

Levetiracetam em monoterapia para
epilepsia focal em pacientes com falha
no tratamento com carbamazepina

Nº 248

Fevereiro/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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



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

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

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



SUMÁRIO

SUMÁRIO	1
1. RESUMO EXECUTIVO	2
2. A DOENÇA	4
2.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	4
2.2. TRATAMENTO RECOMENDADO.....	5
3. A TECNOLOGIA	6
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	8
4.1. EVIDÊNCIA CLÍNICA	9
4.2. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	10
4.3. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	15
5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....	21
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	22
7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	23
8. CONSULTA PÚBLICA:.....	23
8.1. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO CIENTÍFICAS.....	23
8.2. EXPERIÊNCIAS E OPINIÕES	24
9. DELIBERAÇÃO FINAL	28
10. DECISÃO	29
11. REFERÊNCIAS.....	30
12. ANEXOS.....	32
12.1. ANEXO 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PELO DEMANDANTE E A JUSTIFICATIVA DE EXCLUSÃO PELA SE DA CONITEC.	32



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: LEVETIRACETAM (Keppra[®])

Indicação: Epilepsia focal em monoterapia, para pacientes com falha no tratamento com carbamazepina.

Demandante: UCB BioPharma S/A

Contexto: A epilepsia é uma doença cerebral crônica causada por diversas etiologias e caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas. O tratamento disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente inclui as drogas antiepiléticas fenobarbital, fenitoína, primidona, topiramato, lamotrigina, carbamazepina e valproato de sódio, indicadas no Protocolo Clínico do Ministério da Saúde (MS).

Pergunta: O uso do levetiracetam em monoterapia é tão eficaz e seguro quanto as demais drogas antiepiléticas (lamotrigina e topiramato) disponíveis no SUS, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, para o tratamento de pacientes com epilepsia focal após a falha no tratamento com carbamazepina?

Evidências científicas: Não há evidências clínicas para o uso do levetiracetam em monoterapia em crises epiléticas focais para a pergunta de pesquisa estabelecida na presente solicitação de avaliação.

Avaliação econômica: Foi apresentada uma análise de custo-minimização seguindo a premissa de que o levetiracetam não possui superioridade clínica sobre os medicamentos oferecidos pelo SUS. Porém o custo de tratamento do levetiracetam é maior do que os tratamentos disponíveis no sistema público.

Avaliação de Impacto Orçamentário: A avaliação do impacto orçamentário apresenta fragilidades quanto ao número de pacientes considerados, sendo possível um impacto orçamentário maior do que o apresentado.

Experiência Internacional: Não há registro de incorporação do levetiracetam em monoterapia de acordo com a presente solicitação.

Recomendação inicial: A ausência de evidência que demonstre a eficácia do levetiracetam para a população definida pelo proponente da solicitação e o mesmo não apresentar superioridade em relação aos medicamentos já disponíveis no SUS, não justificam o alto custo



do tratamento. Foi recomendado inicialmente pela CONITEC a não incorporação da tecnologia em análise.

Consulta Pública: A matéria foi submetida à consulta pública (nº 41/2016). Foram recebidas um total de 18 contribuições na sua maioria favoráveis à incorporação da tecnologia por motivos diferentes ao solicitado pelo demandante da solicitação. A contribuição realizada pela empresa fabricante da tecnologia sugeriu retificação da pergunta de pesquisa, porém essa alteração implicaria em nova submissão. A empresa também realizou alterações no impacto orçamentário apresentado inicialmente.

Deliberação final: A análise do conteúdo de todas as contribuições da consulta pública não trouxe elementos que pudessem alterar a recomendação de não incorporação. Assim, Os membros da CONITEC recomendaram por unanimidade a não incorporação no SUS do levetiracetam em monoterapia para epilepsia focal em pacientes com falha no tratamento com carbamazepina.

Decisão: Não incorporar o levetiracetam em monoterapia para epilepsia focal em pacientes com falha no tratamento com carbamazepina, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. A decisão foi dada pela Portaria SCTIE-MS nº 9 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 38, de 22 de fevereiro de 2017, pág. 50.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde¹ descreve a epilepsia como uma doença cerebral crônica causada por diversas etiologias e caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas². Esta condição tem consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais e prejudica diretamente a qualidade de vida do indivíduo afetado³.

De acordo com o PCDT, a prevalência mundial de epilepsia ativa está em torno de 0,5% a 1,0% da população⁴ e que cerca de 30% dos pacientes são refratários, ou seja, continuam a ter crises, sem remissão, apesar de tratamento adequado com medicamentos anticonvulsivantes⁵. A incidência estimada na população ocidental é de 1 caso para cada 2.000 pessoas por ano. A incidência de epilepsia é maior no primeiro ano de vida e após os 60 anos de idade⁶. No Brasil estudos descrevem prevalências de 11,9:1.000 na Grande São Paulo e de 16,5:1.000 para epilepsia ativa em Porto Alegre^{7,8}.

As epilepsias podem ser classificadas segundo dois grandes eixos: topográfico e etiológico. No eixo topográfico, as epilepsias são separadas em generalizadas e focais. As generalizadas manifestam-se por crises epiléticas cujo início envolve ambos os hemisférios simultaneamente. Em geral, são geneticamente determinadas e acompanhadas de alteração da consciência; quando presentes, as manifestações motoras são sempre bilaterais. Crises de ausência, crises mioclônicas e crises tônico-clônicas generalizadas (TCG) são seus principais exemplos⁹. Nas epilepsias focais, as crises epiléticas iniciam de forma localizada numa área específica do cérebro, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e da velocidade de propagação da descarga epileptogênica. As crises dividem-se em focais simples (sem comprometimento da consciência) e focais complexas (com comprometimento ao menos parcial da consciência durante o episódio). Por fim, uma crise focal, seja simples ou complexa, quando propagada para todo o córtex cerebral, pode terminar numa crise TCG, sendo então denominada crise focal secundariamente generalizada¹⁰. No eixo etiológico, as epilepsias são divididas em idiopáticas (sem lesão estrutural subjacente), sintomáticas (com lesão) ou criptogênicas (presumivelmente sintomáticas, mas sem uma lesão aos exames de imagem disponíveis no momento)¹¹.

A epilepsia causa um grande impacto negativo na vida dos pacientes e daqueles ao seu redor, afetando tanto o bem estar físico quanto o psicológico. Um estudo¹² aponta que



comorbidades como depressão, ansiedade, psicose e dificuldades de memória e linguagem são comuns em pacientes com epilepsia, sendo ainda mais comuns em portadores de epilepsia refratária. Há também uma ocorrência aumentada de distúrbios comportamentais entre os pacientes com epilepsia, principalmente entre aqueles que apresentam fatores de risco como dano cerebral, uso de drogas, influência ambiental negativa e baixa capacidade cognitiva^{13, 14}. O risco de desenvolvimento dessas comorbidades é ainda maior quando ocorrem crises recorrentes ou quando estas são pouco controladas. Ao mesmo tempo, algumas drogas antiepilépticas (DAEs) têm como efeito colateral diminuição da capacidade cognitiva e distúrbios comportamentais, tornando evidente a necessidade do uso de DAEs que consigam balancear o máximo controle das crises possível com o mínimo de efeitos colaterais cognitivos e comportamentais possíveis¹⁴.

Deve-se levar em conta também os impactos sociais provocados pela epilepsia, dados de um estudo de coorte que acompanhou pacientes por 34 anos¹⁵ apontam que, em crianças, ocorrem impactos na capacidade de aprendizado e diminuição na participação em esportes coletivos, o que representa um grande entrave para a socialização destas crianças. Já para a população adulta, o estudo indica taxas maiores de desemprego e incapacidade de trabalhar para os portadores de epilepsia quando comparados com a população em geral. Outra fonte de problemas sociais causados pela epilepsia são os estigmas associados à doença: causados por desinformação e concepções erradas sobre a doença, estes estigmas causam discriminação e têm impacto na vida diária dos pacientes, além de ser um fator no processo de exclusão social destes pacientes¹⁶. Em linha com o que já foi delineado em relação às comorbidades, evidências sugerem que pacientes com crises recorrentes têm maior chance de se sentirem estigmatizados, novamente ressaltando a importância do controle adequado das crises.

2.2. Tratamento recomendado

O PCDT do MS descreve que o objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida para o paciente pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos¹. A seleção do fármaco deve levar em consideração a eficácia clínica na prevenção de crises do tipo específico de epilepsia, efeitos adversos, tolerabilidade individual para alguns grupos de pacientes (crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos) e facilidade de administração¹.



Em relação aos medicamentos indicados para monoterapia de pacientes com epilepsia focal, o PCDT cita, com base em revisão da literatura, os seguintes medicamentos: fenobarbital, fenitoína, primidona, topiramato, lamotrigina, carbamazepina e valproato de sódio. Entretanto, nem todos os pacientes atingem o controle completo das crises, sendo que neste caso o objetivo passa a ser a redução da frequência e gravidade das crises convulsivas, com a menor toxicidade possível^{17,18}.

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^{17,19}, como indicado no PCDT. Entretanto, um terço dos pacientes com epilepsia têm doença refratária ao tratamento medicamentoso¹. Poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos, conduta não preconizada no PCDT¹.

3. A TECNOLOGIA

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: levetiracetam

Nome comercial: Keppra®

Fabricante: NextPharma

Detentor do Registro: UCB BioPharma S/A

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

Como terapia adjuvante para o tratamento de:

- crises convulsivas parciais, com ou sem generalização, em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos, com epilepsia;
- crises convulsivas mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos, com epilepsia mioclônica juvenil;



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

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

Indicação proposta pelo demandante: em monoterapia para epilepsia focal em pacientes com falha no tratamento com carbamazepina.

