

# Levetiracetam para o tratamento da Epilepsia

Nº 290  
Julho/2017



**medicamento**

## RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 Ministério da Saúde.

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

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

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

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

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

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

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

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



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

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

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



## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO .....	2
2.	A DOENÇA .....	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA .....	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO.....	4
3.	A TECNOLOGIA .....	5
4.	ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS.....	5
5.	CONTEXTO E JUSTIFICATIVA .....	7
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	7
6.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA .....	10
6.2.	AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS .....	16
6.3.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	17
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
8.	DELIBERAÇÃO FINAL .....	21
9.	DECISÃO .....	21
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** levetiracetam (Keppra®)

**Indicação:** Tratamento da epilepsia focal e generalizada

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE/MS

**Contexto:** A epilepsia é uma desordem crônica neurológica prevalente, caracterizada por sinais e sintomas característicos (crises convulsivas) associados a descargas elétricas cerebrais anormais. O tratamento da epilepsia geralmente inclui o uso contínuo em longo prazo de medicamentos com efeito anticonvulsivante. No eixo topográfico, as epilepsias são separadas em generalizadas e focais. Este relatório foi elaborado como parte da condução de revisão do PCDT de epilepsia e tem por objetivo avaliar as evidências de eficácia e segurança do levetiracetam no tratamento de epilepsia focal e generalizada, a fim de embasar a avaliação da CONITEC a respeito de sua incorporação na versão atualizada do PCDT.

**Pergunta:** O uso do levetiracetam em monoterapia ou e em terapia de adição no tratamento de crianças ou adultos com epilepsia, crises focais (parciais) ou generalizadas, é eficaz, seguro e custo-efetivo, comparativamente ao tratamento ativo (antiepilépticos de primeira ou segunda linha previstos no PCDT de epilepsia) ou placebo?

**Evidências científicas:** há evidências de superioridade do levetiracetam em comparação ao placebo, em terapia de adição, para o tratamento de crises focais e primariamente generalizada em crianças e adultos que não responderam à monoterapia, com magnitude de efeito pequena a moderada, com taxas de resposta maiores entre crianças. Não foram estudados efeitos adversos em longo prazo. Não foi possível estabelecer a relação de eficácia comparativa em relação a outros agentes potencialmente úteis após falha de agentes de segunda linha no tratamento de adição da epilepsia refratária. Mais estudos são necessários para estabelecer sua eficácia em monoterapia. O nível de evidência é muito baixo, pois se trata de ensaios clínicos abertos, com pequeno número de pacientes.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** O impacto orçamentário da incorporação do levetiracetam será superior à R\$ 29 milhões de reais no primeiro ano, considerando um cenário base onde a assumiu-se que a dose média por paciente seria de 2000mg por dia.

**Considerações finais:** Há evidências de eficácia e segurança para a utilização do levetiracetam em terapia de adição para tratamento de pacientes com epilepsia focal e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises



tônico-clônico generalizadas) que não responderam à monoterapia com anticonvulsivante de primeira linha conforme previsto no PCDT de epilepsia.

**Recomendação Final:** Os membros da CONITEC presentes na 57ª reunião ordinária do plenário realizada nos dias 05 e 06 de julho de 2017, recomendaram por unanimidade a ampliação de uso do levetiracetam para o tratamento da epilepsia conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 272/2017.

**Decisão:** Incorporado levetiracetam para o tratamento da epilepsia segundo Portaria SCTIE/MS nº 56, DE 1º DE DEZEMBRO DE 2017.



## **2. A DOENÇA**

### **2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença**

A epilepsia é uma desordem crônica neurológica prevalente, caracterizada por sinais e sintomas característicos (crises convulsivas) associados a descargas elétricas cerebrais anormais. O tratamento da epilepsia geralmente inclui o uso contínuo em longo prazo de medicamentos com efeito anticonvulsivante (1).

No eixo topográfico, as epilepsias são separadas em generalizadas e focais. As generalizadas manifestam-se por crises epilépticas 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 (1, 2).

Nas epilepsias focais, as crises epilépticas iniciam de forma localizada numa área específica do cérebro, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e da velocidade de propagação da descarga epileptogênica. As crises dividem-se em focais simples (sem comprometimento da consciência) e focais complexas (com comprometimento ao menos parcial da consciência durante o episódio). Por fim, uma crise focal, seja simples ou complexa, quando propagada para todo o córtex cerebral, pode terminar numa crise TCG, sendo então denominada crise focal secundariamente generalizada (3).

### **2.2. Tratamento recomendado**

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. Além de eficácia clínica na prevenção de crises do tipo específico de epilepsia, a seleção do fármaco deverá levar em consideração o perfil de segurança e tolerabilidade, especialmente para alguns grupos de pacientes (crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos), bem como a facilidade de administração.

Em caso de falha do primeiro fármaco, deve-se tentar sempre fazer a substituição gradual por outro, de primeira escolha, mantendo a monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa de tratamento em monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos anticonvulsivantes conforme evidências de benefício em estudos de nível I. Entretanto, mesmo utilizando fármacos adequados ao tipo de crise, estima-se que cerca de um terço dos pacientes





com epilepsia têm doença refratária ao tratamento medicamentoso. Poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos (4).

