.

Tabela 1. Resultado do cenário caso base da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço médio de compras públicas).

	Combinação de comprimidos ¹	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 500 mg²			
Atual	250 mg	1	
Proposto	250 mg	1	R\$ 0
Dose diária de 1000 mg			
Atual	250 mg x 2	2	
Proposto	500 mg x 1	1	+R\$ 854
Dose diária de 1500 mg²			
Atual	750 mg x 1	1	
Proposto	250 mg x 1 + 500 mg x 1	2	-R\$ 460
Dose diária de 2000 mg			
Atual	250 mg x 1 + 750 mg x 1	2	
Proposto	1000 mg x 1	1	-R\$ 124
Dose diária de 2500 mg²			
Atual	250 mg x 2 + 750 mg x 1	3	
Proposto	250 mg x 1 + 1000 mg x 1	2	-R\$ 124
Dose diária de 3000 mg			
Atual	750 mg x 2	2	
Proposto	500 mg x 1 + 1000 mg x 1	2	-R\$ 584

¹Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia).

²Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

De acordo com os resultados do cenário caso base, com a inserção dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg seria possível obter economia em 4 das 6 doses diárias (1500 mg, 2000 mg, 2500 mg e 3000 mg). Para a dose diária de 1000 mg, a tomada de dois comprimidos de 250 mg (combinação atual) em vez de um de 500 mg (combinação proposta) é mais econômica. No caso da dose diária de 500 mg, não haveria modificação nos comprimidos. É importante ressaltar que nem sempre a utilização dos comprimidos de 500 e 1000 mg resulta em um menor número de comprimidos ingeridos. Por exemplo, para uma dose diária de 1500 mg, haveria aumento de 1 para 2 comprimidos por tomada.

Os custos por administração e custos anuais com cada uma das combinações podem ser encontrados no **Anexo 1**.

7.1.3 Análise de sensibilidade do estudo de custo-minimização

Nas tabelas a seguir são mostrados os resultados para as mesmas combinações de comprimidos apresentadas no cenário caso base, porém considerando custos mínimos de compras públicas e custos médios e mínimos PMVG 18%.

Tabela 2. Resultado de cenário alternativo da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço mínimo de compras públicas).

	Combinação de comprimidos ¹	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 500 mg²			
Atual	250	1	
Proposto	250	1	R\$ 0
Dose diária de 1000 mg			
Atual	250	2	
Proposto	500	1	+R\$ 336
Dose diária de 1500 mg²			
Atual	750	1	
Proposto	250 + 500	2	+R\$ 898
Dose diária de 2000 mg			
Atual	250 + 750	2	
Proposto	1000	1	+R\$ 2073
Dose diária de 2500 mg²			
Atual	250 x 2 + 750	3	
Proposto	250 + 1000	2	+R\$ 2073
Dose diária de 3000 mg			
Atual	750 x 2	2	
Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 2971

¹Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia).

²Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

Tabela 3. Resultado de cenário alternativo da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço médio PMVG 18%).

	Combinação de comprimidos ¹	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 500 mg²			
Atual	250	1	
Proposto	250	1	R\$ 0
Dose diária de 1000 mg			
Atual	250	2	
Proposto	500	1	+R\$ 745
Dose diária de 1500 mg²			
Atual	750	1	
Proposto	250 + 500	2	-R\$ 555
Dose diária de 2000 mg			
Atual	250 + 750	2	
Proposto	1000	1	+R\$ 190
Dose diária de 2500 mg²			
Atual	250 x 2 + 750	3	
Proposto	250 + 1000	2	+R\$ 190
Dose diária de 3000 mg			
Atual	750	2	
Proposto	500 + 1000	2	-R\$ 365

¹Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia).

²Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

Tabela 4. Resultado de cenário alternativo da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço mínimo PMVG 18%).

	Combinação de comprimidos ¹	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 500 mg²			
Atual	250	1	
Proposto	250	1	R\$ 0
Dose diária de 1000 mg			
Atual	250 x 2	2	
Proposto	500	1	+R\$ 1183
Dose diária de 1500 mg²			
Atual	750	1	
Proposto	250 + 500	2	+R\$ 1175
Dose diária de 2000 mg			
Atual	250 + 750	2	
Proposto	1000	1	+R\$ 2358
Dose diária de 2500 mg²			
Atual	250 x 2 + 750	3	
Proposto	250 + 1000	2	+R\$ 2358
Dose diária de 3000 mg			
Atual	750	2	
Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 3533

¹Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia).

²Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

Nas análises alternativas apresentadas acima é possível observar que a economia encontrada no cenário caso base não se repete. Quando considerado o preço mínimo de compras públicas, para nenhuma das doses diárias envolvendo os comprimidos de 500 mg e 1000 mg há economia. Resultado igual é observado quando considerado preço mínimo da lista CMED PMVG 18%. Quando utilizado preço médio da lista CMED, há economia para as doses diárias de 1500 e 3000 mg.

A seguir são mostrados os resultados da análise de custo-minimização para todas as combinações entre comprimidos possíveis.

Tabela 5. Resultado de todos os cenários possíveis da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço médio compras públicas).

		Combinação de comprimidos ¹	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 500 mg²				
Cenário único	Atual	250	1	
	Proposto	250	1	R\$ 0
Dose diária de 1000 mg				
Cenário único	Atual	250 x 2	2	
	Proposto	500	1	+R\$ 854
Dose diária de 1500 mg²				
Cenário 1	Atual	250 x 3	3	

	Proposto	250 + 500	2	+R\$ 854
Cenário 2	Atual	750	1	
	Proposto	250 + 500	2	-R\$ 460
Dose diária de 2000 mg				
Cenário 1	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	250 x 2 + 500	3	+R\$ 854
Cenário 2	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	500 x 2	2	+R\$ 1.708
Cenário 3	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	1000	1	+R\$ 1.190
Cenário 4	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	250 x 2 + 500	3	-R\$ 460
Cenário 5	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	500 x 2	2	+R\$ 394
Cenário 6	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	1000	1	-R\$ 124
Dose diária de 2500 mg²				
Cenário 1	Atual	250 x 5	5	
	Proposto	250 x 3 + 500	4	+R\$ 854
Cenário 2	Atual	250 x 5	5	
	Proposto	250 + 500 x 2	3	+R\$ 1.708
Cenário 3	Atual	250 x 5	5	
	Proposto	250 + 1000	2	+R\$ 1.190
Cenário 4	Atual	250 x 5	5	
	Proposto	500 + 750	2	+R\$ 2.168
Cenário 5	Atual	250 x 2 + 750	3	
	Proposto	250 x 3 + 500	4	-R\$ 460
Cenário 6	Atual	250 x 2 + 750	3	
	Proposto	250 + 500 x 2	3	+R\$ 394
Cenário 7	Atual	250 x 2 + 750	3	
	Proposto	250 + 1000	2	-R\$ 124
Cenário 8	Atual	250 x 2 + 750	3	
	Proposto	500 + 750	2	+R\$ 854
Dose diária de 3000 mg				
Cenário 1	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	+R\$ 854
Cenário 2	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 1.708
Cenário 3	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 2.168
Cenário 4	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 2.562
Cenário 5	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 2.044
Cenário 6	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	-R\$ 460

Cenário 7	Atual	250 x 3+ 750	4	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 394
Cenário 8	Atual	250 x 3+ 750	4	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 854
Cenário 9	Atual	250 x 3+ 750	4	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 1.248
Cenário 10	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 730
Cenário 11	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	-R\$ 1.774
Cenário 12	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	-R\$ 920
Cenário 13	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	-R\$ 460
Cenário 14	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	500 x 3	3	-R\$ 66
Cenário 15	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	500 + 1000	2	-R\$ 584

¹Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia).

²Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

Tabela 6. Resultado de todos os cenários possíveis da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço mínimo compras públicas).

		Combinação de comprimidos ¹	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 500 mg²				
Cenário único	Atual	250	1	
	Proposto	250	1	R\$ 0
Dose diária de 1000 mg				
Cenário único	Atual	250 x 2	2	
	Proposto	500	1	+R\$ 336
Dose diária de 1500 mg²				
Cenário 1	Atual	250 x 3	3	
	Proposto	250 + 500	2	+R\$ 336
Cenário 2	Atual	750	1	
	Proposto	250 + 500	2	+R\$ 898
Dose diária de 2000 mg				
Cenário 1	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	250 x 2 + 500	3	+R\$ 336
Cenário 2	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	500 x 2	2	+R\$ 672
Cenário 3	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	1000	1	+R\$ 1.511
Cenário 4	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	250 x 2 + 500	3	+R\$ 898
Cenário 5	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	500 x 2	2	+R\$ 1.234

		Combinação de comprimidos ¹	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Cenário 6	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	1000	1	+R\$ 2.073
Dose diária de 2500 mg²				
Cenário 1	Atual	250 x 5	5	
	Proposto	250 x 3 + 500	4	+R\$ 336
Cenário 2	Atual	250 x 5	5	
	Proposto	250 + 500 x 2	3	+R\$ 672
Cenário 3	Atual	250 x 5	5	
	Proposto	250 + 1000	2	+R\$ 1.511
Cenário 4	Atual	250 x 5	5	
	Proposto	500 + 750	2	-R\$ 226
Cenário 5	Atual	250 x 2 + 750	3	
	Proposto	250 x 3 + 500	4	+R\$ 898
Cenário 6	Atual	250 x 2 + 750	3	
	Proposto	250 + 500 x 2	3	+R\$ 1.234
Cenário 7	Atual	250 x 2 + 750	3	
	Proposto	250 + 1000	2	+R\$ 2.073
Cenário 8	Atual	250 x 2 + 750	3	
	Proposto	500 + 750	2	+R\$ 336
Dose diária de 3000 mg				
Cenário 1	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	+R\$ 336
Cenário 2	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 672
Cenário 3	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	-R\$ 226
Cenário 4	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 1.007
Cenário 5	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 1.847
Cenário 6	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	+R\$ 898
Cenário 7	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 1.234
Cenário 8	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 336
Cenário 9	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 1.570
Cenário 10	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 2.409
Cenário 11	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	+R\$ 1.460
Cenário 12	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 1.796
Cenário 13	Atual	750 x 2	2	

		Combinação de comprimidos ¹	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 898
Cenário 14	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 2.132
Cenário 15	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 2.971

¹Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia).

²Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

Tabela 7. Resultado de todos os cenários possíveis da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço médio PMVG 18%).

		Combinação de comprimido ¹	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 500 mg²				
Cenário único	Atual	250	1	
	Proposto	250	1	R\$ 0
Dose diária de 1000 mg				
Cenário único	Atual	250 x 2	2	
	Proposto	500	1	+R\$ 745
Dose diária de 1500 mg²				
Cenário 1	Atual	250 x 3	3	
	Proposto	250 + 500	2	+R\$ 745
Cenário 2	Atual	750	1	
	Proposto	250 + 500	2	-R\$ 555
Dose diária de 2000 mg				
Cenário 1	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	250 x 2 + 500	3	+R\$ 745
Cenário 2	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	500 x 2	2	+R\$ 1.489
Cenário 3	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	1000	1	+R\$ 1.489
Cenário 4	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	250 x 2 + 500	3	-R\$ 555
Cenário 5	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	500 x 2	2	+R\$ 190
Cenário 6	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	1000	1	+R\$ 190
Dose diária de 2500 mg²				
Cenário 1	Atual	250 x 5	5	
	Proposto	250 x 3 + 500	4	+R\$ 745
Cenário 2	Atual	250 x 5	5	
	Proposto	250 + 500 x 2	3	+R\$ 1.489
Cenário 3	Atual	250 x 5	5	
	Proposto	250 + 1000	2	+R\$ 1.489
Cenário 4	Atual	250 x 5	5	
	Proposto	500 + 750	2	+R\$ 2.044

		Combinação de comprimido ¹	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Cenário 5	Atual	250 x 2 + 750	3	
	Proposto	250 x 3 + 500	4	-R\$ 555
Cenário 6	Atual	250 x 2 + 750	3	
	Proposto	250 + 500 x 2	3	+R\$ 190
Cenário 7	Atual	250 x 2 + 750	3	
	Proposto	250 + 1000	2	+R\$ 190
Cenário 8	Atual	250 x 2 + 750	3	
	Proposto	500 + 750	2	+R\$ 745
Dose diária de 3000 mg				
Cenário 1	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	+R\$ 745
Cenário 2	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 1.489
Cenário 3	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 2.044
Cenário 4	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 2.234
Cenário 5	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 2.234
Cenário 6	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	-R\$ 555
Cenário 7	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 190
Cenário 8	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 745
Cenário 9	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 934
Cenário 10	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 934
Cenário 11	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	-R\$ 1.854
Cenário 12	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	-R\$ 1.110
Cenário 13	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	-R\$ 555
Cenário 14	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	500 x 3	3	-R\$ 365
Cenário 15	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	500 + 1000	2	-R\$ 365

¹Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia).

²Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

Tabela 8. Resultado de todos os cenários possíveis da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço mínimo PMVG 18%).

		Combinação de comprimidos*	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 500 mg²				
Cenário único	Atual	250	1	
	Proposto	250	1	R\$ 0
Dose diária de 1000 mg				
Cenário único	Atual	250 x 2	2	
	Proposto	500	1	+R\$ 1.183
Dose diária de 1500 mg²				
Cenário 1	Atual	250 x 3	3	
	Proposto	250 + 500	2	+R\$ 1.183
Cenário 2	Atual	750	1	
	Proposto	250 + 500	2	+R\$ 1.175
Dose diária de 2000 mg				
Cenário 1	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	250 x 2 + 500	3	+R\$ 1.183
Cenário 2	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	500 x 2	2	+R\$ 2.365
Cenário 3	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	1000	1	+R\$ 2.365
Cenário 4	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	250 x 2 + 500	3	+R\$ 1.175
Cenário 5	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	500 x 2	2	+R\$ 2.358
Cenário 6	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	1000	1	+R\$ 2.358
Dose diária de 2500 mg²				
Cenário 1	Atual	250 x 5	5	
	Proposto	250 x 3 + 500	4	+R\$ 1.183
Cenário 2	Atual	250 x 5	5	
	Proposto	250 + 500 x 2	3	+R\$ 2.365
Cenário 3	Atual	250 x 5	5	
	Proposto	250 + 1000	2	+R\$ 2.365
Cenário 4	Atual	250 x 5	5	
	Proposto	500 + 750	2	+R\$ 1.190
Cenário 5	Atual	250 x 2 + 750	3	
	Proposto	250 x 3 + 500	4	+R\$ 1.175
Cenário 6	Atual	250 x 2 + 750	3	
	Proposto	250 + 500 x 2	3	+R\$ 2.358
Cenário 7	Atual	250 x 2 + 750	3	
	Proposto	250 + 1000	2	+R\$ 2.358
Cenário 8	Atual	250 x 2 + 750	3	
	Proposto	500 + 750	2	+R\$ 1.183
Dose diária de 3000 mg				
Cenário 1	Atual	250 x 6	6	

	Proposto	250 x 4 + 500	5	+R\$ 1.183
Cenário 2	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 2.365
Cenário 3	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 1.190
Cenário 4	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 3.548
Cenário 5	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 3.548
Cenário 6	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	+R\$ 1.175
Cenário 7	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 2.358
Cenário 8	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 1.183
Cenário 9	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 3.541
Cenário 10	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 3.541
Cenário 11	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	+R\$ 1.168
Cenário 12	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 2.351
Cenário 13	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 1.175
Cenário 14	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 3.533
Cenário 15	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 3.533

¹Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia).

²Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

As análises com todos os cenários possíveis mostram que, em geral, as combinações atualmente disponíveis são as mais econômicas. Contudo, há cenários em que a adição dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg gera economia. Quando considerado o preço médio de compras públicas, 11 dos 33 (33%) cenários de comparação se mostraram mais econômicos quando as doses de 500 mg 1000 mg foram utilizadas na combinação. Já quando considerado o preço mínimo praticado em compras públicas, apenas 2 dos 33 (6%) cenários foram favoráveis para estas apresentações. Porém, é importante ressaltar que há um volume muito maior de compras públicas para as apresentações de 250 mg e 750 mg, que são as citadas no PCDT.

No caso de preços retirados da lista CMED (PMVG 18%), quando utilizado o preço médio dos comprimidos, 9 dos 33 (27%) cenários foram mais econômicos com o uso de comprimidos de 500 mg e 1000 mg. Quando considerado o preço

mínimo da lista, nenhum cenário foi vantajoso para os comprimidos de 500 mg e 1000 mg, o que pode estar associado ao fato de que há mais fabricantes das doses de 250 mg e 750 mg do que das doses de 500 mg e 1000 mg.

De modo geral, economia foi observada em cenários onde os comprimidos de 500 e 1000 mg substituíram o de 750 mg, pois os valores médios deste comprimido são mais elevados do que os outros, como pode ser observado no **Quadro 7** com os preços normalizados por 100 mg.

7.2 Análise de impacto orçamentário

O demandante submeteu duas análises de impacto orçamentário: uma para pacientes com epilepsia focal e generalizada e outra para pacientes com epilepsia mioclônica juvenil. As análises compararam o cenário atual (comprimidos de 250 mg e 750 mg) com o cenário proposto (comprimidos de 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg). Apenas os custos de aquisição dos medicamentos foram utilizados. No presente relatório, é apresentada uma análise única envolvendo as duas populações² (**Figura 2**).

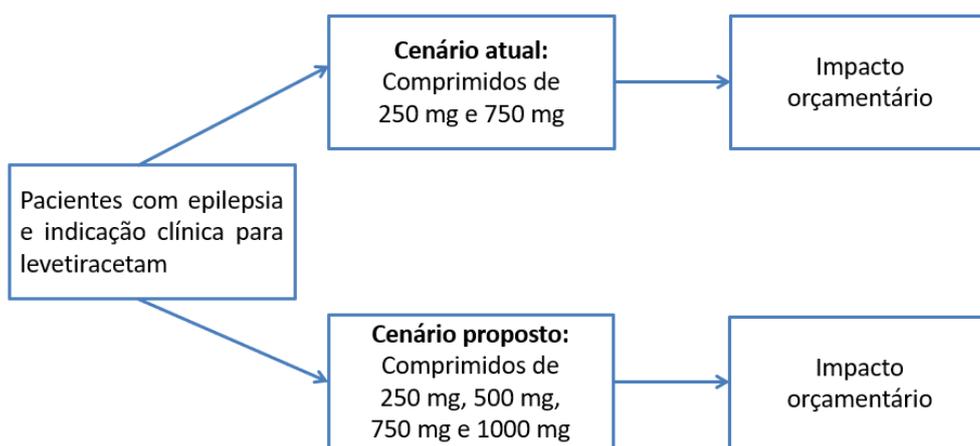


Figura 2. Estrutura esquemática da análise de impacto orçamentário.