Posologia e Forma de Administração: A dose inicial para monoterapia, recomendada é de 250 mg duas vezes ao dia, a qual poderá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 500 mg duas vezes ao dia, após duas semanas. A dose pode ainda ser aumentada em incrementos de 250 mg duas vezes ao dia, a cada duas semanas, dependendo da resposta clínica. A dose máxima é de 1500 mg duas vezes ao dia.

Preço proposto para incorporação:

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

*Preço apresentado pelo demandante. ** PMVG = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 0%)

***OBS: valores propostos apenas no impacto orçamentário. Não foram propostos no formulário de submissão.

Contraindicações: Não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Eventos adversos: Reações mais comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): astenia, sonolência, fadiga, dor de cabeça. Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas), anorexia* (o risco maior quando administrado em associação com topiramado), aumento de peso, depressão, hostilidade, agressividade, insônia,



nervosismo, irritabilidade, distúrbios de personalidade, pensamentos anormais, instabilidade emocional/alterações no humor, agitação, convulsão, desordem do equilíbrio, tontura, tremor, amnésia (perda de memória), falha da memória, coordenação anormal/ataxia (impedimento dos movimentos coordenados), distúrbio de atenção (perda da concentração), hiperinesia (hiperatividade), vertigem, diplopia (visão dupla), visão borrada, mialgia, infecção, nasofaringite, injúria, tosse, dor abdominal, diarreia, dispepsia (indigestão), vômito, náusea, rash, eczema, prurido.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: UCB BIOPHARMA S.A.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela UCB BioPharma S/A sobre eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário do levetiracetam, como monoterapia para o tratamento de crises focais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

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

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

População	pacientes com epilepsia focal com falha a carbamazepina
Intervenção (tecnologia)	levetiracetam oral em monoterapia
Comparação	lamotrigina e topiramato
Desfechos (Outcomes)	abandono do tratamento, taxa de retenção e ausência de crises

Pergunta: O uso do levetiracetam em monoterapia é tão eficaz e seguro quanto as demais drogas antiepilépticas (lamotrigina e topiramato) disponíveis no SUS, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, para o tratamento de pacientes com epilepsia focal após a falha no tratamento com carbamazepina?



O demandante considerou como comparadores os fármacos indicados pelo PCDT para monoterapia da epilepsia focal cobertos pelo Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF), lamotrigina e topiramato, alegando que são os medicamentos efetivamente pagos pelo Ministério da Saúde. Por possuir eficácia comprovada e bom perfil de segurança, a carbamazepina é um dos medicamentos indicados pelo PCDT para a monoterapia de pacientes com crises focais. Para esta avaliação o demandante considerou a carbamazepina como principal linha de tratamento, alegando seguir também as diretrizes do ILAE e do NICE, tendo como foco os pacientes que não responderam à mesma.

Os demais medicamentos, fenitoína, fenobarbital, primidona e os precursores do íon valproato (ácido valpróico e valproato de sódio) não foram utilizados como comparadores no processo de solicitação. O demandante justificou a não utilização dos mesmos por apresentarem muitos eventos adversos e seu perfil de segurança, mas principalmente por serem medicamentos do componente básico da Assistência Farmacêutica. A primidona não foi considerada devido sua baixa utilização por pacientes com epilepsia focal (afirma ter realizado levantamento nos registros do DATASUS) e os precursores do íon valproato devido aos diversos eventos adversos associados ao seu uso e, em especial, riscos para pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva, uma vez que possui atividade teratogênica e tem impacto negativo sobre a capacidade cognitiva de crianças expostas²⁰.

4.1. Evidência Clínica

O demandante realizou busca nas bases PubMed, Cochrane Library utilizando os termos *levetiracetam AND (focal OR partial) AND epilepsy AND monotherapy*, na base CRD utilizando os termos *(levetiracetam) AND (epilepsy) AND (focal)* e no Lilacs com os termos *Levetiracetam epilepsy*, até a data de 31 de março de 2016, para identificar estudos que respondessem à pergunta de pesquisa proposta. Foram selecionados 6 estudos, porém nenhum deles corresponderam aos critérios de inclusão determinados pelo PICO. Portanto nenhum deles seria incluído na nossa análise. Os estudos²¹⁻²⁶ apresentados e incluídos pelo demandante, suas características e justificativas de exclusão encontram-se no **Anexo 1**.

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou novas buscas na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO do demandante (Tabela 1), porém não foram



encontrados estudos de acordo com a pergunta de pesquisa e portanto nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

Em adição a esse fato, de acordo com o grupo de especialistas responsável pela atualização do PCDT da Epilepsia, em andamento, a evidência a respeito da indicação do levetiracetam em monoterapia foi considerada muito baixa, pois trata-se de ensaios clínicos pequenos, abertos, com deficiências metodológicas.

A bula do European Medicines Agency (EMA), descreve um estudo onde a eficácia do levetiracetam em monoterapia foi estabelecida, no tratamento das crises parciais com ou sem generalização secundária, estudada em doentes com mais de 16 anos de idade e com epilepsia diagnosticada recentemente. Trata-se de *“estudo duplo, de grupo paralelo, com comparação de não inferioridade com carbamazepina de liberação controlada (CR) em 576 doentes com 16 anos de idade ou mais velhos, com epilepsia diagnosticada recentemente. Os doentes apresentavam crises parciais não provocadas ou apenas crises tônico-clônicas generalizadas. Os doentes foram randomizados a carbamazepina CR 400 - 1200 mg/dia ou levetiracetam 1000 – 3000 mg/dia, a duração do tratamento foi superior a 121 semanas dependendo da resposta. Seis meses livres de crises foram alcançados em 73,0 % dos doentes tratados com levetiracetam e 72,8 % em doentes tratados com carbamazepina CR; o ajuste da diferença absoluta entre os tratamentos foi de 0,2 % (95 % CI: - 7,8 8,2). Mais de metade dos doentes permaneceu livre de crises por cerca de 12 meses (56,6 % e 58,5 % dos doentes com levetiracetam e carbamazepina CR respectivamente)”*²⁷. Os dados deste estudo trazem informações complementares sobre o uso do levetiracetam em monoterapia, porém o mesmo não responde à pergunta de pesquisa determinada na solicitação de incorporação e não foi incluído como evidência.

4.2. Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-minimização, com o objetivo de comparar os custos de tratamento dos medicamentos levetiracetam, lamotrigina e topiramato, por considerá-los clinicamente equivalentes. **Os dados, tabelas e figuras foram elaborados e apresentados pelo demandante.**

Os custos assumidos foram o custo das drogas antiepiléticas consideradas como comparadores e do levetiracetam. Segundo o elaborador da análise, os mesmos não foram



associados com eventos adversos comuns que gerem custos adicionais ao sistema de saúde público. Os custos relacionados à monitorização e ao acompanhamento por profissionais foram desconsiderados pois assumiram que os mesmos são similares entre todos os agentes antiepiléticos considerados. Os custos relacionados à hospitalização e cirurgia não foram computados por considerarem que não são diretamente decorrentes do tratamento e não possuem relevância no curto prazo. Os valores de aquisição dos antiepiléticos cobertos pelo CEAF, apresentados na tabela 2, foram obtidos pelo demandante por pesquisas no Banco de Preços em Saúde (BPS).

Tabela 2 - Preço praticado para compra de lamotrigina e topiramato

Medicamento	Apresentação	Preço (R\$)	Preço médio por mg (R\$)
Lamotrigina	Comprimido 25 mg	0,09	R\$ 0,00253
Lamotrigina	Comprimido 50 mg	0,13	
Lamotrigina	Comprimido 100 mg	0,14	
Topiramato	Comprimido 25 mg	0,09	R\$ 0,00247
Topiramato	Comprimido 50 mg	0,10	
Topiramato	Comprimido 100 mg	0,18	

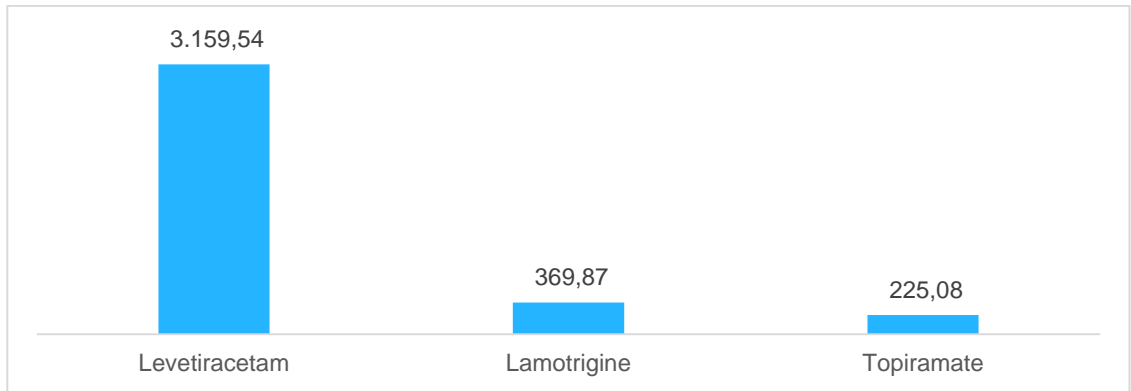
Fonte: Demandante.

Tendo em vista o consumo anual e o preço de aquisição, foi calculado o custo anual por paciente para cada uma das intervenções (Figura 1).

Uma análise de sensibilidade probabilística para a compreensão do efeito das incertezas inerentes às variáveis utilizadas para o cálculo de custo dos tratamentos (Figura 2 e tabela 3) foi apresentada.