### **3. A TECNOLOGIA**

Levetiracetam (Keppra® - Meizler UCB Biopharma S.A.) é um antiepiléptico comercializado nos Estados Unidos desde 2000, e no Brasil desde dezembro de 2015. O mecanismo de ação não é totalmente estabelecido, mas acredita-se que envolva a modulação da liberação de neurotransmissores por meio da ligação a proteína da vesícula sináptica cerebral SV2A.

Após administração oral tem absorção rápida e quase completa, baixa taxa de ligação a proteínas plasmáticas, ausência de indução enzimática e de interações com outros fármacos, e tem metabolização hepática e extra-hepática.

#### **Indicações aprovadas na ANVISA**

Levetiracetam é indicado como monoterapia (não combinado com outros medicamentos antiepilépticos) para o tratamento de crises convulsivas parciais, com ou sem generalização secundária, em pacientes com 16 anos ou mais e diagnóstico recente de epilepsia.

Levetiracetam é indicado como terapia adjuvante (utilizado com outros medicamentos antiepilépticos) para o tratamento de: - crises convulsivas parciais, com ou sem generalização, em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos, com epilepsia; - crises convulsivas mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos, com epilepsia mioclônica juvenil; - crises convulsivas tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade com epilepsia idiopática generalizada.

Apresentações: comprimidos revestidos de 250 mg em embalagens com 30 ou 60 comprimidos. Comprimidos revestidos de 750 mg em embalagens com 30 ou 60 comprimidos.

### **4. ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS**

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica de Tratamento (PCDT) de Epilepsia do Ministério da Saúde preconiza os seguintes fármacos com as respectivas indicações de uso (5):



Carbamazepina:

- Monoterapia ou terapia adjuvante de crises focais, com ou sem generalização secundária; crises TCG em pacientes com mais de um ano de idade.

Clobazam:

- Terapia adjuvante para crises parciais e generalizadas refratárias; terapia intermitente (por exemplo, crises catameniais).

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.

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.

Fenobarbital:

- Tratamento de crises focais e generalizadas de pacientes de qualquer idade, inclusive recém-nascidos.

Primidona:

- Tratamento de crises focais e generalizadas em pacientes refratários ou intolerantes aos fármacos de primeira linha; ácido valproico e valproato de sódio; monoterapia e terapia adjunta de pacientes com mais de 10 anos de idade e com qualquer forma de epilepsia.

Gabapentina:

- Terapia adjunta para crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 3 anos de idade.

Topiramato:

- Monoterapia para crises focais ou primariamente TCGs em pacientes mais de 10 anos de idade com intolerância ou refratariedade a outros medicamentos de primeira linha; terapia adjuvante para crises focais, primariamente generalizadas ou crises associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes mais de dois anos de idade.

Lamotrigina:



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

Vigabatrina:

- Monoterapia no tratamento de espasmos infantis; terapia adjunta para crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes de qualquer idade.

## **5. CONTEXTO E JUSTIFICATIVA**

Nos últimos anos, novas alternativas de antiepiléticos têm sido disponibilizadas nos mercados nacional e internacional para o tratamento de epilepsia. Dentre eles está o levetiracetam.

O presente parecer técnico foi elaborado como parte da conduta de revisão do PCDT de epilepsia e tem por objetivo avaliar as evidências de eficácia e segurança do levetiracetam no tratamento de epilepsia focal e generalizada, a fim de embasar a avaliação da CONITEC a respeito de sua incorporação na versão atualizada do PCDT.

## **6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA**

Com o objetivo de responder a pergunta estruturada PICO (Quadro 1), em 17/06/2016 foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library utilizando-se os termos de buscas e filtros conforme descritos no Quadro 2. Inicialmente foi realizada busca por revisões sistemáticas e metanálises; busca complementar por ensaios clínicos randomizados (ECR), foi executada com vistas a identificar eventuais estudos não incluídos nas revisões (Quadro 3).

Foram incluídas metanálises e revisões sistemáticas de ECR, bem como estudos clínicos randomizados individuais de revisões sistemáticas não disponíveis, avaliando a eficácia e a segurança de levetiracetam como monoterapia ou terapia de adição no tratamento de



crianças ou adultos com epilepsia – crises focais (parciais) ou generalizadas, comparativamente com tratamento ativo (antiepilépticos de primeira ou segunda linha previstos no PCDT de epilepsia do Ministério da saúde) ou placebo. Foram considerados desfechos de interesse a taxa de respondedores (indivíduos com redução de crises em relação ao basal > 50%), a frequência de indivíduos livres de crises e a frequência e a gravidade de efeitos adversos.

Foram excluídas revisões sistemáticas que não avaliaram os desfechos de eficácia selecionados e que incluíram estudos primários que não respondiam à pergunta PICO.