Fonte: elaboração própria.

Como levetiracetam em comprimidos de 250 mg e 750 mg já está disponível no SUS para tratamento adjuvante de epilepsia, uma abordagem diferente da proposta pelo demandante foi utilizada para o cálculo do impacto orçamentário. A fim de se estimar um quadro mais fidedigno do uso de levetiracetam, dados reais de consumo foram utilizados. A partir de dados do SIASUS (Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS), foi buscado o número de pacientes em uso de levetiracetam (poderiam estes usar apenas comprimidos de 250 mg, apenas comprimidos de 750 mg ou combinação dos dois comprimidos) e a dose diária utilizada por cada um. Alguns pressupostos foram adotados para condução desta análise:

² Análise atualizada em relação ao relatório preliminar a pedido do plenário da Conitec, considerando dados detalhados sobre número de pacientes em uso de cada dose diária possível de levetiracetam.



- No cálculo para se chegar à dose diária para cada paciente, foi utilizado como denominador o valor de 30 dias quando o intervalo entre as retiradas de medicamentos foi mensal e 60 quando o intervalo foi de 2 meses. Assumiu-se que quando o intervalo foi maior do que 2 meses o paciente abandonou o tratamento e o medicamento foi usado apenas em um mês. Assim, em intervalos superiores a dois meses também foi utilizado como denominador o valor de 30 dias.
- Para cada paciente foi considerada a dose diária mais frequente e, em caso de empate, foi considerada a dose mais alta.
- Não foram consideradas informações sobre peso corporal. Desta forma, pacientes com menos de 18 anos foram incluídos na categoria “crianças”, que recebem de 20 a 60 mg/kg por dia, e pacientes com ≥ 18 anos foram analisados na categoria “adultos”, que recebem 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg por dia.
- Não foram consideradas condições de saúde excepcionais que podem resultar em redução de dose para adultos.

Os dados de abril de 2020 a março de 2021 mostraram que houve nesse período de 12 meses a utilização de levetiracetam por 5.623 pacientes, sendo 1.223 (22%) menores de 18 anos e 4.442 (78%) com idade igual ou superior a 18 anos. A soma entre as duas categorias não resulta exatamente no valor total de usuários porque houve pacientes que fizeram aniversário de 18 anos ao longo do período acompanhado; contudo, este valor é mínimo (0,74%).

A partir dos dados supracitados, foi estimada a população para o cenário atual (250 mg e 750 mg) entre 2022 e 2026 e a população para o cenário proposto (250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg) para este mesmo período. Como 2020 foi o primeiro ano de utilização de levetiracetam em comprimidos no SUS, é preciso considerar que o cenário chamado “atual” ainda está em processo de difusão da tecnologia. Desta forma, para estimativa deste cenário, foi considerado que o ano 2020 representou 20% da difusão total de levetiracetam para epilepsia, e que ao final de 5 anos (2024), a difusão chegaria a 100%, de maneira linear. É importante mencionar que no presente caso a difusão não é comparativa com outros medicamentos, pois os dados base para cálculo são específicos para levetiracetam. Considerando esta abordagem não comparativa, a difusão do levetiracetam chegaria ao seu máximo (100%) em 5 anos. Além da taxa de difusão do levetiracetam, também foi aplicada correção pelo crescimento populacional, de acordo com dados do IBGE. O **Quadro 8** apresenta a estimativa da população. Neste quadro, a população é apresentada de forma separada para adultos (≥ 18 anos) e crianças (< 18 anos), pois as doses recomendadas de levetiracetam variam para estas duas categorias, conforme detalhado na seção sobre análise econômica. As linhas mostradas em azul correspondem aos anos incluídos na presente análise de impacto orçamentário.

Quadro 8. Estimativa da população-alvo para a análise de impacto orçamentário.

Ano	Difusão da tecnologia	Adultos (≥18 anos)	Crianças (<18 anos)
2020	20%	4.442	1.223
2021	40%	8.950	2.464
2022	60%	13.519	3.722
2023	80%	18.148	4.997
2024	100%	22.832	6.286
2025	100%	22.973	6.325
2026	100%	23.108	6.362

As proporções de pacientes em uso cada uma das possíveis doses diárias é mostrada no **Quadro 9**. Estas proporções foram aplicadas à população do **Quadro 8** para se obter o número de pacientes por dose em cada ano. Em casos em que a dose do paciente não resultou exatamente em uma das recomendadas em PCDT, o valor foi arredondado para a dose diária logo acima.

Quadro 9. Proporção de pacientes em uso de cada uma das doses diárias de levetiracetam recomendadas em PCDT.

	500 mg	1000 mg	1500 mg	2000 mg	2500 mg	3000 mg
Crianças	15,4%	30,0%	30,7%	8,4%	6,9%	8,6%
Adultos	NA	40,7%	NA	41,2%	NA	18,1%

NA: não aplicável.

As combinações utilizadas para cada dose diária foram as mesmas utilizadas no cenário caso base da análise de custo-minimização. No cenário base da análise de impacto orçamentário, foi considerado que combinações envolvendo os comprimidos de 500 mg e 1000 mg seriam utilizadas por 50% da população, sendo que os outros 50% utilizariam as combinações que já são possíveis (com comprimidos de 250 mg e 750 mg). Em análise de sensibilidade, é apresentado resultado considerando que no cenário proposto todos os pacientes (100%) passariam a usar combinações que envolvem os comprimidos de 500 mg e 1000 mg. Custos médios de compras públicas foram considerados no cenário caso base, sendo que os outros custos (mínimo de compras públicas e mínimo e médio PMVG 18%) são apresentados como análise de sensibilidade. Mais detalhes sobre custos podem ser encontrados no **Anexo 1**.

7.2.2 Resultados da análise de impacto orçamentário

Na **Tabela 9** são apresentados os resultados da análise caso base de impacto orçamentário, considerando as combinações de tratamento que utilizam o menor número de comprimidos para cada dose diária (as mesmas utilizadas no cenário base da análise de custo-minimização), utilização de combinações envolvendo comprimidos de 500 mg e 1000 mg por 50% da população e preços médios de compras públicas. Em seguida, o resultado é apresentado de forma gráfica.

Tabela 9. Resultado do cenário caso base da análise de impacto orçamentário com a incorporação de comprimidos de levetiracetam de 500 mg e 1000 mg.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário cenário proposto	Impacto orçamentário incremental
2022	17.242	R\$ 52.395.076	R\$ 53.768.713	R\$ 1.373.638
2023	23.145	R\$ 70.333.490	R\$ 72.177.417	R\$ 1.843.927
2024	29.118	R\$ 88.486.023	R\$ 90.805.854	R\$ 2.319.831
2025	29.298	R\$ 89.032.599	R\$ 91.366.759	R\$ 2.334.161
2026	29.470	R\$ 89.555.926	R\$ 91.903.807	R\$ 2.347.881
Total em 5 anos		R\$ 389.803.114	R\$ 400.022.551	R\$ 10.219.437

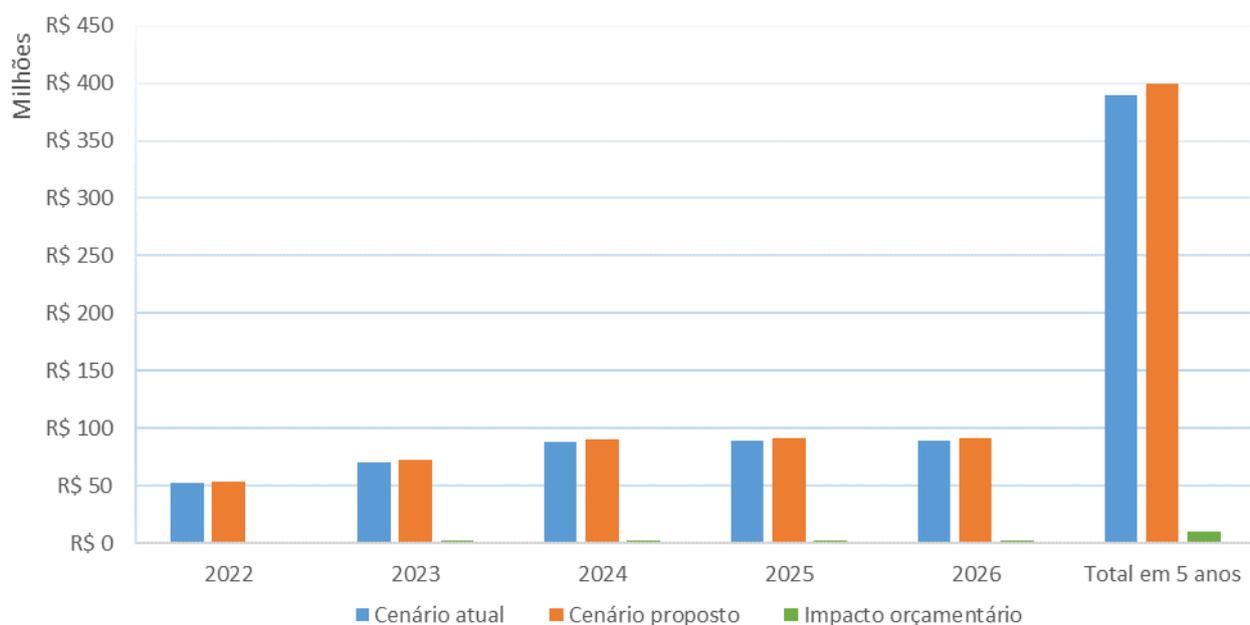


Figura 3. Resultado da análise de impacto orçamentário para o cenário caso base.

