



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO NAT/TJES Nº 182/2019

Vitória, 01 de fevereiro de 2019.

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara Única de Bom Jesus do Norte – MMª. Juíza de Direito Dra. Maria Izabel Pereira de Azevedo Altoé – sobre o medicamento: **Levetiracetam (Keppra®)**.

I – RELATÓRIO

- 1. Primeiramente cumpre destacar que em 06 de agosto de 2018 foi elaborado o PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 1015/2018 para fornecimento de informações técnicas solicitadas MMª. Juíza de Direito Dra. Maria Izabel Pereira de Azevedo Altoé – Vara Única Bom Jesus do Norte – sobre os medicamentos Depakote® ER 500 mg e 250mg (Divalproato de sódio), Lamotrigina 100mg, Topiramato 100mg e 50mg, Ensure® 400mg, Nitrazepan 5mg e Bigfral® Plus tamanho M referente ao Processo n° [REDACTED] impetrado pelo mesmo Requerente [REDACTED].**
2. De acordo com inicial e laudo médico proveniente do SUS emitido em 19/10/2018, o paciente apresenta diagnóstico de epilepsia de difícil controle, já em uso de topiramato, lamotrigina, nitrazepam e ácido valproico. Já fez uso de vigabatrina sem sucesso, mantém múltiplas crises convulsivas, inclusive mioclonias, podendo se beneficiar do uso do Levetiracetam (Keppra®) 250 mg 2x/dia. CID G 40.
3. Consta receituário médico do medicamento pretendido, sem data de emissão.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS);
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Esta Portaria teve seus Art. 3º, 15º, 16º e 63º e anexos I, II, III e IV alterados e atualizados pela **Portaria GM/MS nº 3.439, de 11 de novembro de 2010** que regulamenta o elenco atual do CEAF.
4. A **Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013**, em seu art. 1º regulamenta e aprova as normas de financiamento e de execução do Componente Básico do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do SUS. De acordo com o art. 3º, os financiamentos dos



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

medicamentos deste Componente são de responsabilidade das três esferas de gestão, devendo ser aplicados os seguintes valores mínimos: União R\$ 5,10/habitante/ano; Estados no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano; e os Municípios no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano para a aquisição de medicamentos. Ainda, os recursos previstos na referida portaria não poderão custear medicamentos não-constantemente da RENAME vigente no SUS.

5. Com o objetivo de apoiar a execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, a Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo e as Secretarias de Saúde dos Municípios desse estado pactuaram na CIB, através da **Resolução CIB nº 200/2013 de 02 de setembro de 2013**, o repasse e as normas para aquisição dos medicamentos pelos municípios. Conforme art. 2º, o incremento no financiamento estadual e municipal para o incentivo à assistência farmacêutica na atenção básica será realizado por adesão dos Municípios e seguirá proposta elaborada pela Secretaria de Estado da Saúde (SESA), conforme anexo I desta resolução. O valor total tripartite passa a ser de R\$ 12,00 habitante/ano para os Municípios que já aderiram ou que aderirem à proposta de aumento do financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

DA PATOLOGIA

1. A **Epilepsia** é um distúrbio cerebral crônico de diversas etiologias, caracterizado por manifestações recorrentes clinicamente diversificadas, entre as quais configuram as convulsões.
2. As epilepsias podem ser classificadas segundo dois grandes eixos: topográfico e etiológico. No eixo topográfico, as epilepsias são separadas em generalizadas e focais. As generalizadas manifestam-se por crises epiléticas cujo início envolve ambos os hemisférios simultaneamente. Em geral, são geneticamente determinadas e acompanhadas de alteração da consciência; quando presentes, as manifestações motoras são sempre bilaterais. Crises de ausência, crises mioclônicas e crises tônico-clônicas generalizadas (TCG) são seus principais exemplos.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

3. As epilepsias podem ser causadas por lesões estruturais, alterações genéticas, erros inatos do metabolismo, doenças neurocutâneas (esclerose tuberosa, Sturge-Weber), doenças cromossômicas (Angelman, cromossomo 20 em anel, síndrome 4P), doenças mitocondriais, infecciosas, metabólicas ou autoimunes, além de condições adquiridas ao longo da vida (trauma, AVC etilismo). As causas lesionais mais frequentes das epilepsias focais sintomáticas são esclerose temporal mesial, neoplasias cerebrais primárias, traumatismo craniano, doenças cerebrovasculares, anomalias vasculares e malformações do desenvolvimento cerebral, incluindo hamartomas hipotalâmicos.