Na seleção de estudos primários, foram definidos como critérios de exclusão o delineamento não cego, a duração inferior a um ano na avaliação de monoterapia e inferior a 6 meses na avaliação de terapia de adição, estudos avaliando o tratamento de status epilepticus (indicação não aprovada no Brasil, FDA e EMA), estudos com outras indicações (exemplo pré- e pós operatório de neurocirurgia, distúrbios psiquiátricos, síndromes genéticas raras, etc), bem como estudos com apresentação injetável (não disponível no Brasil). Os critérios para definição de desfechos relevantes e duração de estudos clínicos foram definidos com base nas recomendações da European Medicine Agency para a realização de estudos clínicos com antiepilépticos. Redução de 50% de crises e frequência/gravidade de efeitos adversos foram considerados desfechos críticos (9 pontos e 8 pontos na escala GRADE, respectivamente). Ausência total de crises foi considerado desfecho importante (6 pontos) (6).

#### **QUADRO 1: Pergunta estruturada (PICO)**

<b>População</b>	Crianças e adultos com epilepsia - crises focais (parciais simples ou complexas); crises tônico-clônico generalizadas.
<b>Intervenção</b>	Levetiracetam como terapia adjuvante ou monoterapia
<b>Comparador</b>	Anticonvulsivante previsto no PCDT de epilepsia, de acordo com a indicação prevista neste (estudos de monoterapia) Placebo ou anticonvulsivante de primeira ou segunda linha (estudos de terapia de adição)
<b>Desfecho</b>	Prevenção de crises (redução de mais de 50% de crises e ausência de crises) e efeitos adversos



**QUADRO 2: Buscas nas bases de dados – Revisões sistemáticas e metanálises**

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados/incluídos
Medline (via PubMed)	("Epilepsy"[Mesh]) AND "etiracetam" [Supplementary Concept]  Filters activated: Meta- Analysis, Systematic Reviews, Humans, English, Portuguese, Spanish.	41	Selecionados para leitura na íntegra (conforme critérios de inclusão): 14  Motivos das exclusões (n=10):  Tipo de estudo/metodologia (revisões de estudos observacionais, consensos, comparadores inadequados, somente desfechos de segurança) = 8  Revisões desatualizadas (com atualização disponível): 2  Incluídos: 4
Embase	'epilepsy'/exp AND 'etiracetam'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim	193	Selecionados para leitura na íntegra: 8  Motivos das exclusões:  Metodologia de busca inadequada: 2  Revisão com inclusão de estudos observacionais: 3  Revisões desatualizadas com atualização disponível: 2  Incluídos: 1
Cochrane Library	'levetiracetam OR etiracetam in Title, Abstract, keywords in Cochrane Reviews'	15	Motivos das exclusões:  Não respondiam à pergunta PICO ou delineamento: 14  Selecionado 1 (duplicata em relação ao Pubmed).  Incluídos: 0
CRD	((levetiracetam)) and ((Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR Full publication record:ZDT)		Motivos das exclusões:  Avaliações econômicas ou HTA desatualizadas (10 anos ou mais): 7  Não respondiam à pergunta PICO: 9  Disponível apenas em resumo: 1  Duplicata/Avaliação metodológica de revisão sistemática previamente incluída via PubMed: 1  Incluídos: 0



**QUADRO 3 - Buscas nas bases de dados – Ensaios Clínicos Randomizados\***

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados / incluídos
Medline (via PubMed)	(("etiracetam"[Supplementary Concept] OR "etiracetam"[All Fields] OR "levetiracetam"[All Fields]) AND "epilepsy"[MeSH Terms]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND ("2012/03/01"[PDAT] : "2016/07/15"[PDAT]))	33	Selecionados: 0  Incluídos: 0
Embase	'etiracetam'/exp AND 'epilepsy'/exp AND [randomized controlled trial]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [2012-2016]/py	75	Selecionados: 0  Incluídos: 0

*\*Foram buscados estudos publicados a partir da data de publicação das revisões da Cochrane e de Fang (março de 2012 a 2016).*