Figura 1 - Custo anual por paciente por intervenção (R\$)



Fonte: Demandante.

Tabela 3 - Variáveis incluídas na análise de sensibilidade probabilística.

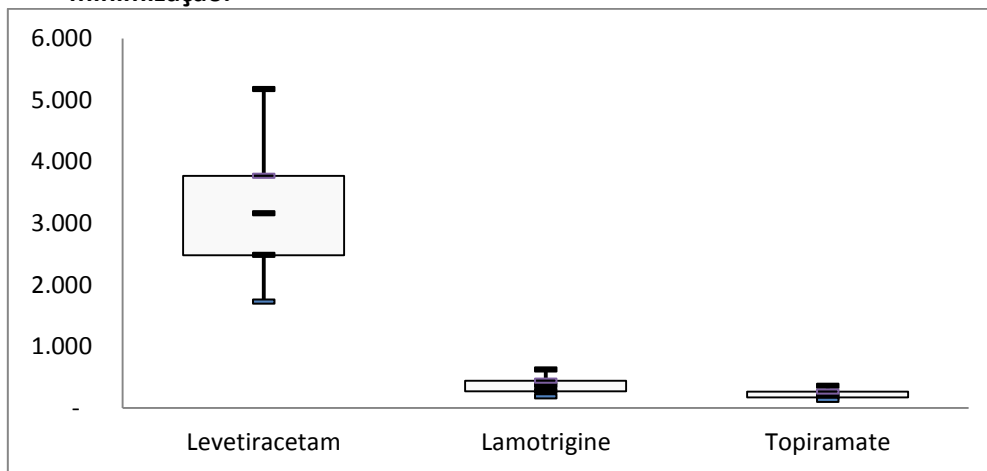
	Valor utilizado	Limite inferior	Limite superior	Desvio padrão	Tipo de distribuição
Dose diária - Keppra (mg)	2000	1000	3000	510	Gama
Dose diária - Lamotrigina (mg)	400	25	500	121	Gama
Dose diária - Topiramato (mg)	250	25	250	57	Gama
Preço - Keppra - 250 mg	1,08	-	-	0,015	Gama
Preço - Lamotrigina - 25 mg	0,06	R\$ 0,04	R\$ 0,09	0,014	Gama
Preço - Topiramato - 25 mg	0,06	R\$ 0,04	R\$ 0,09	0,011	Gama

Fonte: Demandante.

O demandante afirma que os custos de tratamento com levetiracetam e topiramato são muito similares e que o custo de tratamento com lamotrigina, na grande maioria dos casos, é superior a eles. Porém a figura 2 apontada para ilustrar esta afirmação, não demonstra esses dados.



Figura 2 - Gráfico de caixa do resultado da análise de sensibilidade do estudo de custo-minimização.



Resultados em reais, custo por paciente. Os traços representam de baixo para cima: limite inferior IC 90%; primeiro quartil; valor obtido na análise determinística; terceiro quartil; limite superior IC 90%.

Fonte: Demandante.

A SE da CONITEC apresenta a seguir um quadro onde é apresentado o custo dos tratamentos para Epilepsia, disponíveis no SUS, praticados pelo Ministério da Saúde. Os dados foram fornecidos pelo Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF/SCTIE/MS).



Quadro 1 – Custo dos tratamentos disponíveis no SUS (Fonte: Departamento de Assistência Farmacêutica -DAF/SCTIE/MS).

Medicamento	Preço Unitário (R\$)*	Gasto mensal mínimo/pcte (R\$)**	Gasto mensal máximo/pcte (R\$)**
FENOBARBITAL 100 MG COMPRIMIDO	R\$ 0,25	R\$ 7,50	R\$ 22,50
FENOBARBITAL 40 MG/ML SOLUÇÃO ORAL 20 ML	R\$ 2,49	R\$ 4,98	R\$ 29,88
PRIMIDONA 100 MGCOMPRIMIDO	R\$ 0,24	R\$ 7,20	R\$ 50,40
PRIMIDONA 250 MG (COMPRIMIDO)	R\$ 0,59	R\$ 17,70	R\$ 53,10
ÁCIDO VALPRÓICO (VALPROATO DE SÓDIO) 250 MG CÁPSULA	R\$ 0,51	R\$ 15,30	R\$ 183,60
ÁCIDO VALPRÓICO (VALPROATO DE SÓDIO) 50 MG/ML XAROPE 100 ML	R\$ 2,74	R\$ 5,48	R\$ 49,32
ÁCIDO VALPRÓICO (VALPROATO DE SÓDIO) 500 MG COMPRIMIDO	R\$ 1,82	R\$ 54,60	R\$ 327,60
CARBAMAZEPINA 20 MG/ML SUSPENSÃO ORAL 100 ML	R\$ 5,84	R\$ 40,88	R\$ 157,68
CARBAMAZEPINA 20 MG/ML SUSPENSÃO ORAL 120 ML	R\$ 5,69	R\$ 45,52	R\$ 130,87
CARBAMAZEPINA 200 MG COMPRIMIDO	R\$ 0,28	R\$ 8,40	R\$ 75,60
CARBAMAZEPINA 400 MG COMPRIMIDO	R\$ 0,50	R\$ 15,00	R\$ 60,00
FENITOÍNA SÓDICA 100 MG (COMPRIMIDO)	R\$ 0,31	R\$ 9,30	R\$ 46,50
TOPIRAMATO 25 MG COMPRIMIDO	R\$ 0,20	R\$ 6,00	R\$ 72,00
TOPIRAMATO 50 MG COMPRIMIDO	R\$ 0,17	R\$ 5,10	R\$ 30,60
TOPIRAMATO 100 MG COMPRIMIDO	R\$ 0,40	R\$ 12,00	R\$ 36,00
LAMOTRIGINA 25 MG COMPRIMIDO	R\$ 0,20	R\$ 6,00	R\$ 120,00
LAMOTRIGINA 50 MG COMPRIMIDO	R\$ 0,39	R\$ 11,70	R\$ 117,00
LAMOTRIGINA 100 MG COMPRIMIDO	R\$ 0,38	R\$ 11,40	R\$ 57,00

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

** Posologia baseada no PCDT da Epilepsia (Portaria SAS/MS nº 1.319/2013). Considerou-se a dose mínima e a máxima para adultos, a saber, topiramato: 25 -300 mg/dia; lamotrigina: 25-500 mg/dia; fenobarbital: 50-300 mg/dia; primidona: 100-750 mg/dia; ácido valpróico: 250-3.000 mg/dia; carbamazepina: 200-1.800 mg/dia; fenitoína: 100 – 500 mg/dia.



Limitações da análise:

- O demandante optou pela análise de custo-minimização seguindo a premissa de que o levetiracetam não possui superioridade clínica sobre os medicamentos oferecidos pelo SUS. Porém o medicamento em questão possui um custo de tratamento muito maior do que os tratamentos disponíveis no sistema público.
- Foram selecionados apenas os comparadores que estão no CEAF - Grupo 2, topiramato e lamotrigina.
- O demandante usou como base o preço médio por mg dos medicamentos disponibilizados no SUS. A dose média considerada foi obtida através do estudo de Chung e colaboradores (2007)²⁸. Poderiam ser realizados dois cenários, um com dose mínima e outro com dose máxima, considerando o preço de cada apresentação dos medicamentos.
- A determinação da taxa de retenção, desfecho relatado na busca por evidências e considerado pelo demandante um importante indicador clínico, não foi utilizada como desfecho no modelo econômico. Afirmam que a taxa de retenção pode ser influenciada por dimensões não mensuráveis, como a percepção do paciente sobre um tratamento, por exemplo, o medo de que a troca de tratamento gere mais eventos adversos ou uma piora na qualidade de vida, entre outros fatores²⁸. Apenas a ausência de crises foi utilizada como desfecho no modelo.
- Os dados apresentados não demonstram um quadro favorável para a incorporação do levetiracetam no SUS.

4.3. Análise de Impacto Orçamentário

Foi apresentada uma análise do impacto da incorporação do levetiracetam para o tratamento de pacientes com epilepsia focal com falha prévia à carbamazepina, no Sistema Único de Saúde. **Toda a análise a seguir foi realizada pelo demandante da solicitação.**

Os preços propostos foram:

- Levetiracetam 250 mg – 30 comprimidos revestidos: R\$ 23,79
- Levetiracetam 250 mg – 60 comprimidos revestidos: R\$ 47,58
- Levetiracetam 750 mg – 30 comprimidos revestidos: R\$ 123,40
- Levetiracetam 750 mg – 60 comprimidos revestidos: R\$ 246,79



Os custos considerados no modelo de impacto orçamentário para o uso de levetiracetam, são os mesmos apresentados na avaliação econômica.

Foi calculado o consumo anual por paciente para cada antiepiléptico. Devido a alta amplitude de doses possíveis para cada droga, foram usadas as doses médias por pacientes que apresentaram resposta, descritas por Chung e colaboradores²⁸: 2.000 mg/dia para o levetiracetam; 400 mg/dia para a lamotrigina; 250 mg/dia para o topiramato.

No estudo de Chung e colaboradores²⁸ as doses utilizadas foram descritas para a utilização dessas drogas como terapia adjuvante. Porém os autores afirmam que não existem diferenças entre doses de monoterapia e de terapia adjuvante. Por este motivo foram utilizadas nesta análise pelo demandante. Afirmam que as doses utilizadas são coerentes com as doses terapêuticas alvo, descritas em ensaios clínicos de monoterapia.

O horizonte de temporal assumido é de cinco anos, assumindo que 2017 é o primeiro ano de incorporação.