Fonte: elaboração própria.

Com a potencial incorporação dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg, resultando na disponibilidade de levetiracetam 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg para tratamento adjuvante de epilepsia, o cenário caso base geraria um impacto de R\$ 10.219.437 ao longo de 5 anos (aumento de 2,6% nos gastos com levetiracetam).

7.2.3 Análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário

No **Quadro 10** são resumidas as características de todos os cenários avaliados na análise de impacto orçamentário.

Quadro 10. Cenários da análise de impacto orçamentário.

	Preço	Proporção de pacientes utilizando combinações com 500 mg e 1000 mg
Cenário caso base	Médio de compras públicas (BPS/SIASG)	50%
Cenário alternativo 1	Mínimo de compras públicas (BPS/SIASG)	50%
Cenário alternativo 2	Médio PMVG 18% (CMED)	50%
Cenário alternativo 3	Mínimo PMVG 18% (CMED)	50%
Cenário alternativo 4	Médio de compras públicas (BPS/SIASG)	100%
Cenário alternativo 5	Mínimo de compras públicas (BPS/SIASG)	100%
Cenário alternativo 6	Médio PMVG 18% (CMED)	100%
Cenário alternativo 7	Mínimo PMVG 18% (CMED)	100%

Na **Tabela 10** são apresentados os impactos orçamentários incrementais acumulados em 5 anos de todos os cenários. É possível observar que nenhum cenário gera economia.

Tabela 10. Resultados de todos os cenários da avaliação de impacto orçamentário.

	Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
Cenário caso base	+R\$ 10.219.437
Cenário alternativo 1	+R\$ 90.030.008
Cenário alternativo 2	+R\$ 16.538.774
Cenário alternativo 3	+R\$ 124.354.861
Cenário alternativo 4	+R\$ 20.438.874
Cenário alternativo 5	+R\$ 170.202.458
Cenário alternativo 6	+R\$ 33.077.548
Cenário alternativo 7	+R\$ 248.709.722

7.3 Considerações sobre análises econômicas

O cenário caso base adotado para a análise de custo-minimização indicou economia para as doses diárias de 1500 mg (-R\$ 460 por paciente ao ano), 2000 mg (-R\$ 124), 2500 mg (-R\$ 124) e 3000 mg (-R\$ 584), mas não para a de 1000 mg (+R\$ 854). No caso da dose diária de 500 mg, como o paciente recebe apenas um comprimido de 250 mg por tomada, não haveria alteração nos custos anuais por paciente. Por outro lado, a análise de impacto orçamentário não sugere economia, pois nesta análise o consumo é ponderado pela população que faz uso de cada dose. A análise caso base estimou um impacto acumulado em 5 anos de R\$ 10.219.437 (aumento de 2,6% nos gastos com levetiracetam).

As análises de sensibilidade, que consideraram preço mínimo de compras públicas e médio e mínimo de lista CMED, mostraram em geral cenários em que há impacto financeiro quando as combinações que envolvem os comprimidos de 500 mg e 1000 mg são utilizados. Considerando todos os cenários explorados (cenário caso base e alternativos), a incorporação desses comprimidos poderia gerar desde uma economia anual por paciente de R\$ 1.854 até um ônus de R\$ 3.548. Na maioria dos casos em que houve economia, o comprimido de 750 mg foi substituído, uma vez que, em geral, os preços unitários médios dessa apresentação se mostraram os mais elevados. De acordo com os resultados da análise de impacto orçamentário, que pondera todas as doses diárias possíveis para adultos e crianças (500 mg a 3000 mg), poderia haver impacto acumulado em 5 anos variando de R\$ 10.219.437 a R\$ 248.709.722.

É importante mencionar que há um volume muito maior de compras públicas para os comprimidos de 250 mg e 750 mg, já citados em PCDT. Além disso, há mais fabricantes de comprimidos com essas concentrações. Estes dois fatores, volume de venda e competição, podem contribuir para a prática de preços mínimos mais baixos atualmente observados.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de levetiracetam na forma farmacêutica comprimido é indicado como opção terapêutica no PCDT de epilepsia, especificamente como terapia adjuvante nos tratamentos de crises focais/parciais com ou sem generalização secundária, de crises tônico-clônicas primárias generalizadas em pacientes com epilepsia idiopática generalizada, e de crises mioclônicas secundárias em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil. A dose diária de levetiracetam pode variar entre 500 mg a 3000 mg (500 mg apenas para menores de idade com menos de 50 kg), sendo que no PCDT são citados como opções de tratamento os comprimidos de 250 mg e 750 mg. A demanda avaliada neste documento se refere à adição dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg ao arsenal terapêutico, sem modificação do esquema posológico.

Como evidência clínica, o estudo de bioequivalência entre levetiracetam 1000 mg (Etira[®]) e 750 mg (Keppra[®]) foi considerado. O estudo concluiu pela comparabilidade entre os comprimidos após normalização pela dose. Dessa forma, os comprimidos nas concentrações de 500 mg e 1000 mg poderiam se tornar opções de tratamento em adição aos comprimidos já listados em PCDT de 250 mg e 750 mg, sem prejuízo da eficácia clínica. Ressalta-se que a incorporação não ocorre por marca e sim por princípio ativo, e que levetiracetam em comprimidos de 500 mg e 1000 mg estão disponíveis no mercado brasileiro como Etira[®] (Aché) e como Keppra[®] (UCB).

Em relação à evidência econômica, diferentes cenários foram explorados, que sugerem que possa haver desde economia até impacto financeiro com a incorporação dos comprimidos de 500 e 1000 mg. No cenário utilizado como caso base da análise de custo-minimização, onde foram considerados custos médios de compras públicas, foi observado incremento no custo anual por paciente de R\$ 854 para indivíduos que utilizam dose diária de 1000 mg e economia de R\$ 124 a R\$ 584 para pacientes em tratamento com doses diárias entre 1500 a 3000 mg. Em relação ao impacto orçamentário, com as opções de comprimidos de 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg disponíveis, foi estimado um impacto acumulado em 5 anos de R\$ 10.219.437 no cenário caso base, sendo que todos os cenários alternativos da análise de impacto orçamentário mostraram que a inclusão das novas apresentações resultaria em incremento no orçamento. Em conclusão, a economia observada para parte das doses diárias quando estas são avaliadas individualmente (análise de custo-minimização) é dizimada pelas doses mais caras quando a avaliação é feita em nível populacional, pois esta análise considera a proporção de pacientes que utiliza cada dose (análise de impacto orçamentário).

9. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 98ª reunião ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS de novas apresentações de comprimidos de levetiracetam nas concentrações de 500 mg e 1000 mg como terapia adjuvante de epilepsia para tratamento de crises focais/parciais com ou sem generalização secundária, de crises tônico-clônicas primárias generalizadas em pacientes com epilepsia idiopática generalizada, e de crises mioclônicas secundárias em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil. Considerou-se após apreciação inicial do parecer técnico-científico que é previsto incremento nos gastos com levetiracetam sem vantagens significativas aos pacientes.

10. CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 58 foi realizada entre os dias 30/06/2021 e 19/07/2021. Foram recebidas 452 contribuições, sendo 62 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 390 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, de profissionais de saúde ou de pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

10.1 Contribuições técnico-científicas

Das 62 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, todas foram favoráveis à incorporação da tecnologia em análises no SUS. Foram analisadas três contribuições, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências apresentadas no relatório preliminar.

Perfil dos participantes

Das 62 contribuições técnico-científicas, apenas 1 foi enviada por pessoa jurídica (empresa fabricante da tecnologia avaliada). Das 61 contribuições de pessoa física, 8,2% relataram ser pacientes, 9,8% familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, 70,5% profissionais da saúde e 11,5% interessados no tema. O sexo predominante foi o feminino (56%) e a cor autodeclarada com maior frequência foi a branca (84%). A maioria dos participantes tinha entre 25 a 39

anos (53%). A região do país com mais contribuintes foi a região sudeste (50%). Mais detalhes são apresentados nas **Tabelas 11 e 12.**

Das contribuições que foram efetivamente consideradas para análise (n=3), duas foram de pessoa física e uma de pessoa jurídica (Achê Laboratórios Farmacêuticos AS, empresa fabricante do Etira e responsável pelo presente pedido de incorporação). As duas contribuições de pessoas físicas foram realizadas por mulheres autodeclaradas brancas residentes na região sudeste.