### **6.1. Evidência clínica**

**Tabela 1 . Apresentação dos resultados dos estudos incluídos (n=5).**



Estudo	Desenho	Intervenção Desfechos	Resultados
<p><b>Estudo 1</b></p> <p><b>Fang Y, 2014(7)</b></p> <p>Randomized-controlled trials of levetiracetam as an adjunctive therapy in epilepsy of multiple seizure types.</p>	<p>Revisão sistemática de ECR</p> <p>Incluídos 13 ECR (2.736 pacientes) avaliando levetiracetam (LEV) como terapia de adição em epilepsia de vários tipos)</p>	<p>LEV como terapia de adição comparado com placebo em epilepsia parcial ou generalizada, sem restrição de idade</p> <p>Dose variou de 1000 – 4000 mg/dia em adultos, e 50-60 mg/kg/dia em crianças</p> <p>Duração do tratamento de 3 a 6 meses</p> <p>Desfechos:</p> <p>Redução de <math>\geq 50\%</math> de crises;</p> <p>Ausência total de crises;</p> <p>Efeitos adversos.</p>	<p>Redução de <math>\geq 50\%</math> de crises:</p> <p>LEV foi superior ao placebo na redução <math>&gt; 50\%</math> na frequência de crises (OR 3,36, IC 95% 2,78–4,07); no grupo LEV 39,8% dos pacientes tiveram redução <math>&gt; 50\%</math> de crises versus 19,4% no grupo placebo (diferença absoluta 20%).</p> <p>Ausência total de crises:</p> <p>No grupo LEV 8,53% dos pacientes ficaram livres de crises, contra 2,4% no grupo placebo (OR 4,72, IC 95% 2,96–7,54);</p> <p>Heterogeneidade considerada baixa (<math>I^2 = 2\%</math> para redução <math>\geq 50\%</math> das crises, e <math>I^2 = 0\%</math> para ausência de crises).</p> <p>O efeito foi semelhante entre as faixas de doses;</p> <p>Conforme análise de subgrupos, LEV foi eficaz em crises focais e generalizadas, em adultos e crianças.</p> <p>Efeitos adversos mais frequentes no grupo LEV foram agitação, sonolência, tontura, astenia e infecção.</p>



			Efeitos adversos graves foram incomuns (<10%): erupção cutânea, leucopenia e plaquetopenia.
<b>Limitações do estudo:</b> Estudos primários não comparam com outros anticonvulsivantes de segunda linha, nem estabelece critérios de resistência/refratariedade à primeira linha; duração do tratamento inferior a 6 meses em vários estudos; gráfico de funil assimétrico (risco de viés de publicação).			
<b>Estudo 2</b>  <b>Bodalia, PN et al, 2013(8)</b>  Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: systematic review and network meta-analysis reveals the need for long term comparator trials	Revisão sistemática de ECR com metanálise em rede.  Incluídos 43 estudos (n=6.346) avaliando o tratamento de epilepsia focal – crises parciais simples ou complexas com ou sem generalização secundária - com um dos 14 anticonvulsivantes aprovados no FDA;  duração mínima 8 semanas;  estudos com adultos (>18 anos);  Apenas 3 estudos de comparação direta, nenhum com levetiracetam (LEV)	Estudos com 11 diferentes anticonvulsivantes, sendo 9 estudos com LEV contra placebo em terapia de adição  Desfechos:  Redução de ≥ 50% de crises.	Redução de ≥ 50% de crises:  Metanálise convencional de efeitos randômicos indicou que todos os agentes testados foram superiores a placebo na redução de ≥ 50% das crises (OR 3,78, IC 95% 3,14 - 4.55), com evidência de heterogeneidade moderada (I <sup>2</sup> =46%)  Não foi possível a estabelecer a relação de eficácia entre cada um dos agentes de forma individual  Valproato de sódio, levetiracetam e gabapentina mostraram melhores perfis de eficácia em curto-prazo e tolerabilidade.
<b>Limitações do estudo:</b> não informa critérios de refratariedade; estudos com duração inferior a 6 meses; comparações indiretas.			
<b>Estudo 3</b>	Revisão sistemática de ECR  Incluídos 11 estudos (1681 participantes,	Levetiracetam (LEV) como terapia de	Redução de ≥ 50% de crises:  Crianças: LEV foi mais eficaz que placebo; RR 1,91, IC





<p><b>Mbizvo, GK et al 2012 (9)</b></p> <p>Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews.</p>	<p>adultos e crianças)</p> <p>Maioria dos estudos considerada de boa qualidade (baixo risco de viés)</p>	<p>adição comparado com placebo em epilepsia focal resistente sem restrição de idade.</p> <p>Dose variou de 1000 - 4 000 mg/dia em adultos, e 60 mg/kg/dia em crianças</p> <p>Duração do tratamento de 3 a 6 meses.</p> <p>Desfecho:</p> <p>Redução de <math>\geq 50\%</math> de crises; efeitos adversos.</p>	<p>95% CI 1.38 to 2.63; 27% das crianças responderam.</p> <p>Adultos: estudos em adultos mostraram elevada heterogeneidade, não sendo possível estabelecer RR agrupado; heterogeneidade atribuída à variação de doses entre estudos.</p> <p>Dois estudos com dose de LEV de 2 000 mg puderam ser combinados, obtendo-se um RR para redução <math>\geq 50\%</math> de 4,91 (IC 95% 2,75 – 8,77). Nesta dose, 37% dos adultos no grupo LEV responderam, versus 8% no grupo placebo.</p> <p>Efeitos adversos:</p> <p>Sonolência e infecção foram significativamente associados com levetiracetam em adultos, e nenhum efeito adverso foi associado com LEV em crianças, exceto mudanças no comportamento, que ocorreram em 1% dos adultos e em 23% das crianças ( RR 1,90; IC 99% 1,16-3,11). LEV teve um efeito positivo na cognição e na qualidade de vida conforme avaliado por escalas específicas em adultos; em crianças, não alterou a função cognitiva mas piorou alguns aspectos do comportamento.</p>
<p><b>Limitações do estudo:</b> Estudos primários não comparam a estratégia de adicionar LEV com outros anticonvulsivantes de segunda linha; duração do tratamento inferior a 6 meses em vários estudos;</p>			