Dinâmica da população utilizada no modelo

Partiu-se de uma população inicial de 37.733 pessoas em 2015, recebendo monoterapia com lamotrigina ou topiramato e registrados nos CIDs G40.0; G40.1 e G40.2. O ano de 2015 foi utilizado por apresentar os dados completos disponíveis no DATASUS.

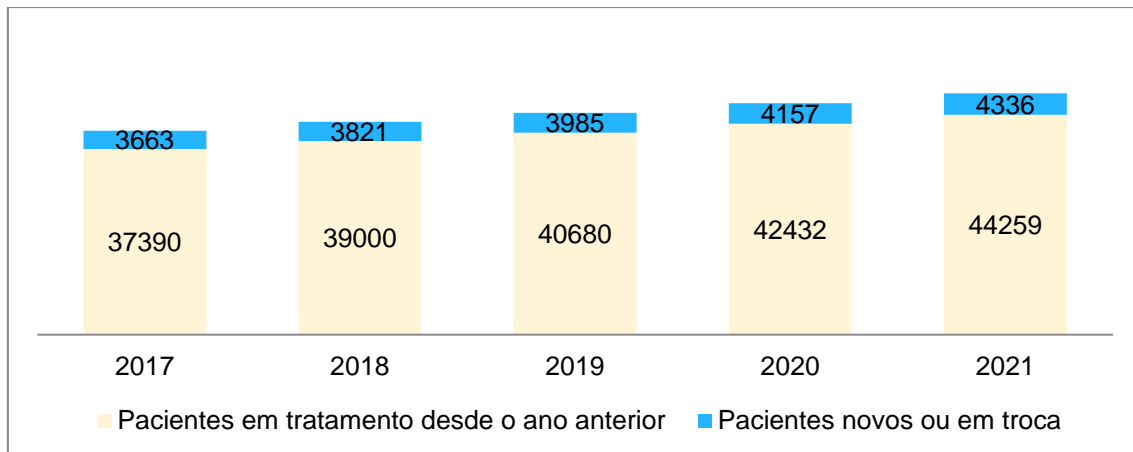
Foram prospectados no banco de dados do DATASUS dados sobre o tamanho da população de pacientes com epilepsias focais tratados com lamotrigina ou topiramato para os anos de 2011, 2012, 2013, 2014 e 2015. A flutuação média da população ano a ano averiguada foi de 4,3%. O demandante assumiu que esta taxa de crescimento populacional é coerente com o esperado considerando que ela é composta tanto pelo número de pacientes que entra no grupo tratamento quanto o número de pacientes que falha no tratamento com estes DAEs e parte para tratamento em terceira linha.

Descrevem que, ainda que segundo o PCDT a terapia de escolha após a falha com a segunda monoterapia seja a politerapia e assumiram uma taxa de troca de tratamentos de 5%. Justificam que a intenção seria refletir não só a prática clínica, que não seria idêntica ao PCDT no mundo real, como também a troca de tratamento realizada por um paciente que não apresentou falha no tratamento com um DAE, mas deseja migrar para outro. Esta fonte de incerteza foi tratada pelo demandante na análise de sensibilidade.



O número total de pacientes no modelo chega a 48.595 em 2021. A variação, ano a ano, foi demonstrada na **Erro! Fonte de referência não encontrada.3**.

Figura 3 - Número de pacientes, ano a ano.



Fonte: Demandante.

Market share

O fabricante aponta o levetiracetam como uma droga nova que apresenta menos interações medicamentosas e ausência de teratogenicidade, para o tratamento da epilepsia que apresenta taxas consideráveis de falha ao tratamento. Por este motivo consideraram que ocorreria um ganho de market share agressivo em comparação aos seus concorrentes. Foi estimado que, em 2022, o levetiracetam teria 40% de market share sobre os pacientes novos ou em troca de medicamento. Assumiram que o produto tomaria participação de forma igualitária de seus concorrentes, ou seja, 20 pontos percentuais de cada. Adotaram uma curva de adoção com base no exemplo de outros novos entrantes no mercado (Tabela 4).

O demandante considerou que 40% não seria o market share total do levetiracetam no quinto ano, mas seria seu market share sobre novos pacientes ou em troca. Dessa forma o levetiracetam teria 40% dos novos tratamentos somados aos pacientes que iniciaram o tratamento com esta droga nos anos anteriores e que ainda não teriam trocado de antiepilético.



Tabela 4 - Projeção de market share para novos pacientes ou pacientes em troca

	2017	2018	2019	2020	2021
Levetiracetam	4%	12%	20%	32%	40%
Lamotrigina	50%	46%	42%	36%	32%
Topiramato	46%	42%	38%	32%	28%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

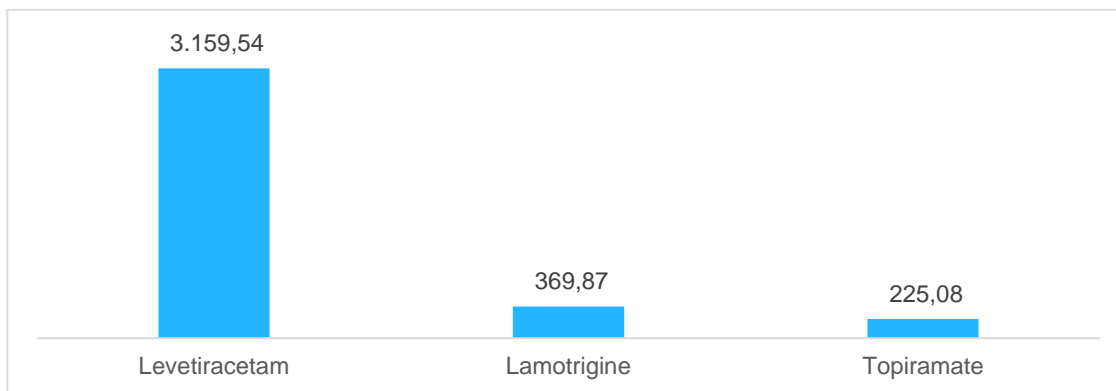
Fonte: Demandante.

Resultados

Tendo em vista o consumo anual e o preço de aquisição, calcularam o custo de tratamento anual por paciente para cada uma das intervenções, como mostra a

Uma análise de sensibilidade probabilística para a compreensão do efeito das incertezas inerentes às variáveis utilizadas para o cálculo de custo dos tratamentos (Figura 2 e tabela 3) foi apresentada.

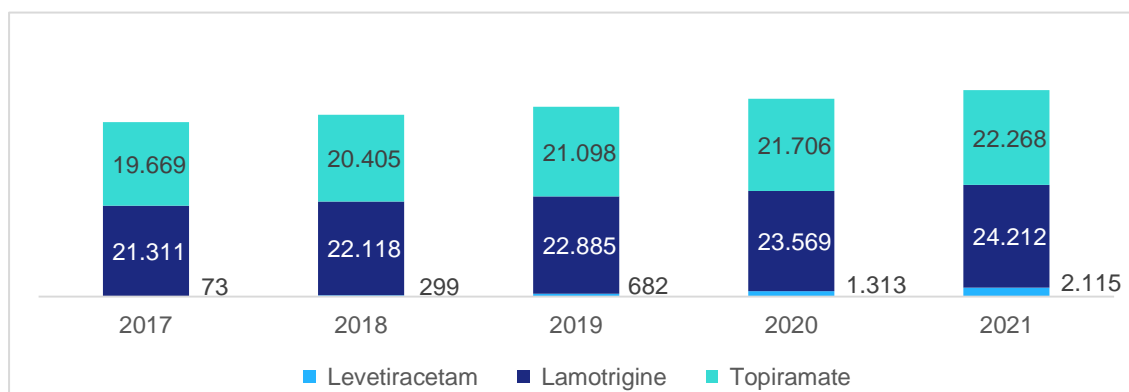
Figura 1 - Custo anual por paciente por intervenção (R\$)



apresentada na avaliação econômica.

O demandante calculou que a incorporação do levetiracetam geraria aumento de custos com agentes antiepiléticos no valor de R\$ 12,8 milhões de reais ao SUS entre 2017 e 2021, chegando a um aumento de R\$ 6.052.936,07 no último ano (Figura 5).

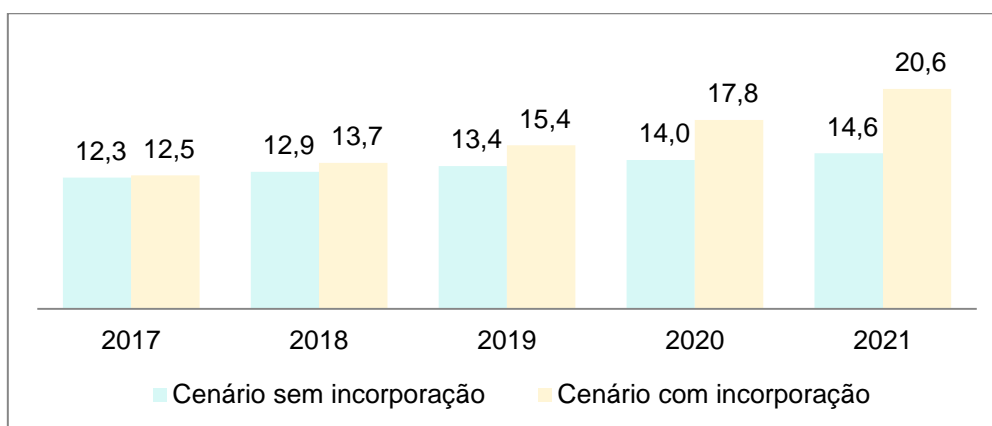
Figura 4 – Número de pacientes por intervenção, ano a ano.





Fonte: Demandante.