Tabela 11. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 58/2021, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	61
Paciente	5 (8,2)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	6 (9,8)
Profissional de saúde	43 (70,5)
Interessado no tema	7 (11,5)
Pessoa jurídica	1
Empresa detentora do registro da tecnologia avaliada	1 (100)

Tabela 12. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 30/2021, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	61
Feminino	34 (55,7)
Masculino	27 (44,3)
Cor ou Etnia	61
Amarelo	0
Branco	51 (83,6)
Indígena	0
Pardo	8 (13,1)
Preto	2 (3,3)
Faixa etária	59
Menor de 18 anos	1 (1,7)
18 a 24 anos	1 (1,7)
25 a 39 anos	31 (52,5)
40 a 59 anos	18 (30,5)
60 anos ou mais	8 (13,6)
Regiões brasileiras	62
Norte	0
Nordeste	12 (19,4)
Sul	12 (19,4)
Sudeste	31 (50,0)
Centro-oeste	7 (11,3)
Outro país	0

Evidências clínicas

Nenhum dos comentários foi considerado ter caráter técnico-científico sobre as evidências clínicas apresentadas no relatório preliminar da Conitec.

Avaliação econômica

Os comentários sobre a análise de custo-efetividade são apresentados no quadro abaixo.

Quadro 11. Contribuições técnico-científicas sobre a avaliação econômica.

Contribuição	Comentário da S.E. da Conitec
Pessoa física	
<p><i>“De acordo com a análise apresentada pelo laboratório e pela CONITEC, há ganho econômico para o SUS quando há um MIX de concentrações disponíveis. Além disso, parece ter havido comparação de preços entre concentrações já disponíveis (250mg e 750mg) com os preços de não disponíveis (500mg e 100mg) sem negociação e possível desconto em pregão. Se o ministério abrir à livre concorrência de todos afim de chegar ao melhor preço de cada concentração, com certeza haverá ganho econômico”.</i></p>	<p>Destacamos que vários cenários de preços foram explorados nas análises, incluindo os mínimos e médios de compras públicas e lista oficial de preço da CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos). Neste momento, não é possível capturar descontos de potenciais pregões e concorrência entre fabricantes.</p>
<p><i>“A concorrência é importante para conseguirmos o preço justo do produto. O medicamento Eтира vai ajudar nessa questão se for também incorporado ao SUS. Visto que atualmente só existe uma marca disponível no SUS”.</i></p>	<p>Destacamos que a incorporação dos medicamentos no SUS não é por marca, e sim por princípio ativo. Desta forma, havendo mais de um fabricante para determinada apresentação, todos podem participar de licitações. Neste momento, não é possível capturar o impacto de concorrência de fabricantes.</p>
Pessoa jurídica (detentora do registro da tecnologia em análise)	
<p><i>“O Aché Laboratórios S.A. está disponível para negociação e proposta comercial afim de trazer maior economia e menor impacto orçamentário ao SUS. , Foi realizado um exercício de custeio por dose considerado os preços para o ETIRA (levetiracetam) 500 mg e 1000 mg com desconto descrito abaixo.,</i></p> <p><i>•Etira (levetiracetam) 500mg: R\$ 1,55 / comprimido (considerando um desconto de 50% em relação ao PMVG 18%), •Etira (levetiracetam) 1000mg: R\$4,14/comprimido (considerando um desconto de 33% em relação ao PMVG 18%), Consideramos o mesmo PMVG utilizado no dossiê: Preço de Etira® de acordo com a lista de preços de medicamentos - PMVG ICMS 18%, CMED (publicada em 03/03/2021 e atualizada em 16/03/2021).,</i></p> <p><i>Com o novo preço, o uso do Etira (levetiracetam) pode gerar uma redução de custos de acordo com a faixa de tratamento do paciente (1000mg à 3000mg por dia). Por tomada, a redução de custos pode variar de R\$0,11 até R\$1,91, e a redução de custo do tratamento diário pode variar de R\$0,22 até R\$3,82 de economia por paciente”.</i></p>	<p>Além do comentário ao lado, o Aché Laboratórios S.A enviou documento em anexo com o custo por tomada e diário para diferentes combinações de comprimidos. Contudo, não foi calculada a redução no custo anual por paciente. Em vista disso, a S.E. da Conitec atualizou a análise de custo-minimização considerando os novos valores propostos pelo laboratório: R\$ 1,55 para comprimido de 500 mg e R\$ 4,14 em para o comprimido de 1000 mg. Os resultados são mostrados no tópico abaixo.</p>

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

S.E.: Secretaria Executiva.

Avaliação de custo-minimização atualizada conforme proposta do demandante

Para a atualização da análise de custo-minimização conforme nova proposta de preço do Aché Laboratórios SA, foram considerados os custos médios de compras públicas e as combinações de comprimidos que resultassem no menor número de comprimidos por tomada, seguindo o mesmo racional apresentado na análise realizada pelo DGITIS no **item 7** do relatório (**Tabela 13**). Como análise de sensibilidade, foram avaliados os preços mínimos de compras públicas (**Tabela 14**). Os novos preços propostos pelo demandante foram considerados para as apresentações de 500 e 1000 mg: R\$ 1,55 (50% em relação ao PMVG 18%) e R\$ 4,14 (33% em relação ao PMVG 18%).

Tabela 13. Resultado do cenário caso base da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço médio de compras públicas) após nova proposta de preço do demandante.

	Combinação de comprimidos ¹	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 500 mg²			
Atual	250 mg	1	
Proposto	250 mg	1	R\$ 0
Dose diária de 1000 mg			
Atual	250 mg x 2	2	
Proposto	500 mg x 1	1	-R\$ 80
Dose diária de 1500 mg²			
Atual	750 mg x 1	1	
Proposto	250 mg x 1 + 500 mg x 1	2	-R\$ 1.394
Dose diária de 2000 mg			
Atual	250 mg x 1 + 750 mg x 1	2	
Proposto	1000 mg x 1	1	-R\$ 715
Dose diária de 2500 mg²			
Atual	250 mg x 2 + 750 mg x 1	3	
Proposto	250 mg x 1 + 1000 mg x 1	2	-R\$ 715
Dose diária de 3000 mg			
Atual	750 mg x 2	2	
Proposto	500 mg x 1 + 1000 mg x 1	2	-R\$ 2.110

¹Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia).

²Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

Tabela 14. Resultado do cenário alternativo da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço mínimo de compras públicas) após nova proposta de preço do demandante.

	Combinação de comprimidos ¹	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 500 mg²			
Atual	250 mg	1	
Proposto	250 mg	1	R\$ 0
Dose diária de 1000 mg			
Atual	250 mg x 2	2	
Proposto	500 mg x 1	1	+R\$ 80
Dose diária de 1500 mg²			
Atual	750 mg x 1	1	
Proposto	250 mg x 1 + 500 mg x 1	2	+R\$ 642
Dose diária de 2000 mg			
Atual	250 mg x 1 + 750 mg x 1	2	
Proposto	1000 mg x 1	1	+R\$ 1.482
Dose diária de 2500 mg²			
Atual	250 mg x 2 + 750 mg x 1	3	
Proposto	250 mg x 1 + 1000 mg x 1	2	+R\$ 1.482
Dose diária de 3000 mg			
Atual	750 mg x 2	2	
Proposto	500 mg x 1 + 1000 mg x 1	2	+R\$ 2.124

¹Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia).

²Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

É possível observar que no cenário caso base, em que preços médios de compras públicas são avaliados, há economia para todas as doses diárias (com exceção da dose de 500 mg, pois não há alteração nos comprimidos tomados). Com o preço anterior, antes da nova proposta do demandante (preço médio de compras públicas para os comprimidos de 500 e 1000 mg), não havia economia para a dose diária de 1000 mg. Na análise alternativa, em que os preços mínimos de compras públicas são utilizados para os comprimidos de 250 e 750 mg, há incremento no custo anual por paciente para todas as doses diárias, assim como na análise anterior apresentada pelo DGITIS.

Impacto orçamentário

Os comentários sobre a análise de impacto orçamentário são apresentados no quadro abaixo.

Quadro 12. Contribuições técnico-científicas sobre a análise de impacto orçamentário.

Contribuição	Comentário da S.E. da Conitec
<p>Pessoa jurídica (detentora do registro da tecnologia em análise)</p> <p><i>“A empresa esclarece que com a redução de custo por dose, haverá consequentemente redução no impacto orçamentário, conforme demonstrado abaixo., ,</i></p> <p><i>Epilepsia focal;</i></p> <p><i>Dose diária de 1.000 mg dividida em 2 tomadas de 500 mg: economia de R\$ 9.164.057,60,</i></p> <p><i>Dose diária de 2.000 mg dividida em 2 tomadas de 1.000 mg: economia de R\$ 81.643.422,30,</i></p> <p><i>Dose diária de 3.000 mg dividida em 2 tomadas de 1.500 mg: economia de R\$ 240.764.786,16, ,</i></p> <p><i>Epilepsia mioclonica,</i></p> <p><i>Dose diária de 1.000 mg dividida em 2 tomadas de 500 mg: economia de R\$ 959.638,99,</i></p> <p><i>Dose diária de 2.000 mg dividida em 2 tomadas de 1.000 mg: economia de R\$ 8.549.510,98, Dose diária de 3.000 mg dividida em 2 tomadas de 1.500 mg: economia de R\$ 25.212.333,39”.</i></p>	<p>Além do comentário ao lado, o Aché Laboratórios S.A enviou documento em anexo contendo a análise refeita com a nova proposta de preço. Contudo, dados do relatório 290 da Conitec (2017) foram utilizados, e não dados de consumo real de levetiracetam a partir do DATASUS. Em vista disso, a S.E. da Conitec atualizou a análise de impacto orçamentário apresentada no item 7 deste relatório considerando os novos valores propostos pelo laboratório: R\$ 1,55 para comprimido de 500 mg e R\$ 4,14 em para o comprimido de 1000 mg. Os resultados são mostrados no tópico abaixo.</p>

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

S.E.: Secretaria Executiva.