<p><b>Estudo 4</b></p> <p><b>Costa, J et al. 2011(10)</b></p> <p>Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: A systematic review and meta-analysis</p>	<p>Revisão Sistemática de ECR comparando um novo anticonvulsivante com outro novo ou com placebo no tratamento de adição de epilepsia de início focal (crises parciais ou secundariamente generalizadas) que não responderam a monoterapia em adultos e crianças</p> <p>Incluiu 62 estudos controlados por placebo (12 902 pacientes) e 8 ECR de comparação direta (1 370 pacientes).</p>	<p>11 estudos com levetiracetam (LEV) como terapia de adição:</p> <p>10 ECR com LEV versus placebo</p> <p>1 ECR comparando LEV com lamotrigina.</p> <p>Desfecho:</p> <p>Redução de <math>\geq 50\%</math> de crises</p>	<p>Redução de <math>\geq 50\%</math> de crises:</p> <p>LEV mais eficaz que placebo (OR 3,75, IC 95% 2,51-5,20); <math>I^2</math> 35 %.</p> <p>Utilizando-se evidências indiretas, topiramato e provavelmente LEV são mais eficazes na redução da frequência de crises.</p> <p>Os autores concluem que não é possível estabelecer conclusão definitiva sobre superioridade de um novo agente em relação a outro.</p> <p>Não houve diferenças entre LEV e placebo na taxa de retirada de estudos.</p>
<p><b>Limitações do estudo:</b> análises provêm principalmente evidências indiretas na comparação entre os agentes; comparação com droga ativa é feita com novos anticonvulsivantes (no caso, lamotrigina apenas) e não com opções de segunda linha já estabelecidas no PCDT; resultados foram combinados entre estudos com adultos e crianças, não apresentando dados especificamente por faixa etária; vários estudos primários de delineamento aberto.</p>			



<p><b>Estudo 5</b></p> <p><b>Lo, BW et al, 2011.(11)</b></p> <p>Meta-analysis of randomised trials on first line and adjunctive levetiracetam.</p>	<p>Revisão sistemática de ECR</p> <p>Incluídos 10 ECR, sendo 8 como terapia de adição em epilepsia de vários tipos (focal e generalizada), e 2 como monoterapia (um como profilaxia em trauma crânio-encefálico, outro como monoterapia versus carbamazepina para epilepsia de início recente).</p> <p>8 dos 10 estudos de qualidade moderada (GRADE).</p>	<p>Levetiracetam (LEV) como monoterapia ou terapia de adição em adultos com epilepsia refratária ou em primeira linha.</p> <p>Na metanálise foram incluídos estudos de terapia de adição, apenas.</p> <p>Desfechos:</p> <p>Redução de <math>\geq 50\%</math> de crises.</p> <p>Efeitos adversos</p>	<p>Redução de <math>\geq 50\%</math> de crises:</p> <p>LEV foi mais eficaz que placebo como terapia de adição (RR 2,15, IC 95% 1,65-2,82).</p> <p>Heterogeneidade: <math>I^2 = 45\%</math>.</p> <p>Probabilidade de retirada de estudos não foi diferente entre usuários de LEV e de placebo. (RR 1,37, IC 95% 0,88-2,13).</p> <p>Taxa de efeitos adversos foi semelhante ao placebo.</p>
<p><b>Limitações do estudo:</b> não analisa eficácia por tipos diferentes de epilepsia; possível viés de publicação detectado; não dá benefício absoluto na frequência de crises; duração dos estudos primários variável; estudos primários com populações mistas (incluindo epilepsia secundária).</p>			



## 6.2. Avaliação das evidências

Avaliação das evidências conforme a metodologia GRADE está descrita na Tabela 2.

Conforme resultados de ensaios clínicos randomizados, o levetiracetam é superior a placebo como tratamento de adição de epilepsia focal (crises parciais ou secundariamente generalizadas) e primariamente generalizada em crianças e adultos que não responderam a monoterapia. Há maior corpo de evidências sobre o tratamento de crises focais. A magnitude do efeito é pequena a moderada, provavelmente com taxas de resposta maiores entre crianças.

Os principais efeitos adversos descritos em ensaios clínicos são sonolência, astenia, infecção e tontura. Efeitos adversos graves (*rash* e plaquetopenia, principalmente) foram raros. Em crianças, alterações de comportamento foram descritas. No entanto, efeitos adversos em longo prazo (mais de um ano) são menos estudados.

Posição na terapêutica: não é possível estabelecer a relação de eficácia comparativa em relação a outros agentes potencialmente úteis após falha de outros agentes de segunda linha no tratamento de adição da epilepsia refratária; experiência clínica, aspectos de segurança e tolerabilidade devem ser considerados na escolha do anti-convulsivante.

Mais estudos são necessários para estabelecer a eficácia de levetiracetam como monoterapia em epilepsia, uma vez que foi avaliado em poucos ensaios clínicos abertos, com pequeno número de pacientes (nível de evidência muito baixo).