Figura 5 – Impacto orçamentário



Fonte: Demandante. Valores apresentados em milhões de reais

Na análise de sensibilidade univariada realizada, o demandante observou que a variável Market share do levetiracetam geraria aumento dos gastos caso os valores praticados fossem os considerados entre os limites inferior e superior (Figura 6). Porém considera que sendo um novo medicamento no mercado, provavelmente o produto não alcançaria um share tão alto quanto o limite máximo simulado. As variáveis consideradas e os limites estudados pelo demandante foram apresentados na tabela 5.

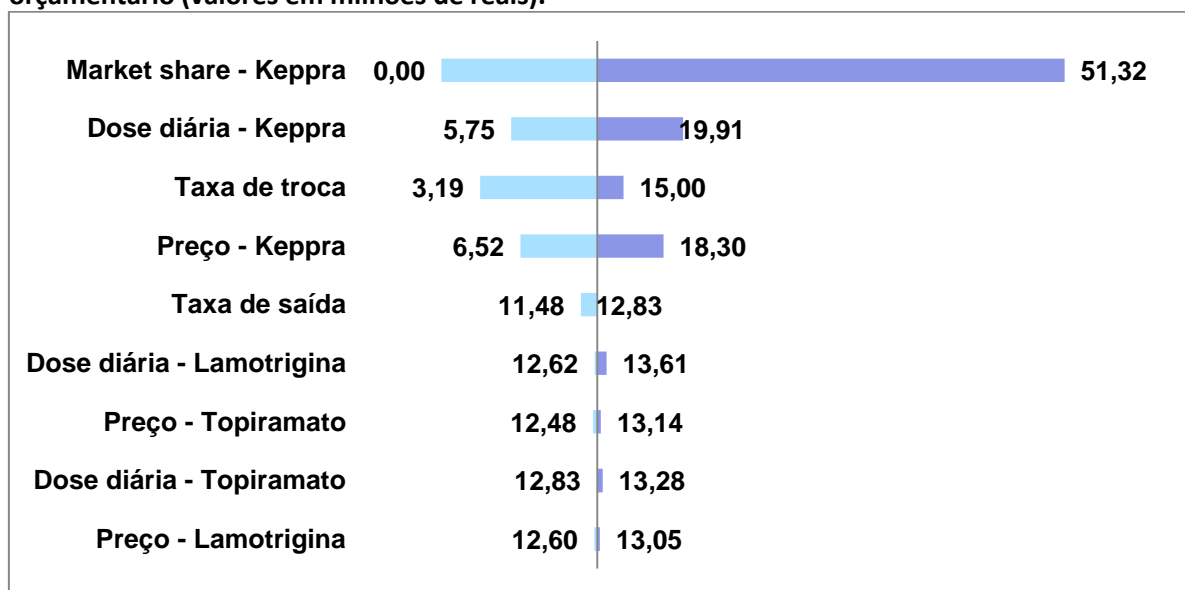


Tabela 5 - Variáveis levadas em conta na análise de sensibilidade univariada.

	Limite inferior	Limite superior
Dose diária - Keppra (mg)	1000	3000
Dose diária - Lamotrigina (mg)	25	500
Dose diária - Topiramato (mg)	25	250
Market share - Keppra	0%	80%
Preço - Keppra - 250 mg por uf	R\$ 0,60	R\$ 1,50
Preço - Lamotrigina - 25 mg uf	R\$ 0,04	R\$ 0,09
Preço - Topiramato - 25 mg uf	R\$ 0,04	R\$ 0,09
Taxa de entrada de pacientes	0%	6%
Taxa de troca	0%	20%

Fonte: Demandante.

Figura 6 – Diagrama de tornado da análise de sensibilidade do estudo de impacto orçamentário (valores em milhões de reais).



Fonte: Demandante.

Limitações do estudo:

- O demandante determinou que apenas os pacientes novos ou os pacientes que trocam de tratamento seriam elegíveis para o tratamento com levetiracetam. O demandante assumiu



que 5% dos pacientes fariam a troca de medicamento mesmo sem falha, para “refletir a prática clínica”.

- A análise de impacto orçamentário apresentado pelo demandante mostrou que o medicamento exigiria o aporte de recurso acima do valor gasto pelo SUS com os tratamentos já disponíveis. No que diz respeito a efetividade, não houve evidência científica para monoterapia, indicando que o medicamento não apresenta superioridade quando comparado aos medicamentos já incorporados e disponíveis no SUS.
- O Market share considerado chega a 40% dos pacientes novos ou em troca, no final do quinto ano, o que representa menos de 4% do total de pacientes. Outros cenários poderiam ser realizados considerando uma parcela maior de pacientes. A análise de sensibilidade chega a no máximo 80% dos pacientes novos, e representa menos de 8% do total de pacientes no quinto ano.
- A análise apresentada esta sub estimada, visto que o impacto orçamentário seria bem maior caso mais pacientes fossem considerados, devido o custo do medicamento ser mais de 10 vezes maior que uma das opções disponíveis no SUS.

5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

O *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) possui um guideline de diagnóstico e manejo da epilepsia (NICE guideline CG137)¹⁸ de 2012. O tratamento farmacológico para crises focais é dividido pelas diferentes formas de tratamento. Para o tratamento em primeira linha de crianças, jovens e adultos recém diagnosticados, o levetiracetam não foi custo-efetivo. O mesmo é oferecido no caso de intolerância ou inelegebilidade à carbamazepina e lamotrigina, entre as opções de oxcarbazepina e valproato de sódio, condicionado à redução de pelo menos 50% do valor registrado em 2011 pelo *National Health Service Drug Tariff for England and Wales*. Caso ocorra resistência à primeira DAE utilizada, levetiracetam é oferecido como uma das cinco opções de DAE mencionadas. Para o tratamento adjuvante em crianças, jovens e adultos resistentes ou intolerantes ao medicamento utilizado em primeira linha, o levetiracetam é oferecido como uma das opções disponíveis.

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



documento concluiu que o número de estudos que comparam diretamente o levetiracetam a outras DAE são limitados e que não foi possível definir uma estratégia de prescrição pois as evidências disponíveis são insuficientes. O documento ressalta sua similaridade à carbamazepina e a lamotrigina demonstrada em dois ECR avaliados (https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/april-2011/K0339_Leveliracetam_Treatment_for_Epilepsy_final.pdf). Também de abril de 2011, outro documento apresenta as principais recomendações para o tratamento farmacológico da epilepsia. O levetiracetam é citado entre os antiepiléticos mais recentes, como a gabapentina, a lamotrigina, o topiramato, a tiagabina, a zonizamida e a oxcarbazepina, recomendados como adjuvantes no tratamento de indivíduos que não responderam adequadamente ao tratamento com as primeiras DAE (fenitoína, carbamazepina, valproato de sódio, fenobarbital, clonazepam e clobazam). Para monoterapia é indicado o uso da lamotrigina e do topiramato para os indivíduos que apresentaram reações adversas, efeitos colaterais e interações medicamentosas com a utilização das primeiras DAE. (https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/april-2011/K0338_Guidelines_for_Treatment_of_Epilepsy_final.pdf)

O *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), do governo australiano, aponta como critério clínico, para o tratamento de crises parciais de epilepsia com levetiracetam, falha às outras drogas antiepiléticas (<http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=levetiracetam>).

A agência escocesa *Scottish Medicines Consortim* (SMC) avaliou a incorporação do levetiracetam em 2008, sendo na ocasião aceito para uso restrito no sistema de saúde da Escócia como monoterapia no tratamento de crises convulsivas parciais com ou sem generalização secundária em pacientes com 16 anos de idade com epilepsia recém diagnosticada. Relatam que o levetiracetam demonstrou não inferioridade aos primeiros antiepiléticos utilizados para crises parciais, sendo mais caro que os medicamentos tradicionais. Portanto seu uso é restrito a pacientes inelegíveis ou não responsivos aos tratamentos tradicionalmente utilizados em primeira linha (https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/397_07_levetiracetam_tablets_and_levetiracetam_oral_solution_Keppra_/levetiracetam_250_500_750_and_1000mg_tablets_and_levetiracetam_oral_solution_100mg_ml_Keppra_). O SMC está avaliando sua resubmissão em monoterapia. Como terapia adjuvante, foi aceito para o tratamento das crises parciais com ou sem generalização secundária em crianças de 4 anos com epilepsia (https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/394_07_levetiracetam_tablets_a



[nd levetiracetam oral solution Keppra /levetiracetam 250 500 750 and 1000mg tablets and levetiracetam oral solution 100mg ml Keppra \).](#)

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há evidência de superioridade de eficácia do levetiracetam em relação aos medicamentos já preconizados pelo PCDT e disponíveis no SUS, para o tratamento da epilepsia em monoterapia. O grupo de especialistas encarregado da atualização, em andamento, do PCDT de Epilepsia (Portaria SAS/MS no 1.319, de 25 de novembro de 2013), não solicitará inclusão do levetiracetam para tratamento em monoterapia, pois a evidência nesta indicação foi considerada muito baixa, proveniente de ensaios clínicos pequenos, abertos e com deficiências metodológicas.

Para a avaliação econômica foi realizada uma análise de custo-minimização, considerada inadequada devido o custo do tratamento com o levetiracetam ser maior que o custo do tratamento com os medicamentos já disponíveis no SUS.

O impacto orçamentário apresentado pelo demandante, além de elevado, apresenta fragilidades em relação ao número de pacientes considerados.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, os membros da CONITEC, em sua 50ª reunião ordinária consideraram que não há evidência para pacientes com epilepsia focal com falha no tratamento com carbamazepina, população definida pelo proponente da solicitação. O medicamento não apresenta superioridade aos medicamentos já disponíveis no SUS, o que não justifica o custo do tratamento com o levetiracetam ser maior que o custo do tratamento com os demais medicamentos. A matéria foi disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do levetiracetam em monoterapia para epilepsia focal em pacientes com falha no tratamento com carbamazepina.