Análise de impacto orçamentário atualizada conforme proposta do demandante

Para a atualização da análise de impacto orçamentário conforme nova proposta de preço do Aché Laboratórios SA, foram considerados os custos médios de compras públicas, combinações de comprimidos que resultassem no menor número de comprimidos por tomada e utilização das apresentações de 500 mg e 1000 mg por 50% da população, seguindo o mesmo racional apresentado na análise realizada pelo DGITIS no **item 7** deste relatório (**Tabela 15**). Como análise de sensibilidade, cenários foram conduzidos considerando os preços mínimos de compras públicas uso das apresentações de 500 e 1000 mg por 100% da população, conforme detalhado no **item 7.2.3 (Tabela 16)**. Os novos preços propostos pelo demandante foram considerados para as apresentações de 500 e 1000 mg: R\$ 1,55 (50% em relação ao PMVG 18%) e R\$ 4,14 (33% em relação ao PMVG 18%).

Tabela 15. Resultado do cenário caso base da análise de impacto orçamentário com a incorporação de comprimidos de levetiracetam de 500 mg e 1000 mg após nova proposta de preço do demandante.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário cenário proposto	Impacto orçamentário incremental
2022	17.242	R\$ 52.395.076	R\$ 46.213.085	-R\$ 6.181.991
2023	23.145	R\$ 70.333.490	R\$ 62.034.981	-R\$ 8.298.509
2024	29.118	R\$ 88.486.023	R\$ 78.045.733	-R\$ 10.440.290
2025	29.298	R\$ 89.032.599	R\$ 78.527.819	-R\$ 10.504.780
2026	29.470	R\$ 89.555.926	R\$ 78.989.400	-R\$ 10.566.526
Total em 5 anos		R\$ 389.803.114	R\$ 343.811.018	-R\$ 45.992.096

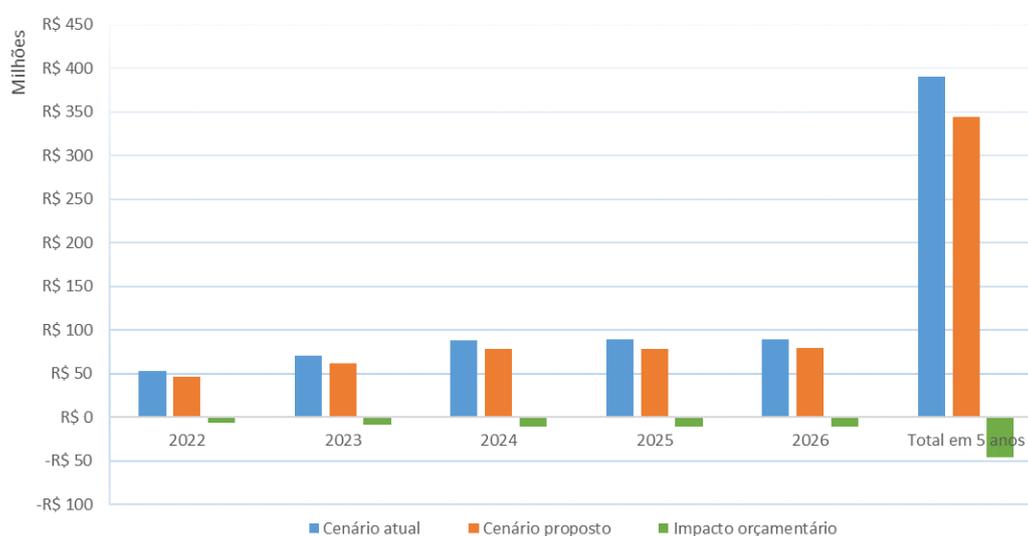


Figura 4. Resultado da análise de impacto orçamentário para o cenário caso base.

Fonte: elaboração própria.

Considerando a nova proposta de preço, a potencial incorporação dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg (resultando na disponibilidade de levetiracetam 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg para tratamento adjuvante de epilepsia), o cenário caso base geraria uma economia estimada em -R\$ 45.992.096 ao longo de 5 anos (diminuição de 11,8% nos gastos com levetiracetam).

No **Quadro 13** são mostrados todos os cenários avaliados para a análise de impacto orçamentário considerando as novas propostas de preço para os comprimidos de 500 e 1000 mg. Refletindo os resultados da análise de custo-minimização, há economia quando os custos médios de compras públicas são considerados e incremento quando os custos mínimos de compras públicas são utilizados. Na análise anterior, apresentada no **item 7** deste relatório, todos os cenários haviam resultado em impacto orçamentário, incluindo o caso base (custos médios de compras públicas).

Quadro 13. Cenários da análise de impacto orçamentário.

Preço	Proporção de pacientes utilizando combinações com 500 mg e 1000 mg	Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
Médio de compras públicas (BPS/SIASG)	50%	-R\$ 45.992.096
Mínimo de compras públicas (BPS/SIASG)	50%	+R\$ 60.427.923
Médio de compras públicas (BPS/SIASG)	100%	-R\$ 91.984.191
Mínimo de compras públicas (BPS/SIASG)	100%	+R\$ 123.109.434

Contribuição além dos aspectos citados

Os comentários sobre outros aspectos são apresentados no quadro abaixo.

Quadro 14. Contribuições técnico-científicas sobre a análise de impacto orçamentário.

Contribuição	Comentário da S.E. da Conitec
Pessoa jurídica (detentora do registro da tecnologia em análise)	
<i>“Referente as questões logísticas, a empresa gostaria de enfatizar que o Ministério da Saúde possui conhecimento e experiência para atuação com quatro concentrações de uma molécula, e tendo em vista os dados percentuais de pacientes por dosagem, é possível trazer ao processos licitatórios as quantidades necessárias de cada concentração, permitindo economicidade ao erário público, bem como a individualização do tratamento e podendo trazer comodidade posológica aos pacientes aos quais o levetiracetam está indicado”.</i>	Sem comentários adicionais.

O texto das contribuições é apresentado como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

S.E.: Secretaria Executiva.

10.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 390 contribuições sobre experiência ou opinião enviadas, 387 (99%) responderam que a tecnologia em análise deve ser incorporada no SUS e 3 (1%) que não deve ser incorporada no SUS.

Perfil dos participantes

Apenas uma das contribuições não foi de pessoa física (n=389). Destes, 21,3% relataram ser pacientes, 32,6% familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, 17,5% profissionais da saúde e 28,5% interessados no tema. O sexo predominante foi o feminino (67%), e a cor autodeclarada com maior frequência foi a branca (72%). A faixa etária com mais participantes foi a de 25 a 39 anos (49%). A região do país com o maior número de contribuintes foi a região sudeste (51%). Mais detalhes são apresentados nas **Tabelas 16 e 17**.

Tabela 16. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 58/2021, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	389
Paciente	83 (21,3)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	127 (32,6)
Profissional de saúde	68 (17,5)
Interessado no tema	111 (28,5)
Pessoa jurídica	1
Grupos/associação/organização de pacientes	1 (100)

Tabela 17. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 58/2021, no formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	389
Feminino	260 (66,8)
Masculino	129 (33,2)
Cor ou Etnia	389
Amarelo	8 (2,1)
Branco	281 (72,2)
Indígena	0
Pardo	87 (22,4)
Preto	13 (3,3)
Faixa etária	370
Menor de 18 anos	1 (0,3)
18 a 24 anos	16 (4,3)
25 a 39 anos	182 (49,2)
40 a 59 anos	156 (42,2)
60 anos ou mais	15 (4,1)
Regiões brasileiras	390
Norte	12 (3,1)
Nordeste	76 (19,5)
Sul	74 (19,0)
Sudeste	199 (51,0)
Centro-oeste	28 (7,2)
Outro país	1 (0,3)

Experiência como paciente (n=83)

Apenas um paciente assinalou que não concorda com a incorporação da tecnologia no SUS. Essa pessoa declarou não ter tido experiência com a tecnologia em análise e não adicionou mais nenhum comentário. Os outros 82 pacientes assinalaram que a tecnologia deve ser incorporada no SUS. Destes, 62 (76%) declararam ter tido experiência com a tecnologia em análise, sendo que 47 citaram o levetiracetam. Os outros pacientes ou deixaram o nome do medicamento em branco ou citaram outra droga. Dos 47 pacientes que informaram ter experiência com levetiracetam, sete abordaram a questão de dosagens disponíveis no SUS, sendo todos a favor da ampliação de número de comprimidos. Alguns dos comentários são mostrados a seguir.



“Dificuldade em encontrar as doses em comprimidos de diferentes miligramas para compor a dose recomendada pelo médico. Quanto mais opções de diferentes miligramas melhor para os pacientes.”