Conforme diretriz do *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) o levetiracetam é recomendado como alternativa de segunda linha no tratamento de epilepsia focal ou primariamente generalizada (convulsões tônico-clônicas e crises de ausência) em adultos e crianças, uma vez que provido o desconto necessário para atingir o limiar de custo-efetividade (50% do preço de mercado naquele contexto) (1).



Tabela 2. Avaliação das evidências pelo método GRADE

DESFECHO	Reduzem a qualidade					Aumentam a qualidade		
	LM	IN	EI	IM	VP	Magnitude do efeito	Fatores de confusão residuais	Dose-resposta
Redução $\geq$ 50% na frequência de crises	Sim	Não	Não	Não	Sim	Pequeno a moderado	Não	Não
Ausência de crises	Sim	-	-		Sim	Baixo	Não	Não
	<b>Delineamento da melhor evidência: Muito alto</b> - ensaio clínico randomizado (como terapia de adição). <b>Direção do efeito: Benefício</b> - Os estudos incluídos mostram em sua maioria benefício sobre os desfechos selecionados quando usado como terapia de adição. <b>Nível de evidência por desfecho na terapia de adição:</b> Redução $\geq$ 50% na frequência de crises (desfecho crítico – 9): Moderado Eventos adversos: (evento crítico – 8): moderado. Ausência de crises (desfecho importante – 6): Baixo.							

LM: limitações metodológicas; IN: inconsistência; EI: evidência indireta; IM; imprecisão; VP: viés de publicação.

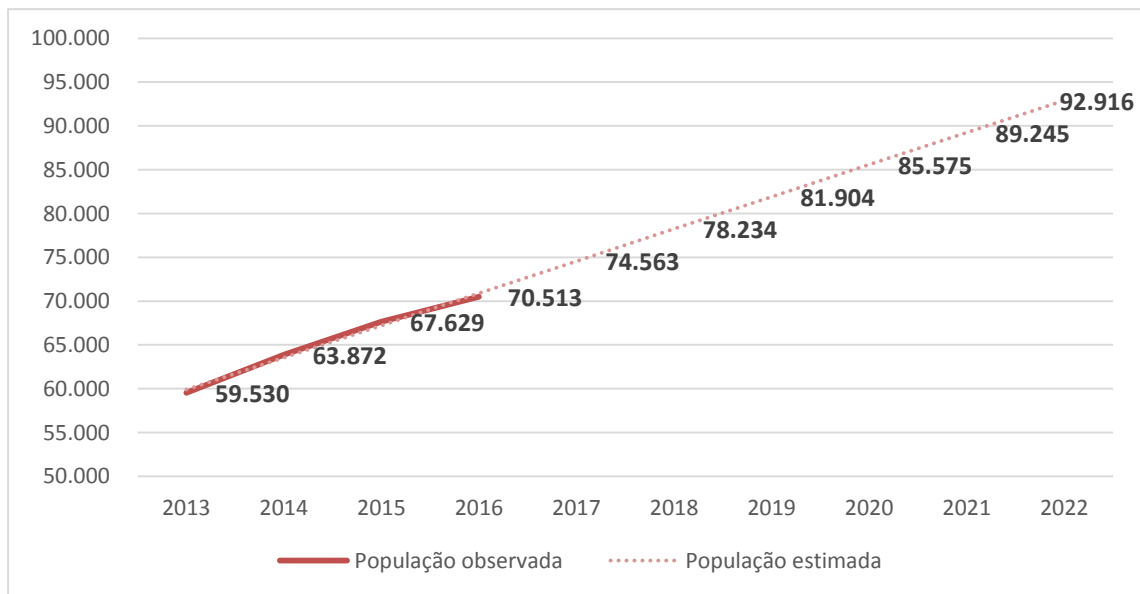
### 6.3. Análise de Impacto Orçamentário

Um modelo de impacto orçamentário foi elaborado com o objetivo de estimar os possíveis gastos do Ministério da Saúde com a incorporação do medicamento levetiracetam para epilepsia. O primeiro ano de incorporação do medicamento assumido foi 2018 e o cálculo foi feito para os próximos 5 anos.

O cálculo da população elegível para tratamento partiu dos dados disponíveis no DATASUS. Foi observada a quantidade de pacientes que buscou tratamento pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) entre os anos de 2013 e 2016, durante este período foi observado um crescimento de 18% e assumiu-se que este crescimento continuaria até o quinto ano após a incorporação. A figura 1 apresenta as quantidades observadas entre 2013 e 2016, além da estimativa feita para os próximos anos.



**Figura 1. Estimativa da população tratada pelo CEAF.**



Dentre os pacientes que receberam tratamento pelo CEAF, assumiu-se que todos estão na segunda linha de tratamento e que já obtiveram falha aos tratamentos de primeira linha, composta por medicamentos incluídos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF).