DO TRATAMENTO

1. O objetivo do tratamento da **epilepsia** é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos.
2. A determinação do tipo específico de crise e da síndrome epiléptica do paciente é importante, uma vez que os mecanismos de geração e propagação de crise diferem para cada situação, e os fármacos anticonvulsivantes agem por diferentes mecanismos que podem ou não ser favoráveis ao tratamento.
3. A decisão de iniciar um tratamento antiepiléptico baseia-se fundamentalmente em três critérios: risco de recorrência de crises, consequências da continuação das crises para o paciente e eficácia e efeitos adversos do fármaco escolhido para o tratamento. O risco de recorrência de crises varia de acordo com o tipo de crise e com a síndrome epiléptica do paciente, e é maior naqueles com descargas epileptiformes no EEG, transtornos neurológicos congênitos, crises sintomáticas agudas prévias, pacientes com lesões cerebrais e pacientes com paralisia de Todd.
4. A seleção do fármaco deverá levar em consideração outros fatores além da eficácia, tais como efeitos adversos, especialmente para alguns grupos de pacientes (crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos), tolerabilidade individual e facilidade de administração. Em caso de falha do primeiro fármaco, deve-se tentar



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

sempre fazer a substituição gradual por outro, de primeira escolha, mantendo-se a monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos antiepiléticos conforme evidências de benefício em estudos de nível I e como indicado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos, por isso, tal conduta não está preconizada neste Protocolo.

5. Os fármacos antiepiléticos de 1^a (ditos tradicionais), 2^a (ditos recentes) e 3^a (ditos novos) linhas têm eficácia equivalente, porém o perfil de efeitos adversos e de interações medicamentosas é mais favorável aos fármacos antiepiléticos mais recentes.
6. Os medicamentos antiepiléticos usados nas diferentes crises epiléticas são: Carbamazepina, Clobazam, Clonazepam, Ácido valproico/valproato de sódio, Fenitoína, Fenobarbital, Gabapentina, Topiramato, Lamotrigina, Vigabatrina, Primidona, Etossuximida e Levetiracetam. De acordo com o protocolo ministerial, tais medicamentos estão indicados nos seguintes casos:

6.1 Carbamazepina: monoterapia ou terapia adjuvante de crises focais, com ou sem generalização secundária; crises TCG em pacientes com mais de um ano de idade.

6.2 Clobazam: terapia adjuvante de crises parciais e generalizadas refratárias; terapia intermitente (por exemplo, crises catameniais).

6.3 Clonazepam: crises de ausência (incluindo ausências atípicas); crises TCG primárias ou secundárias; crises tônicas; crises clônicas; crises focais; crises mioclônicas; mioclonias e movimentos anormais associados.

6.4 Levetiracetam: pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico-clônico generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepilético de primeira linha; crises mioclônicas



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

em pacientes com EMJ, como terapia adjuvante em casos refratários; tratamento de crises epiléticas em pacientes com microcefalia causada pelo vírus Zika, como terapia adjuvante, no caso de falha terapêutica de outros antiepiléticos preconizados no Protocolo.

6.5 Etossuximida: tratamento de crises de ausência em pacientes com ou mais de 3 anos de idade; tratamento adjuvante de mioclonias negativas, crises astáticas e certos tipos de epilepsias mioclônicas.

6.6 Fenitoína: tratamento de crises TCG, focais complexas, ou combinação de ambas, em crianças, adolescentes e adultos; prevenção e tratamento de crises epiléticas durante ou após procedimento neurocirúrgico; tratamento das crises tônicas, próprias da síndrome de Lennox-Gastaut.

6.7 Fenobarbital: tratamento de crises focais e generalizadas de pacientes de qualquer idade, inclusive recém-nascidos.

6.8 Gabapentina: Terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 3 anos de idade.

6.9 Topiramato: monoterapia de crises focais ou primariamente do tipo TCG em pacientes mais de 10 anos de idade com intolerância ou refratariedade a outros medicamentos de primeira linha; terapia adjuvante de crises focais, primariamente generalizadas ou crises associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes mais de dois anos de idade.