“Existe a dificuldade de obter o medicamento quando o médico faz a receita de 500mg, no meu caso, pois precisa constar comprimido de 250mg em dose dobrada pra compensar. Sempre da problema.”

“Atualmente, utilizo 750mg de levetiracetam pois ainda não achei a dosagem específica para que minhas convulsões diminuíssem., , A dosagem mínima é de 500mg ao dia para que minhas crises parassem, ou seja, fornecer um comprimido de 500mg e 1.000mg via SUS ajudará eu - como usuária - a tomar menos comprimidos ao dia e reduzir minhas idas e vindas ao neuro e SUS para pegar o levetiracetam.”

Os efeitos positivos mencionados pelos pacientes em uso atual ou prévio de levetiracetam incluíram: controle das crises, melhor qualidade de vida, diminuição nos eventos adversos, redução de enxaquecas, melhora do sono e melhora cognitiva.

Os efeitos negativos mencionados pelos pacientes em uso atual ou prévio de levetiracetam incluíram: ganho de peso, efeito negativo na memória, desatenção, flatulência, tremor nas mãos, sentimento de culpa, pensamentos depressivos, impulsividade, agressividade, tentativa de suicídio, sonolência, desânimo, tontura, agitação mental leve, dor de cabeça, perda de apetite.

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente (n=127)

Todos os familiares, amigos ou cuidadores que enviaram contribuições no formulário de experiência ou opinião (n=127) responderam que a tecnologia em análise deve ser incorporada no SUS. Destes, 69 informaram terem experiência com levetiracetam (excluindo-se as contribuições sobre solução oral). Dezesete apontaram que a inclusão de novas apresentações de comprimidos seria benéfica aos pacientes. Algumas contribuições são mostradas a seguir.

“Facilita a titulação, principalmente quando se trata de dosagens altas diárias, para o paciente é mais cômodo. Tenho um amigo que precisa de 3000 dia, se tiver essa apresentação no sus será mto mais fácil e cômodo para manter o tratamento.”

“Comodidade posológica com a administração de um número menor de comprimidos.”



“Muitos pacientes precisam de alta concentração de doses. Precisam ingerir muitos comprimidos ao dia. Com a concentração de 1000mg vai facilitar muito a adesão do tratamento pois serão menos comprimidos ingeridos ao dia.”

“Creio que a oferta de diferentes doses proporciona uma facilidade na tratamento e pode melhorar o acesso, facilitando a vida das mães.”

Os efeitos positivos do levetiracetam mencionados por familiares, amigos ou cuidadores incluíram: controle das crises epiléticas, poucos eventos adversos, melhora no humor, diminuição da sonolência, menos crises de enxaqueca, aumento na qualidade de vida do paciente e da família.

Os efeitos/aspectos negativos do levetiracetam mencionados por familiares, amigos ou cuidadores incluíram: dose alta para se atingir controle da doença, falta do medicamento no SUS, sonolência, aumento do apetite, tamanho do comprimido, necessidade de ser utilizado em combinação para atingir efeito, fraqueza, perda de equilíbrio, diminuição do ferro sanguíneo, retardo no crescimento, falta de efeito, irritação, mudança de comportamento.

Experiência como profissional de saúde (n=68)

Todos os profissionais de saúde que enviaram contribuições no formulário de experiência ou opinião (n=68) responderam que a tecnologia em análise deve ser incorporada no SUS. Destes, 39 informaram terem experiência com levetiracetam e fizeram contribuições acerca da forma farmacêutica comprimido. Destas, 25 discorreram sobre os benefícios da inclusão das apresentações de 500 mg e 1000 mg, ressaltando principalmente comodidade posológica e conforto ao paciente. Alguns comentários são mostrados a seguir.

“Considerando que o tratamento com levetiracetam pode chegar a dosagem de 3000mg, a incorporação da medicação com as doses de 500mg e 1000mg serão sem dúvidas mais cômoda para a adesão ao tratamento.”

“A dose média do levetiracetam em adultos é de 1000mg/dia (500mg duas vezes ao dia). Um dos fatores de não adesão ao tratamento das epilepsias é o número de comprimidos ou o número de tomadas. A dose máxima do levetiracetam é de 4000mg/dia, em casos excepcionais., Deste modo, uma maneira de racionalizar o tratamento com levetiracetam é disponibilizar comprimidos com doses maiores: 500mg para a imensa maioria dos pacientes e 1000mg para os pacientes que façam uso de doses maiores.”

“Este medicamento apresenta dose de 500 mg e 1000mg, diferente do medicamento referência, que é 250mg e 750mg. Isto facilita muito a posologia principalmente para

pacientes que têm maior dificuldade de compreender como tomar medicamento e fazer composição de dose.”

“Considerando que levetiracetam é uma terapia, em geral, utilizada nas epilepsia de difícil controle, onde o paciente já utiliza mais de uma medicação e a onde adesão ao tratamento crônico passa pelo acesso ao medicamento, mas também pela apresentação e quantidade de comprimidos que este paciente necessita utilizar por dia; As apresentações de 500mg e 1000mg fariam uma diferença para os pacientes que utilizam 2000mg/dia.”

Os efeitos positivos do levetiracetam mencionados por profissionais de saúde incluíram: melhora no controle das crises epiléticas, redução de doses adjuvantes, melhora cognitiva, boa tolerabilidade e perfil de segurança, poucas interações medicamentosas, baixa taxa de malformações em grávidas, melhora na qualidade de vida.

Os efeitos negativos do levetiracetam mencionados por profissionais de saúde incluíram: raros casos de depressão, tosse, diarreia, ansiedade, irritabilidade, sonolência.

Experiência como interessado no tema (n=111)

Em relação aos interessados no tema, apenas uma pessoa informou que a tecnologia não deve ser incorporada no SUS. Contudo, seu comentário foi contraditório a esta resposta (*“Porque ajudará aos necessitados”*). Os outros 110 interessados no tema responderam serem a favor da incorporação no SUS, sendo que 30 fizeram comentários sobre inclusão de novas dosagens. Os pontos destacados foram principalmente adesão e comodidade posológica. Alguns comentários são mostrados a seguir:

“Muitos pacientes utilizam 3.000mg ao dia de tratamento. Atualmente é disponibilizado no SUS somente comprimidos de 250mg e 750mg. Seria muito mais cômodo para o paciente e ainda aumentaria a adesão ao tratamento, pois diminuiria consideravelmente a quantidade de comprimidos tomados ao dia.”

“As apresentações de 500 e 1000 Mg de levetiracetam vão proporcionar maior economia para o governo e comodidade posológica para os pacientes.”

“Disponibilizando as apresentações de 500 e 1000mg, tanto o paciente que faz uso de levetiracetam como o cuidador terão maior facilidade no dia a dia devido a maior comodidade posológica e também uma maior adesão ao tratamento.”

Experiência de pessoas jurídicas (n=1)

A Associação Brasileira de Epilepsia enviou contribuição pelo formulário de experiência ou opinião. A associação é contra a incorporação da tecnologia no SUS. O comentário enviado é mostrado a seguir.

“O Estudo apresentado pela CONITEC mostra que não haveria economia para o SUS., Apesar da incorporação das outras apresentações do Levetiracetam terem ocorrido no final de 2017 a compra só ocorreu em 2020 e o processo de fornecimento ao Estados permanece bastante confuso. Temos recebido constantes pedidos de ajuda dos pacientes pois o medicamento está constantemente em falta, principalmente a solução oral., Enquanto o problema do fornecimento não for sanado não vemos vantagem em novas posologias”.

10.3 Avaliação global das contribuições

As contribuições enviadas através da consulta pública a respeito da adição dos comprimidos de levetiracetam 500 mg e 1000 mg como opções de tratamento para as indicações já constantes em PCDT da epilepsia, que atualmente cita apenas os comprimidos de 250 mg e 750 mg, foram majoritariamente favoráveis à incorporação, destacando pontos positivos como comodidade posológica e adesão ao tratamento devido à possibilidade de ingerir um menor número de comprimidos por tomada.

O demandante do pedido de incorporação (Aché Laboratórios Farmacêuticos SA) apresentou uma nova proposta de preço para os comprimidos de 500 mg e 1000 mg e, após atualização dos modelos de custo-minimização e de impacto orçamentário pelo DGITIS, há previsão de economia para todas as doses previstas em PCDT e redução orçamentária estimada em R\$ 45.992.096 acumulados em 5 anos.

11. RECOMENDAÇÃO FINAL

O Plenário da Conitec, em sua 101ª Reunião Ordinária, no dia 01 de setembro de 2021, deliberou por unanimidade recomendar a incorporação de novas apresentações de comprimidos de levetiracetam (500 mg e 1000 mg) como tratamento adjuvante para epilepsia. Considerou-se após proposta de preço enviada pelo demandante durante a Consulta Pública que é previsto economia para o SUS com a disponibilização destas apresentações como opção terapêutica. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 661/2021.

12. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 67, DE 27 DE SETEMBRO DE 2021

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, novas apresentações de comprimidos de levetiracetam (500 mg e 1000 mg) como tratamento adjuvante para epilepsia.

Ref.: 25000.182545/2020-16, 0022929896.