Dos pacientes na segunda linha de tratamento foram excluídos 7% que recebem tratamento em monoterapia, conforme observado no estudo de Freitas-Lima, 2013 (12) (visto que a proposta de incorporação do levetiracetam contempla apenas pacientes em terapia adjunta) e 12,6% dos pacientes que foram classificados no CID-10 "G40.8 - Outras epilepsias" baseado nos dados de 2016 (já que a proposta de incorporação contempla apenas epilepsia parcial e epilepsia generalizada). Além destes pacientes assumiu-se uma difusão de mercado do levetiracetam aumentando gradualmente de 20% no primeiro ano a 60% no quinto ano após a incorporação, foram observados outros percentuais de difusão na análise de sensibilidade, conforme apresentado na tabela 3. O número de pacientes incluídos no cálculo no caso base estão descritos na tabela 4.



**Tabela 3. Percentuais de difusão considerados no modelo**

<b>Ano</b>	<b>Baixo</b>	<b>Cenário-base</b>	<b>Alto</b>
<b>2018</b>	<b>15%</b>	<b>20%</b>	<b>45%</b>
<b>2019</b>	<b>20%</b>	<b>30%</b>	<b>55%</b>
<b>2020</b>	<b>25%</b>	<b>40%</b>	<b>65%</b>
<b>2021</b>	<b>30%</b>	<b>50%</b>	<b>75%</b>
<b>2022</b>	<b>35%</b>	<b>60%</b>	<b>85%</b>

**Tabela 4. População considerada no cenário base**

<b>Ano</b>	<b>População CEAF</b>	<b>População elegível</b>	<b>População a receber levetiracetam</b>
<b>2018</b>	<b>78.234</b>	<b>63.590</b>	<b>12.718</b>
<b>2019</b>	<b>81.904</b>	<b>66.573</b>	<b>19.972</b>
<b>2020</b>	<b>85.575</b>	<b>69.557</b>	<b>27.823</b>
<b>2021</b>	<b>89.245</b>	<b>72.540</b>	<b>36.270</b>
<b>2022</b>	<b>92.916</b>	<b>75.524</b>	<b>45.314</b>

O preço do levetiracetam considerado foi o mesmo utilizado no relatório da CONITEC nº 282 (13) referente a apresentação de 250mg, R\$ 0,79 por comprimido. A dose inicial preconizada na bula do medicamento é de 1000mg por dia, enquanto a dose máxima é de 3000mg por dia para pacientes acima dos 50kg, no cenário base assumiu-se que a dose média por paciente seria de 2000mg por dia, as doses diárias máxima e mínima foram consideradas na análise de sensibilidade. Como a proposta de incorporação do levetiracetam se trata de terapia adjunta aos medicamentos incluídos no CBAF neste modelo foram considerados apenas os custos referentes à aquisição do levetiracetam.

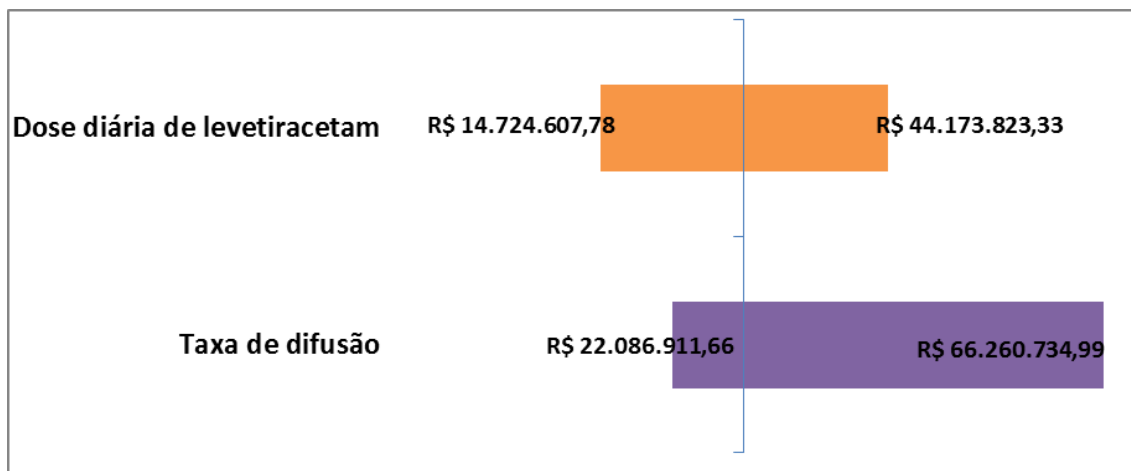
Com isso foi possível calcular o impacto orçamentário da incorporação do levetiracetam para os próximos cinco anos. Os resultados do cenário base estão apresentados na tabela 5, enquanto as figuras 2 e 3 apresentam as variações no impacto orçamentário no primeiro ano e ao longo dos próximos cinco anos respectivamente, decorrentes de mudanças na dose média e taxa de difusão do medicamento.