8. CONSULTA PÚBLICA:

A consulta pública nº 41/2016 foi realizada nos dias 05 a 26/12/2016. Durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 248, que tratou da demanda sobre “Levetiracetam em monoterapia para epilepsia focal em pacientes com falha no tratamento com



carbamazepina”, foram recebidas 6 contribuições técnico-científicas e 12 contribuições sobre experiências ou opiniões de pacientes, cuidadores ou profissionais de saúde. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

8.1. Contribuições técnico científicas

As características dos participantes que enviaram contribuições se encontram na figura 7.

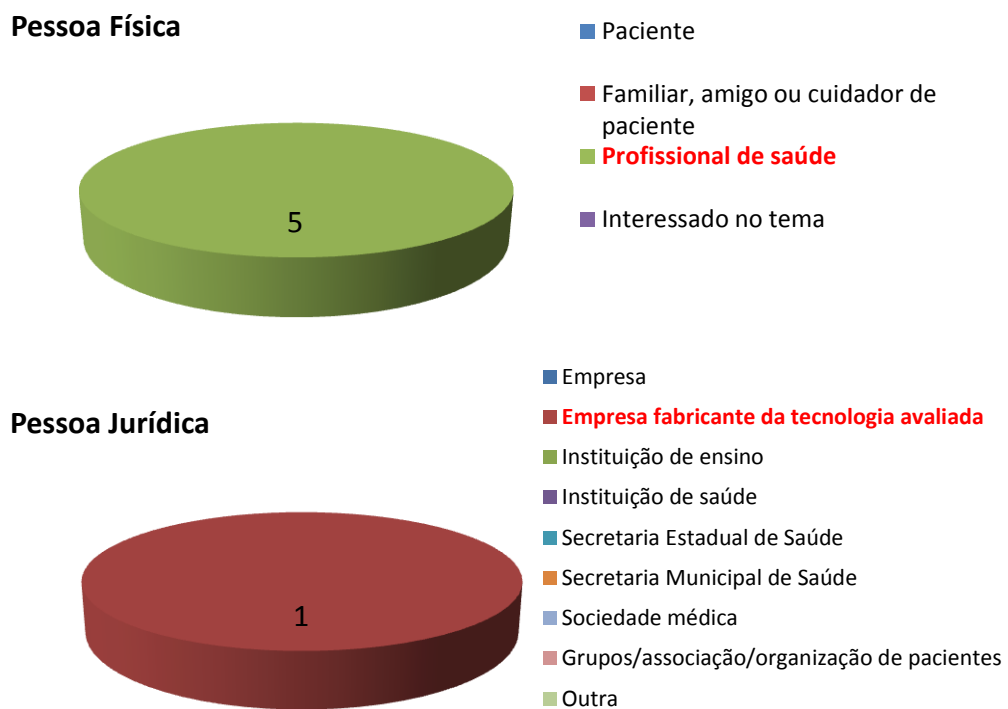


Figura 7 – Contribuições técnico-científicas da consulta pública.

Cinco contribuições enviadas foram de profissionais de saúde e 1 contribuição foi realizada pela empresa fabricante da tecnologia avaliada. Todas as contribuições recebidas discordavam totalmente ou parcialmente da recomendação preliminar da CONITEC, sendo que



uma delas foi equivocada, pois tratava-se de outra tecnologia em consulta pública. Uma contribuição foi favorável à recomendação preliminar.

8.2. Experiências e opiniões

As características dos participantes que enviaram contribuições se encontram na figura 8.

Pessoa Física

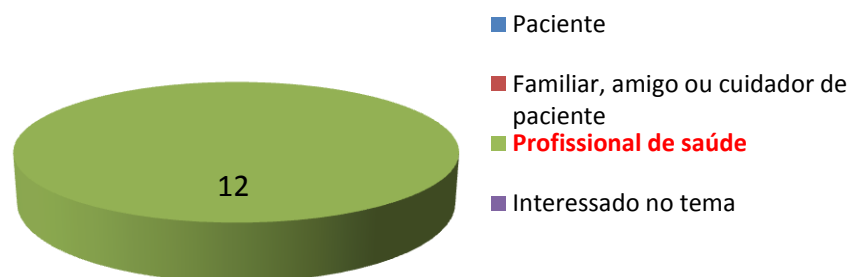


Figura 8 – Contribuições de experiências e opiniões da consulta pública.

Foram realizadas 12 contribuições, todas por profissionais de saúde. Apenas uma contribuição concordou totalmente com a recomendação preliminar da CONITEC. O restante discordou parcialmente ou totalmente da mesma. A maioria dos contribuintes relataram ter experiência com a tecnologia avaliada e com os outros medicamentos do PCDT.

Todas as contribuições recebidas discordavam totalmente ou parcialmente da recomendação preliminar da CONITEC, sendo que uma delas foi equivocada, pois tratava-se de outra tecnologia em consulta pública. Uma contribuição foi favorável à recomendação preliminar.

As contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC. As sugestões relacionadas a cada tema foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, comentadas conforme quadro a seguir.

QUADRO 2: Contribuições obtidas durante a consulta pública

Tema	Contribuições	Avaliação da Sugestão feita pela CONITEC
Contribuições técnico-científicas		



Segurança da tecnologia	<p>A maioria das contribuições relataram sobre o melhor perfil de segurança, menor incidência de eventos adversos e interações medicamentosas apresentados no tratamento com o levetiracetam em comparação à carbamazepina.</p>	<p>A carbamazepina não foi um comparador na construção do PICO. O demandante se deteve em pacientes falhados à carbamazepina.</p>
Eficácia e segurança da tecnologia	<p>Foram descritos as limitações das drogas antiepiléticas disponíveis como, falha terapêutica, questões relacionadas à tolerância e interação medicamentosa, para pacientes oncológicos, transplantados, com HIV, que apresentam rash, em utilização de anticoagulantes, com hepatite em tratamento com novas drogas.</p> <p>Uma contribuição relata o acometimento de pessoas com diferentes perfis pela epilepsia e a necessidade de uma terapia individualizada.</p>	<p>A solicitação em análise não contempla os nichos populacionais específicos ou casos particulares descritos.</p> <p>Não foram adicionadas evidências para a análise a que se destina esse relatório.</p> <p>A disponibilidade de medicamentos de diferentes mecanismos de ação para a escolha do médico, permite a adequação do tratamento individual.</p> <p>O médico possui autonomia para prescrever o medicamento que julgar mais apropriado para o seu paciente, porém a conduta deve ser pautada em evidências. O conhecimento do sistema de saúde torna possível que o profissional informe ao paciente as opções para o seu tratamento disponíveis no SUS.</p>
Custos da tecnologia	<p>As situações descritas vão além de custos imediatos, trazendo custos indiretos, altos e de difícil mensuração.</p> <p>Custos como exames, necessários quando outras drogas antiepiléticas são utilizadas, deveriam ser incluídos.</p> <p>O alto custo e o impacto orçamentário compensariam pois o perfil de segurança é muito superior ao da carbamazepina.</p>	<p>Os custos citados não foram computados pelo demandante da solicitação. Cabe lembrar que deve ser considerada a perspectiva do SUS.</p> <p>Qualquer pessoa ou instituição pode solicitar uma nova análise pela CONITEC, desde que preencha os requisitos documentais exigidos legalmente.</p>



Ausência de evidências	<p>A empresa fabricante da tecnologia sugeriu uma retificação da pergunta de pesquisa substituindo a população alvo por pacientes com epilepsia focal com falha a tratamento prévio com agentes antiepiléticos.</p> <p>O estudo de Ben-Menachem e colaboradores (2000)²¹ deveria ser considerado pois ocorreu um período de transição com levetiracetam como terapia adjuvante e posteriormente o medicamento foi avaliado em monoterapia.</p>	<p>A alteração da população implica em uma nova submissão.</p> <p>Alguns estudos levantados citam a carbamezipina entre as DAE utilizadas porém os pacientes tratados e os resultados não são discriminados.</p> <p>O estudo citado não responde ao PICO determinado. Apenas os pacientes que obtiveram resposta ao tratamento adjuvante com o levetiracetam passaram posteriormente por um período de monoterapia, cujos resultados não são discriminados.</p>
Eficácia da tecnologia	<p>A empresa fabricante da tecnologia considera que o <i>“levetiracetam possui características farmacocinéticas e farmacodinâmicas próximas do ideal: o mecanismo de ação por uma via única representa um fato interessante, uma vez que diminui o risco de interações medicamentosas com outras drogas de ação no sistema nervoso central. O levetiracetam e análogos relacionados mostram uma ordem de grandeza de afinidade para a ligação com proteína 2A da vesícula sináptica, que se correlaciona com a potência da sua proteção anticonvulsivante, no modelo audiogênico de epilepsia em camundongo.”</i></p>	<p>Não foram encontrados estudos que respondam ao PICO elaborado para essa avaliação.</p> <p>Não há evidência de superioridade de eficácia do levetiracetam em relação aos medicamentos já preconizados pelo PCDT e disponíveis no SUS, para o tratamento da epilepsia em monoterapia.</p>
Impacto orçamentário	<p>A empresa fabricante da tecnologia realizou contribuições em relação às críticas ao impacto orçamentário:</p> <p>População subestimada - motivos levantados foram subnotificação ou má seleção da população alvo.</p> <p>Realizou análise de sensibilidade bivariada, considerando os parâmetros que podem causar dúvidas acerca da fidedignidade da análise. Demonstrou novo <i>market share</i> variando de 20% a 100%, considerando uma população de 37.733 (caso base) a 100.000 pessoas.</p>	<p>Mesmo com as alterações realizadas, o impacto orçamentário apresentado continua elevado devido ao alto custo do tratamento com o levetiracetam.</p>
Contribuições de Experiência e Opinião		