6.10 Lamotrigina: monoterapia de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 12 anos de idade com intolerância ou refratariedade a FAE de primeira linha; monoterapia de crises primariamente generalizadas em pacientes com mais de 12 anos de idade com intolerância ou refratariedade a FAE de primeira linha; terapia adjuvante de crises focais em pacientes mais de 2 anos de idade; terapia adjuvante de crises generalizadas da síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes com mais de 2 anos de idade.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

6.11 Vigabatrina: monoterapia de espasmos epiléticos, particularmente nos casos de Esclerose Tuberosa; terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes de qualquer idade.

6.12 Precusores do íon valproato (ácido valproico, valproato de sódio): monoterapia e terapia adjuvante de pacientes com mais de 10 anos de idade e com qualquer forma de epilepsia.

6.13 Primidona: tratamento de crises focais e generalizadas em pacientes refratários ou intolerantes aos fármacos de primeira linha.

7. Os critérios para troca de fármaco (manutenção de monoterapia), asseguradas a adesão ou nível sérico adequados (quando disponível), deve ocorrer nas seguintes situações: intolerância à primeira monoterapia ou falha no controle ou exacerbação de crises.

8. Poderá ser aplicada uma associação de fármacos em caso de controle inadequado de crises com duas monoterapias sequenciais. De forma geral, as associações devem utilizar um fármaco de espectro amplo (p.ex. ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam) com um de espectro restrito (p.ex. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital). Outro aspecto a ser observado é evitar usar dois fármacos com o mesmo mecanismo de ação (p.ex: carbamazepina + fenitoína + fenobarbital + ácido valproico).

9. Mesmo utilizando fármacos adequados para o tipo específico de crise, um controle insatisfatório ocorre em cerca de 15% dos pacientes com epilepsia focal, sendo estes candidatos a tratamento cirúrgico da epilepsia, ou ainda, num segundo momento, se indicado, a tratamento de estimulação do nervo vago.

DO PLEITO

1. **Levetiracetam (Keppra®):** é um medicamento anticonvulsivante utilizado no tratamento de pacientes com epilepsia. O mesmo não está quimicamente relacionado aos outros anticonvulsivantes, e possui mecanismo de ação distinto, que ainda não está



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

completamente elucidado. A farmacocinética do levetiracetam é linear e é minimamente metabolizado.

2. A agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* (NHS Scotland) aprovou o levetiracetam como terapêutica adjuvante no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em crianças com epilepsia a partir de quatro anos de idade.
3. Está aprovado também como terapêutica adjuvante em pacientes que utilizam outros anticonvulsivantes, para o tratamento de:
 - 3.1 crises parciais com ou sem generalização secundária em crianças a partir de um mês de idade (o FDA aprova para adultos e crianças a partir dos 4 anos);
 - 3.2 crises mioclônicas em adolescentes a partir dos 12 anos com epilepsia mioclônica juvenil (o FDA também aprova a partir dos 12 anos);
 - 3.3 crises generalizadas tônico-clônicas primárias em adolescentes a partir dos 12 anos com epilepsia generalizada idiopática (o FDA aprova a partir dos 6 anos).
4. Afirma que o medicamento é tão eficaz quanto os medicamentos de primeira linha, mas por ser de custo elevado, deve ser restrito aos casos não resolvidos ou não tolerados pelos medicamentos de primeira linha.
5. O medicamento Levetiracetam da marca Keppra® foi registrado junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou seja, em 10/08/2015, conforme informações constantes no site da ANVISA, nas apresentações comprimidos de 250 mg e 700 mg e solução oral de 100 mg/ml.