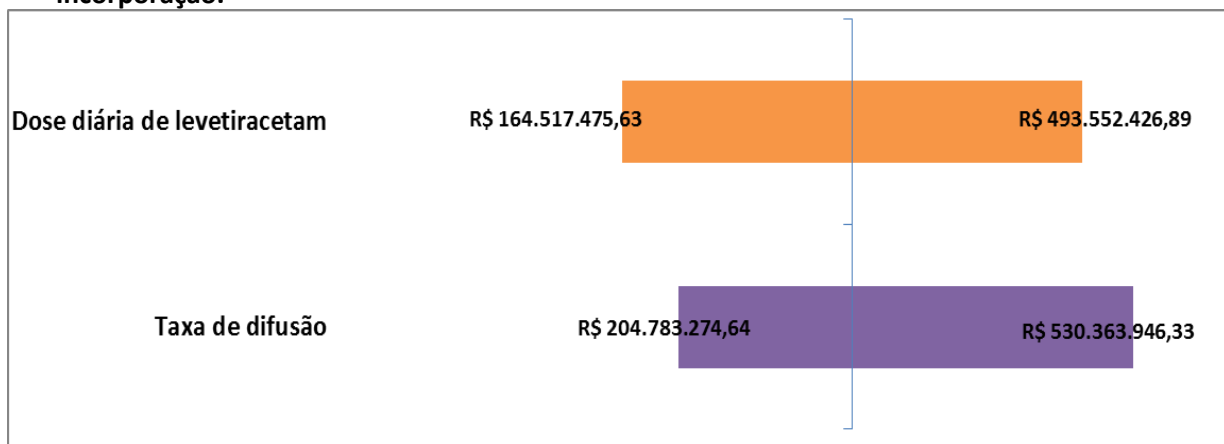
**Tabela 5. Resultados do impacto orçamentário no cenário-base**

Ano	População a receber levetiracetam	Impacto Orçamentário
2018	12.718	R\$ 29.449.215,55
2019	19.972	R\$ 46.246.391,07
2020	27.823	R\$ 64.425.278,42
2021	36.270	R\$ 83.985.877,60
2022	45.314	R\$ 104.928.188,61
Total		R\$ 329.034.951,26

**Figura 2. Variação do impacto orçamentário no primeiro ano após incorporação.**



**Figura 3. Variação do impacto orçamentário ao longo dos cinco primeiros anos após incorporação.**







## **7. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Há evidências de eficácia e segurança para embasar a recomendação de incorporação de levetiracetam como alternativa de terapia de adição (adjunta) para tratamento de 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) que não responderam à monoterapia com anticonvulsivante de primeira linha conforme previsto no PCDT de epilepsia. A força da recomendação é considerada moderada a forte, para epilepsia parcial, e fraca em epilepsia generalizada, considerando-se a magnitude do benefício e a qualidade geral da evidência em cada situação.

## **8. DELIBERAÇÃO FINAL**

Os membros da CONITEC presentes na 57ª reunião ordinária do plenário, realizada nos dias 05 e 06 de julho de 2017, recomendaram por unanimidade a ampliação do uso do levetiracetam para o tratamento da epilepsia conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 272/2017.

## **9. DECISÃO**

PORTARIA Nº 56, DE 1º DE DEZEMBRO DE 2017

Torna pública a decisão de incorporar o levetiracetam para o tratamento da epilepsia, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

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

Art. 1º Fica incorporado o levetiracetam para o tratamento da epilepsia, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.



Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

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

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

**MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN**

Publicada no DOU Nº 232, do dia 05 de dezembro de 2017, seção 1, pág. 40.

## **10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. National Institute for Health and Clinical Excellence 2011. Epilepsies: diagnosis and management 2012. Last update fev 2016 05/08/2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>.
2. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
3. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav*. 2008;12(4):501-39.
4. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9.
5. Brasil MdS. Protocolo clínico e diretriz terapêutica: epilepsia. Portaria SAS/MS nº 1319, de 25 de novembro de 2013 2013.
6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. In: use Cfmpfh, editor. <http://www.ema.europa.eu2010>.
7. Fang Y, Wu X, Xu L, Tang X, Wang J, Zhu G, et al. Randomized-controlled trials of levetiracetam as an adjunctive therapy in epilepsy of multiple seizure types. *J Clin Neurosci*. 2014;21(1):55-62.
8. Bodalia PN, Grosso AM, Sofat R, Macallister RJ, Smeeth L, Dhillon S, et al. Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: systematic review and network meta-analysis reveals the need for long term comparator trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):649-67.



9. Mbizvo Gashirai K, Dixon P, Hutton Jane L, Marson Anthony G. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2012; (9). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001901.pub2/abstract>.
10. Costa J, Fareleira F, Ascencao R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2011;52(7):1280-91.
11. Lo BW, Kyu HH, Jichici D, Upton AM, Akl EA, Meade MO. Meta-analysis of randomized trials on first line and adjunctive levetiracetam. *Can J Neurol Sci*. 2011;38(3):475-86.
12. FREITAS-LIMA, Priscila de et al . Drug utilization profile in adult patients with refractory epilepsy at a tertiary referral center. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo , v. 71, n. 11, p. 856-861, Nov. 2013 . Available from: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2013001200856&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2013001200856&lng=en&nrm=iso)>. access on 27 June 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20130169>.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Levetiracetam como terapia adjuvante em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia. Relatório de Recomendação da CONITEC - 289. Brasília: CONITEC; 2017.