<p>Pontos favoráveis à utilização do levetiracetam</p>	<ul style="list-style-type: none">• Para pacientes refratários ou intolerantes (à todas) as opções do PCDT• Gestantes – melhor perfil de segurança• Bom controle das crises - na maioria dos casos• Boa resposta clínica• Menos efeitos colaterais em relação à carbamazepina• Não há uma escolha de excelência para os casos refratários a carbamazepina• Baixa interação medicamentosa – opção para portadores de outras patologias• Possui diluição adequada para administração em solução em crianças• Baixa hepatotoxicidade	<p>Não foram encontrados estudos que respondam ao PICO elaborado para essa avaliação.</p> <p>Não há evidência de superioridade de eficácia do levetiracetam em relação aos medicamentos já preconizados pelo PCDT e disponíveis no SUS, para o tratamento da epilepsia em monoterapia.</p> <p>A carbamazepina não foi um comparador na construção do PICO. O demandante se deteve em pacientes falhados à carbamazepina.</p> <p>Atualmente fazem parte da lista do SUS os seguintes medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Fenobarbital• Primidona• Fenitoína• Topiramato• Lamotrigina• Carbamazepina• Valproato de sódio
<p>Efeitos negativos da utilização do levetiracetam</p>	<ul style="list-style-type: none">• Distúrbios psiquiátricos;• Existem casos que as crises não foram controladas• Irritabilidade• Insônia, agressividade e perda de apetite (baixa incidência)• Perda de peso• Não indicado para crianças com deficiências cognitivas.	

Todos os arquivos anexados às contribuições foram avaliados mas nenhum dos estudos ou revisões estavam de acordo com PICO estabelecido.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

As contribuições não trouxeram novas informações que pudessem modificar a recomendação inicial da CONITEC. Assim, os membros da CONITEC presentes na 4ª reunião extraordinária do plenário do dia 12/01/2017 deliberaram, por unanimidade, não recomendar



o levetiracetam em monoterapia para epilepsia focal em pacientes com falha no tratamento com carbamazepina.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 230/2017.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 9, DE 21 DE FEVEREIRO DE 2017

Torna pública a decisão de não incorporar o levetiracetam em monoterapia para epilepsia focal em pacientes com falha no tratamento com carbamazepina, 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 não incorporado o levetiracetam em monoterapia para epilepsia focal em pacientes com falha no tratamento com carbamazepina, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º 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. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

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



MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Publicada no DOU nº 38, do dia 22 de fevereiro de 2017, página 50, seção 1.

11. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Epilepsia, portaria SAS/MS no 1.319, de 25 de novembro de 2013. p. 233-263.
2. Engel, J. Jr. PT. Epilepsy: a comprehensive textbook, 2008. p. 1-13.
3. Fisher, R. S.; Boas, W. v.; Blume, W.; Elger, C.; Genton, P.; Lee, P. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
4. Banerjee, P. N.; WA, H. Epilepsy: a comprehensive textbook 2008. 45-56 p.
5. Kwan, P.; Brodie, M. J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 000;342(5):314-9.
6. Kwan, P.; Sander, J. W. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(10):1376-81.
7. Marino, R. Jr.; Cukiert, A. E. P. [Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study]. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1986:243-54.
8. Fernandes, J. G.; Schmidt, M. I.; Monte, T. L.; Tozzi, S.; JW, S. Prevalence of epilepsy. The Porto Alegre Study Epilepsia [Internet]. 1992.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
10. Elger, C. E.; Schmidt, D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav*. 2008;12(4):501-39.
11. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.



12. EUCARE. European White Paper on Epilepsy - call for action. 2001
13. Galletti, F.; Sturniolo, M. G. Counseling children and parents about epilepsy. *Patient Educ Couns*, v. 55, n. 3, p. 422-5, Dec 2004.
14. Aldenkamp, A. P.; De Krom, M.; Reijls, R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*, v. 44 Suppl 4, p. 21-9, 2003.
15. Shackleton, D. P. et al. Living with epilepsy: long-term prognosis and psychosocial outcomes. *Neurology*, v. 61, n. 1, p. 64-70, Jul 8 2003.
16. Beghi, E.; Cornaggia, C. Epilepsy and everyday life risks. A case-referent study: rationale, study design, and preliminary results. Risk in Epilepsy Study Group. *Neuroepidemiology*, v. 16, n. 4, p. 207-16, 1997.
17. Kwan, P.; Brodie, M. J. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs*, v. 66, n. 14, p. 1817-29, 2006.
18. NICE. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guidelines 137, 2012. Disponível em: < <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137> >.
19. French, J. A. Faught, E. Rational polytherapy. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 8:63-8.
20. Bula do medicamento Depakene. Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Disponível em: http://prod3.dam.abbott.com/pt-br/documents/pdfs/nossas-bulas/D/BU09_Depakene_Bula_Profissional_Com_FINAL.pdf
21. Ben-Menachem, E.; Falter, U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia*, v. 41, n. 10, p. 1276-83, Oct 2000.
22. Abou-Khalil, B.; Schaich, L. Long-term efficacy of levetiracetam for partial seizures. *Seizure*, v. 14, n. 8, p. 577-85, Dec 2005.
23. Rosenow, F.; Schade-Brittinger, C.; Burchardi, N.; Bauer, S.; Klein, K. M.; Weber, Y. et al. The LaLiMo Trial: lamotrigine compared with levetiracetam in the initial 26 weeks of monotherapy for focal and generalised epilepsy--an open-label, prospective, randomised controlled multicenter study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 83, n. 11, p. 1093-8, Nov 2012.
24. Zhu, F. Sen-Yang Lang, Xiang-Qing Wang, Xiao-Bing Shi, Yun-Feng Ma, Xu Zhang, Ya-Nan Chen, Jia-Tang Zhang. Long-term Effectiveness of Antiepileptic Drug Monotherapy in Partial Epileptic Patients: A 7-year Study in an Epilepsy Center in China. *Chin Med J (Engl)*, v. 128, n. 22, p. 3015-22, Nov 20 2015.
25. Werhahn, K. J.; Trinka, E.; Dobesberger, J.; Unterberger, I.; Baum, P.; Deckert-Schmitz, M. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia*, v. 56, n. 3, p. 450-9, Mar 2015.
26. Gollwitzer, S.; Kostev, K.; Hagge, M.; Lang, J.; Graf, W.; Hamer, H. M. Nonadherence to antiepileptic drugs in Germany: A retrospective, population-based study. *Neurology* published online July 1, 2016.



27. European Medicines Agency. Bula do medicamento Kepra. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR - Product Information/human/000277/WC500041334.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000277/WC500041334.pdf)

28. Chung, S.; Wang, N.; Hank, N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure*, v. 16, n. 4, p. 296-304, Jun 2007.

12. ANEXOS

12.1. Anexo 1 – Características dos estudos incluídos pelo demandante e a justificativa de exclusão pela SE da CONITEC.

Ben-Menachem e Falter, 2000²¹	
Desenho	<p>Estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, realizado com 286 pacientes, sendo que 181 pacientes receberam levetiracetam, com grupos paralelos e que selecionou os pacientes com resposta ao tratamento .</p> <p>Foram incluídos homens e mulheres com idade entre 16 e 70 anos, sofrendo com crises focais por pelo menos um ano antes do início do estudo e que passaram por pelo menos duas crises focais complexas por 4 semanas durante o baseline mesmo com tratamento com um DAE (drogas antiepilépticas)</p> <p>Os pacientes que participaram do estudo passaram por um período chamado de baseline de 12 semanas onde continuaram o tratamento com o DAE que já estava em uso, seguido de um período duplo-cego de 18 semanas que incluiu 4 semanas de escalonamento de dose de levetiracetam ou placebo como tratamentos adjuvantes.</p>
Resultados	<p>19,9% dos pacientes tratados com levetiracetam e 9,5% (p=0,029) dos pacientes tratados com placebo foram capazes de abandonar o DAE com o qual eram tratados anteriormente em favor da monoterapia com levetiracetam.</p> <p>Ocorreu uma diminuição média de 74% na frequência semanal de convulsões em relação ao baseline.</p> <p>25% dos pacientes que completaram o período de monoterapia com levetiracetam permaneceram livres de convulsões.</p> <p>A incidência de eventos adversos (fraqueza, infecções e sonolência) durante o período de terapia adjuvante foi similar entre o grupo tratado com levetiracetam (55%) e com placebo (53%).</p> <p>Eventos adversos sérios registrados no grupo tratado com levetiracetam</p>