III – DISCUSSÃO

1. O medicamento **Levetiracetam** foi incorporado na **RENAME 2017**, através da **Portaria Nº 56, de 1º de dezembro de 2017**, que tornou pública a decisão de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- incorporar o levetiracetam para o tratamento da epilepsia, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, sob a competência de fornecimento da rede estadual de Saúde, sendo o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS em cento e oitenta dias, a contar da data da publicação da referida portaria.
2. Para fins de esclarecimento, cumpre informar que estão padronizados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e contemplados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde – Epilepsia, **os medicamentos antiepiléticos Fenitoína, Fenobarbital, Valproato de Sódio/Ácido valproico, Carbamazepina e Fenitoína**, os quais são disponibilizados pela rede municipal de saúde, através das Farmácias das Unidades Básicas, assim como os medicamentos **Clobazam, Gabapentina, Topiramato, Lamotrigina, Vigabatrina, Primidona, Etossuximida**, disponibilizados pela rede estadual de saúde, através das Farmácias Cidadãs Estaduais, a todos os pacientes que comprovadamente necessitem. **Assim, entende-se que o Requerente tem disponível administrativamente na rede pública de saúde uma vasta gama de medicamentos para tratamento de sua patologia.**
 3. De acordo com o Protocolo do Ministério da Saúde, o levetiracetam está indicado para pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico-clônico generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepilético de primeira linha; crises mioclônicas em pacientes com EMJ, como terapia adjuvante em casos refratários; tratamento de crises epiléticas em pacientes com microcefalia causada pelo vírus Zika, como terapia adjuvante, no caso de falha terapêutica de outros antiepiléticos preconizados no referido Protocolo.
 4. **Ocorre que no presente caso não consta informação pormenorizada em laudo médico sobre os tratamentos anteriormente utilizados pelo requerente (além dos medicamentos utilizados, o período de uso, dosagem, associações utilizadas e tentativa de dose máxima por exemplo). Da mesma forma, não constam informações detalhadas sobre o atual**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

quadro clínico do paciente, como por exemplo, frequência e gravidade das crises.

5. **Considerando tratar-se de medicamento padronizado, esclarecemos que também não foi juntado aos autos o comprovante da solicitação administrativa prévia junto à rede estadual de saúde, por meio da Farmácia Cidadã Estadual, ou da negativa de fornecimento por parte deste ente federado.**

IV – CONCLUSÃO

1. Frente aos fatos acima expostos, apesar do medicamento pleiteado estar indicado para tratamento da epilepsia (como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepilético de primeira linha), porém considerando que não constam nos autos informações detalhadas de utilização prévia ou motivo de falha terapêutica com o uso de **todos** os medicamentos padronizados ou descrição pormenorizada do insucesso terapêutico com uso dos mesmos, que possam vir a comprovar a refratariedade do paciente (informando a dose, período de uso, ajustes posológicos e associações utilizadas) e considerando a ausência de informações detalhadas sobre o atual quadro clínico do paciente e gravidade da doença (a frequência, intensidade e duração das crises convulsivas), **este Núcleo entende que, neste momento, não podemos afirmar que o Levetiracetam se constitui em única alternativa terapêutica para o caso em tela.**
2. No entanto, considerando que o medicamento Levetiracetam foi incorporado pelo SUS em dezembro/2017 para tratamento de epilepsia (como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepilético de primeira linha), e considerando que não consta comprovante de solicitação administrativa prévia ou da negativa de fornecimento parte da SESA, entende-se que (em consonância com a conclusão do parecer previamente elaborado por Núcleo para o paciente em questão,



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

sobre os medicamentos Topiramato e Lamotrigina, quando pontuou-se que o representante do requerente deveria buscar a via administrativa antes de recorrer à via judicial); novamente nesta ocasião não foram contemplados os quesitos técnicos que justifiquem a disponibilização do medicamento ora pleiteado, por uma esfera diferente da administrativa.

[REDACTED]

REFERÊNCIAS

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Epilepsia.** Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_epilepsia_.pdf >. Acesso em: 01 fev. 2019.

CONITEC. Relatório de Recomendação nº 290/17. **Levetiracetam para o tratamento da Epilepsia.** Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relat%C3%B3rio_levetiracetam_Epilepsia_290_FINAL_2017.pdf>. Acesso em: 01 fev. 2019.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Thome-Souza S, Valente KDR. Droga órfã: surgimento de um novo conceito.

J Epilepsy Clin Neurophysiol 2011;17(4):144-147.

FUCHS, Flávio; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 3. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006, 543p.

OLIVEIRA, Bruno Lucio Marques Barbosa, PARREIRAS; Mariane Santos; DORETTO, Maria Carolina. Epilepsia e Depressão: Falta diálogo entre a Neurologia e a Psiquiatria?. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, v. 13, n. 3, p. 109-113, 2007