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

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, novas apresentações de comprimidos de levetiracetam (500 mg e 1000 mg) como tratamento adjuvante para epilepsia.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - 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.

HÉLIO ANGOTTI NETO

12. REFERÊNCIAS

1. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2015;17(3):243–53.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475–82.
3. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522–30.
4. Thijs RD, Surges R, O’Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet* [Internet]. 2019;393(10172):689–701. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)
5. Ministério da Saude do Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. 2018.
6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512–21.
7. Marino R, Cukiert A, Pinho E. Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1986;44:243–54.
8. Fernandes JG, Schmidt MI, Monte TL. Prevalence of epilepsy. The Porto Alegre Study. *Epilepsia.* 1992;33(132).
9. Noronha ALA, Borges MA, Marques LHN, Zanetta DMT, Fernandes PT, De Boer H, et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia.* 2007;48(5):880–5.
10. Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Med J Aust.* 2018;208(5):226–33.
11. Aché Laboratórios Farmacêuticos SA. Bula profissional Etira. 2020.
12. Conitec. Relatório 282 - Levetiracetam como terapia adjuvante em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia. 2017.
13. Conitec. Relatório 290 - Levetiracetam para o tratamento da Epilepsia. 2017.
14. ICF – Instituto de Ciências Farmacêuticas. Estudo de biodisponibilidade relativa entre duas formulações de Levetiracetam - Levetiracetam 1000mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) sob a forma de comprimido revestido versus o Keppra® 750mg (UCB Farchim SA.) sob a forma de comprimido revestido, e. 2017.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília, DF; 2014. 132 p.

13. ANEXOS

Quadro 15. Custos dos comprimidos de levetiracetam por tomada (preço médio PMVG 18%).

	250/500 mg ¹	500/1000 mg	750/1500 mg ¹	1000/2000 mg	1250/2500 mg ¹	1500/3000 mg
Combinação 1	R\$ 1,04	R\$ 2,08	R\$ 3,12	R\$ 4,16	R\$ 5,20	R\$ 6,24
Combinação 2		R\$ 3,10	R\$ 4,14	R\$ 5,18	R\$ 6,22	R\$ 7,26
Combinação 3			R\$ 4,90	R\$ 6,20	R\$ 6,98	R\$ 8,02
Combinação 4				R\$ 5,94	R\$ 7,24	R\$ 8,28
Combinação 5				R\$ 6,20	R\$ 7,24	R\$ 9,04
Combinação 6					R\$ 8,00	R\$ 9,30
Combinação 7						R\$ 9,30
Combinação 8						R\$ 9,80

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas).

¹Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

Quadro 16. Custos dos comprimidos de levetiracetam por tomada (preço mínimo PMVG 18%).

	250/500 mg ¹	500/1000 mg	750/1500 mg ¹	1000/2000 mg	1250/2500 mg ¹	1500/3000 mg
Combinação 1	R\$ 0,74	R\$ 1,48	R\$ 2,22	R\$ 2,96	R\$ 3,70	R\$ 4,44
Combinação 2		R\$ 3,10	R\$ 3,84	R\$ 4,58	R\$ 5,32	R\$ 6,06
Combinação 3			R\$ 2,23	R\$ 6,20	R\$ 3,71	R\$ 4,45
Combinação 4				R\$ 2,97	R\$ 6,94	R\$ 7,68
Combinação 5				R\$ 6,20	R\$ 6,94	R\$ 6,07
Combinação 6					R\$ 5,33	R\$ 9,30
Combinação 7						R\$ 9,30
Combinação 8						R\$ 4,46

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas).

¹Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

Quadro 17. Custos dos comprimidos de levetiracetam por tomada (preço médio compras públicas).

	250/500 mg ¹	500/1000 mg	750/1500 mg ¹	1000/2000 mg	1250/2500 mg ¹	1500/3000 mg
Combinação 1	R\$ 0,83	R\$ 1,66	R\$ 2,49	R\$ 3,32	R\$ 4,15	R\$ 4,98
Combinação 2		R\$ 2,83	R\$ 3,66	R\$ 4,49	R\$ 5,32	R\$ 6,15
Combinação 3			R\$ 4,29	R\$ 5,66	R\$ 5,95	R\$ 6,78
Combinação 4				R\$ 5,12	R\$ 6,49	R\$ 7,32
Combinação 5				R\$ 4,95	R\$ 5,78	R\$ 7,95
Combinação 6					R\$ 7,12	R\$ 8,49
Combinação 7						R\$ 7,78
Combinação 8						R\$ 8,58

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas).

¹Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

Quadro 18. Custos dos comprimidos de levetiracetam por tomada (preço mínimo compras públicas).

	250/500 mg ¹	500/1000 mg	750/1500 mg ¹	1000/2000 mg	1250/2500 mg ¹	1500/3000 mg
Combinação 1	R\$ 0,72	R\$ 1,44	R\$ 2,16	R\$ 2,88	R\$ 3,60	R\$ 4,32
Combinação 2		R\$ 1,90	R\$ 2,62	R\$ 3,34	R\$ 4,06	R\$ 4,78
Combinação 3			R\$ 1,39	R\$ 3,80	R\$ 2,83	R\$ 3,55
Combinação 4				R\$ 2,11	R\$ 4,52	R\$ 5,24
Combinação 5				R\$ 4,95	R\$ 5,67	R\$ 4,01
Combinação 6					R\$ 3,29	R\$ 5,70
Combinação 7						R\$ 6,85
Combinação 8						R\$ 2,78

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas).

¹Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

Quadro 19. Custos anuais com levetiracetam (preço médio PMVG 18%).

	250/500 mg ¹	500/1000 mg	750/1500 mg ¹	1000/2000 mg	1250/2500 mg ¹	1500/3000 mg
Combinação 1	R\$ 759	R\$ 1.518	R\$ 2.278	R\$ 3.037	R\$ 3.796	R\$ 4.555
Combinação 2		R\$ 2.263	R\$ 3.022	R\$ 3.781	R\$ 4.541	R\$ 5.300
Combinação 3			R\$ 3.577	R\$ 4.526	R\$ 5.095	R\$ 5.855
Combinação 4				R\$ 4.336	R\$ 5.285	R\$ 6.044
Combinação 5				R\$ 4.526	R\$ 5.285	R\$ 6.599
Combinação 6					R\$ 5.840	R\$ 6.789
Combinação 7						R\$ 6.789
Combinação 8						R\$ 7.154

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas).

¹Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

Quadro 20. Custos anuais com levetiracetam (preço mínimo PMVG 18%).

	250/500 mg ¹	500/1000 mg	750/1500 mg ¹	1000/2000 mg	1250/2500 mg ¹	1500/3000 mg
Combinação 1	R\$ 540	R\$ 1.080	R\$ 1.621	R\$ 2.161	R\$ 2.701	R\$ 3.241
Combinação 2		R\$ 2.263	R\$ 2.803	R\$ 3.343	R\$ 3.884	R\$ 4.424
Combinação 3			R\$ 1.628	R\$ 4.526	R\$ 2.708	R\$ 3.249
Combinação 4				R\$ 2.168	R\$ 5.066	R\$ 5.606
Combinação 5				R\$ 4.526	R\$ 5.066	R\$ 4.431
Combinação 6					R\$ 3.891	R\$ 6.789
Combinação 7						R\$ 6.789
Combinação 8						R\$ 3.256

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas).

¹Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

Quadro 21. Custos anuais com levetiracetam (preço médio compras públicas).

	250/500 mg ¹	500/1000 mg	750/1500 mg ¹	1000/2000 mg	1250/2500 mg ¹	1500/3000 mg
Combinação 1	R\$ 606	R\$ 1.212	R\$ 1.818	R\$ 2.424	R\$ 3.030	R\$ 3.635
Combinação 2		R\$ 2.066	R\$ 2.672	R\$ 3.278	R\$ 3.884	R\$ 4.490
Combinação 3			R\$ 3.132	R\$ 4.132	R\$ 4.344	R\$ 4.949
Combinação 4				R\$ 3.738	R\$ 4.738	R\$ 5.344
Combinação 5				R\$ 3.614	R\$ 4.219	R\$ 5.804
Combinação 6					R\$ 5.198	R\$ 6.198
Combinação 7						R\$ 5.679
Combinação 8						R\$ 6.263

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas).

¹Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

Quadro 22. Custos anuais com levetiracetam (preço mínimo compras públicas).

	250/500 mg ¹	500/1000 mg	750/1500 mg ¹	1000/2000 mg	1250/2500 mg ¹	1500/3000 mg
Combinação 1	R\$ 526	R\$ 1.051	R\$ 1.577	R\$ 2.102	R\$ 2.628	R\$ 3.154
Combinação 2		R\$ 1.387	R\$ 1.913	R\$ 2.438	R\$ 2.964	R\$ 3.489
Combinação 3			R\$ 1.015	R\$ 2.774	R\$ 2.066	R\$ 2.592
Combinação 4				R\$ 1.540	R\$ 3.300	R\$ 3.825
Combinação 5				R\$ 3.614	R\$ 4.139	R\$ 2.927
Combinação 6					R\$ 2.402	R\$ 4.161
Combinação 7						R\$ 5.001
Combinação 8						R\$ 2.029

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas).

¹Dose aplicável apenas a crianças (<18 anos e peso entre 25 e 50 kg).