	<p>durante o estudo foram: 1 caso de exantema maculopapular, 4 casos de convulsão, 1 caso de suspeita de aborto espontâneo, 1 caso de gravidez inesperada e 1 caso de esofagite.</p> <p>O número de pacientes que descontinuou o tratamento por causa de eventos adversos não foi estatisticamente diferente entre os grupos.</p>
Motivos da exclusão	<p>Os pacientes faziam uso de uma DAE (drogas antiepiléticas), sendo que 74% utilizou carbamazepina. Os resultados não foram discriminados. Portanto não correspondem à população estabelecida na pergunta de pesquisa.</p> <p>O levetiracetam foi utilizado como terapia adjuvante;</p> <p>A pergunta de pesquisa restringiu a população a pacientes com falha ao tratamento com carbamazepina. Portanto o abandono de uma das DAE para posterior monoterapia com levetiracetam não foi considerado.</p>
Abou-Khalil e Schaich, 2005²²	
Desenho	<p>Estudo aberto, não comparativo de seguimento realizado em 36 centros. Foram selecionados 280 pacientes, diagnosticados com epilepsia focal refratária que já haviam participado de estudos anteriores com o uso de levetiracetam como terapia adjuvante. Apenas 11 pacientes (3,9%) receberam levetiracetam em monoterapia.</p> <p>A dose de levetiracetam foi individualizada no intervalo entre 1000-4000mg/dia e foi permitida a retirada do DAE utilizado de maneira concomitante, fazendo com que alguns pacientes fossem tratados com monoterapia com levetiracetam durante alguns períodos. Os participantes foram avaliados a cada 12 semanas e seguidos por até 4 anos.</p>
Resultados	<p>71,1% dos pacientes completaram o estudo.</p> <p>A frequência média de crises por semana se manteve estável durante o período do estudo.</p> <p>A probabilidade de um paciente ficar livre de crises diminuiu de 13,4% nas primeiras 12 semanas para 3,7% na semana 216.</p> <p>Os eventos adversos relacionados ao uso de levetiracetam mais comuns foram: tontura (6,8%), convulsão (5,7%) e sonolência (5,0%). Estes dados indicam que</p> <p>A eficácia e a segurança do levetiracetam foram mantidas durante o uso em longo prazo.</p>
Motivos da exclusão	<p>A maioria dos pacientes utilizou o levetiracetam como terapia adjuvante e alguns casos foram posteriormente tratados em monoterapia;</p> <p>Os pacientes já faziam uso de qualquer DAE (droga antiepilética) sendo que 47,1% utilizou carbamazepina. Os resultados não foram discriminados. Portanto não correspondem à população estabelecida na pergunta de pesquisa.</p> <p>Os pacientes incluídos já haviam participado de estudos anteriores com o uso de levetiracetam como terapia adjuvante.</p>
Rosenow et al. 2012²³	



Desenho	<p>Estudo multicêntrico, aberto, controlado, com grupos paralelos, conduzido com o objetivo de testar a superioridade do braço tratado com monoterapia de levetiracetam sobre o braço tratado com monoterapia de lamotrigina. Foram incluídos pacientes recém-diagnosticados com epilepsia focal, generalizada ou não classificada e também pacientes em tratamento com um DAE até a data de entrada no estudo. Estes pacientes tiveram suas doses diminuídas em um quarto nos 1º, 8º e 15º dias, até finalmente abandonarem este tratamento prévio no 22º dia.</p> <p>409 pacientes foram randomizados entre o braço tratado com levetiracetam (206) e o braço tratado com lamotrigina (203) e estratificados de acordo com idade (12-15 vs ≥ 16), tipo de epilepsia (focal vs generalizada vs não classificada) e centro.</p>
Resultados	<p>Os autores concluem que não há diferenças de eficácia ou tolerabilidade entre o tratamento com levetiracetam e o tratamento com lamotrigina na população ITT.</p> <p>Para todos os desfechos avaliados não ocorreram diferenças estatisticamente significante:</p> <p>Ausência de crises – Levetiracetam = 67,5%, Lamotrigina = 64,0%; $p=0,47$.</p> <p>Taxa de retenção - Levetiracetam = 63,1%, Lamotrigina = 71,4%; $p=0,07$.</p> <p>Segurança, pacientes que abandonaram o tratamento em consequência dos eventos adversos - Levetiracetam = 17/204, Lamotrigina = 718/201; $p=0,07$ (entretanto, eventos adversos como agressão e cansaço apresentaram maior incidência no braço tratado com levetiracetam).</p> <p>O mesmo ocorreu com o escore obtido nos questionários de qualidade de vida.</p>
Motivos da exclusão	<p>Os pacientes incluídos no estudo englobam recém diagnosticados e já em tratamento com uma DAE, não necessariamente com carbamazepina. As DAE utilizadas e os resultados não foram discriminados. Portanto não correspondem à população estabelecida na pergunta de pesquisa.</p>
Zhu et al., 2015²⁴	
Desenho	<p>Estudo retrospectivo, observacional de longo prazo realizado utilizando um banco de dados de registros do Centro de Epilepsia de um hospital chinês.</p> <p>Foram analisados pacientes com diagnóstico definido de epilepsia focal simples ou com generalização secundária, tratados em monoterapia com carbamazepina, ácido valpróico, topiramato, oxcarbamazepina, lamotrigina ou levetiracetam, recém diagnosticados ou que tenham apresentado falha a tratamento prévio em monoterapia, fazendo uso de uma DAE sem apresentar contraindicações à mesma. Os pacientes tinham pelo menos 13 anos de idade.</p> <p>103 pacientes foram tratados com levetiracetam, 52 com topiramato e 115 com lamotrigina.</p>
Resultados	<p>Não foram detectadas diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos considerados na avaliação do demandante em relação aos desfechos de eficácia como redução de crises, taxa de pacientes que responderam ao tratamento e taxa de remissão para 12 meses consecutivos.</p>



	<p>Para desfechos como tempo até a primeira crise, o tratamento com lamotrigina foi o menos efetivo quando comparado com todos os outros medicamentos e estatisticamente significativo ($p < 0,05$) em relação à carbamazepina, ao valproato e ao levetiracetam. No entanto não ocorreu diferença entre eles. O levetiracetam apresentou um risco relativo de (RR) de 0,556 (IC 95% 0,381 – 0,810), em relação à lamotrigina. O mesmo ocorreu com a taxa de remissão por 12 meses e taxas de resposta, onde a lamotrigina apresentou apenas 32,35% de redução, estatisticamente inferior à todos os medicamentos avaliados (todos : ~50%, $p < 0,05$).</p> <p>Quanto aos eventos adversos levetiracetam e lamotrigina apresentaram as menores porcentagens em relação aos outros medicamentos ($p < 0,05$), mas não ocorreu diferença entre eles.</p> <p>O levetiracetam demonstrou similaridade aos outros medicamentos em alguns desfechos avaliados;</p>
Motivos da exclusão	<p>Estudo de baixa qualidade metodológica;</p> <p>Pacientes recém diagnosticados ou que tinham apresentado falha a tratamento prévio em monoterapia, fazendo uso de uma DAE;</p> <p>Pacientes foram tratados em monoterapia com carbamazepina, ácido valpróico, topiramato, oxcarbamazepina, lamotrigina ou levetiracetam. O demandante avaliou os dados de pacientes tratados com lamotrigina, topiramato ou levetiracetam. O levetiracetam demonstrou similaridade aos outros medicamentos em alguns desfechos avaliados;</p> <p>Os pacientes não correspondem à população estabelecida na pergunta de pesquisa.</p>
Werhahn et al., 2015²⁵	
Desenho	<p>Estudo clínico, randomizado, duplo-cego, com comparador ativo, multicentrico (centros europeus), que avaliou a eficácia do levetiracetam comparada à carbamazepina e à lamotrigina, em população idosa (com idade superior a 60 anos de idade) recém diagnosticada. Os pacientes incluídos não tinham recebido tratamento prévio com as DAE ou tratados por menos de 4 semanas.</p>
Resultados	<p>Após 58 semanas de tratamento, a taxa de retenção para o levetiracetam foi maior que para a carbamazepina (61,5% vs. 45,8%, $p = 0,02$), e semelhante à lamotrigina (55,6%).</p> <p>A ausência de crises foi semelhante entre os grupos.</p> <p>Maior número de pacientes que receberam a carbamazepina descontinuaram o tratamento, devido a eventos adversos, em relação ao grupo tratado com levetiracetam (32,2% vs. 17,2%; odds ratio 2,28, 95% IC: 1,25–4,19, $p = 0,007$). O grupo tratado com lamotrigina apresentou 26,3% de descontinuação.</p> <p>Não ocorreram diferenças significativas entre o levetiracetam e a lamotrigina.</p>
Motivos da exclusão	<p>Os pacientes não apresentaram falha ao tratamento com a carbamazepina, portanto não correspondem à população estabelecida na pergunta de</p>



	pesquisa.
Gollwitzer et al., 2016²⁶	
Desenho	<p>Avaliou a adesão ao tratamento medicamentoso em pessoas com epilepsia em uma coorte da população alemã. As informações foram obtidas a partir da base de dados Disease Analyzer que coleta dados demográficos e médicos de maneira anônima de sistemas médicos em toda a Alemanha. De 2010 a 2013, adultos com epilepsia foram analisados retrospectivamente em relação às características demográficas, comorbidades e tratamento com drogas antiepilépticas (DAEs). 317 pacientes com epilepsia foram incluídos.</p> <p>A adesão foi avaliada utilizando-se a relação de posse de medicamentos (MPR). Indivíduos com uma MPR menor que 80% foram classificados como não-aderentes.</p>
Resultados	<p>A média de MPR foi de 81,1% (desvio padrão de 25,7%), com 64,7% dos pacientes apresentando boa aderência (MPR >80%). A adesão foi maior nos pacientes mais jovens em comparação aos de maior idade (OR 1,52, p<0,0001). Entre as DAEs mais comuns, levetiracetam foi a medicação que apresentou a melhor aderência (OR 2,85, p<0,0001), sendo valproato a menor aderência. Duas ou mais doses diárias foram fatores relacionados à diminuição da aderência (TID vs QD: OR 0,84, p=0,005; BID vs QD: OR 0.86, p=0,011).</p> <p>Os autores concluíram que um terço dos pacientes com epilepsia tratados com DAEs na Alemanha mostram uma baixa adesão ao tratamento medicamentoso, que foi relacionada a características demográficas e propriedades farmacológicas das drogas.</p>
Motivos da exclusão	Não responde aos critérios determinados na pergunta de pesquisa.