Nota Técnica 380909

Data de conclusão: 25/07/2025 12:38:30

Paciente

Idade: 22 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Barra Funda/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 380909

CID: G40.2 - Epilepsia e síndromes epilépticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com c

Diagnóstico: Epilepsia e síndromes epilépticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais complexas

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo:

LEVETIRACETAM

Via de administração: VO

Posologia: Levetiracetam 500mg - 2 caixas com 60 cp. Tomar 2 comprimidos de 12/12h contínuo.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: LEVETIRACETAM

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para a terapia associada há fármacos de espectro amplo (lamotrigina, topiramato, levetiracetam) para serem utilizados com fármacos de espectro restrito (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) [1,3].

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LEVETIRACETAM

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LEVETIRACETAM

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LEVETIRACETAM

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O levetiracetam é um fármaco antiepiléptico de mecanismo de ação inovador [4,5]. Age sobre a proteína 2A da vesícula sináptica, inibindo a atividade sincronizada excessiva entre os neurônios, que ocorre durante a crise epiléptica.
Há estudos de qualidade metodológica suficientes para assegurar a eficácia e a segurança do levetiracetam no tratamento de epilepsia [3]. Por exemplo, revisão sistemática (RS) de ensaios clínicos randomizados (ECRs) avaliou a eficiência e a segurança do levetiracetam como tratamento adjunto de epilepsia - ou seja, em acréscimo a outros medicamentos anticonvulsivantes [6]. Foram identificados 13 ECRs, controlados por placebo. O levetiracetam mostrou-se superior ao placebo na redução de, pelo menos, metade da frequência das crises convulsivas e na remissão das crises convulsivas: 39,8% dos pacientes em uso de levetiracetam apresentaram redução de, pelo menos, metade da frequência de crises convulsivas em comparação com 19,4% dos pacientes em uso de placebo (Odds ratio (OR) de 3,36 com intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 2,78 a 4,07) e 8,53% dos pacientes tratados com levetiracetam, comparado com 2,4% dos pacientes em uso de placebo, alcançaram remissão das crises convulsivas (OR de 4,72; IC95% 2,96 a 7,54). Os eventos adversos (EAs) de incidência relativamente alta no grupo levetiracetam incluíram sonolência, agitação, tontura, astenia e infecção. A incidência de reações adversas graves, como erupção cutânea e diminuição dos glóbulos brancos e das plaquetas, foi bastante baixa.
Sobre a bioequivalência de medicamentos de referência, genéricos e similares
A Lei dos Genéricos (Lei nº 9.787), promulgada em fevereiro de 1999, define:
“Medicamento Similar: aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca;
(...)
Medicamento Genérico: medicamento similar a um produto de referência ou inovador, que se pretende ser com este intercambiável, geralmente produzido após a expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, comprovada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela DCB ou, na sua ausência, pela DCI; (BRASIL, 1999)”
À época de sua promulgação já existiam, no mercado brasileiro, medicamentos chamados “similares”, que eram cópias produzidas a partir do mesmo princípio ativo do seu medicamento

de referência após vencimento da patente (que até então garantia exclusividade de produção e comércio do produto ao laboratório que descobriu aquela molécula). É importante notar que estes medicamentos, apesar de serem cópias daqueles de referência, não precisavam comprovar ter os mesmos efeitos de eficácia e segurança apresentados pelo medicamento de referência para que lhes fosse concedido o registro sanitário. A novidade imposta pela Lei dos Genéricos foi exatamente a da necessidade de que a indústria farmacêutica passasse a realizar testes que comprovassem que, além de terem o mesmo princípio ativo, medicamentos genéricos tenham as mesmas características de eficácia e segurança do seu medicamento de referência, tornando-se uma alternativa segura para substituir o medicamento de referência, a custos menores, uma vez que a indústria de genéricos não era onerada com os custos de pesquisa e desenvolvimento destes princípios ativos. Pouco tempo depois a mesma obrigação foi aplicada aos medicamentos similares. Esta comprovação se dá a partir da realização de testes de equivalência farmacêutica e de biodisponibilidade relativa, provas científicas de que os medicamentos cópia produzem o mesmo efeito, na mesma concentração e no mesmo tempo, em relação ao medicamento de referência.

Apesar do respaldo científico e regulatório, há estudos mostrando que usuários de medicamentos de referência, quando comparados àqueles que fazem uso de medicamentos não-referência, apresentam maior efeito placebo, resultando na impressão de maior efetividade do fármaco [7–9]. Em contrapartida, medicamentos não-referência são percebidos de forma negativa pelo público em geral e, consequentemente, estão associados a relatos mais frequentes de eventos adversos [9]. Na realidade, medicamentos genéricos e similares são cópias bioquímicas do fármaco original, fabricados com o mesmo princípio ativo depois do vencimento da sua patente, cuja efetividade e taxa de eventos adversos é equivalente ao original. Nessa linha, uma grande revisão de 2.070 estudos de bioequivalência ratificou a intercambialidade com os fármacos originais [10].

Estudo observacional que comparou a bioequivalência do levetiracetam de marcas versus o genérico em pacientes com epilepsia e a eficácia clínica e tolerabilidade da substituição não apresentou diferença estatisticamente significativa na bioequivalência. Os dados foram obtidos a partir da área sob a curva no estado estacionário ou de equilíbrio (steady-state) (AUC), quando o fármaco encontra-se em uma concentração plasmática constante, e o pico de concentração plasmática (Cmax) foram submetidos à análise de bioequivalência média. Além disso, não houve alteração na frequência das convulsões e/ou eventos adversos foram registrados [11]. Outros estudos também demonstraram a equivalência das formulações, bem como a efetividade e tolerabilidade, ratificando os resultados, embora sejam importantes estudos em populações maiores de pessoas com epilepsia [12-15].

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
LEVETIRACETAM	500 MG COM REV25 CT BL AL AL X 60		R$ 106,70	R$ 2.667,50

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e

Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O levetiracetam é produzido por diversos laboratórios farmacêuticos, em diferentes concentrações. Em consulta ao painel CMED, no site da ANVISA, em fevereiro de 2025, e aos dados de prescrição juntados aos autos, foi estimado o custo anual de tratamento, apresentado na tabela acima.
Em relatório de incorporação, a CONITEC realizou análise de impacto orçamentário da incorporação de levetiracetam no tratamento de epilepsia [3]. Para o cálculo, considerou-se o preço de R$ 0,79 por comprimido de levetiracetam 250 mg, na dose de 2.000 mg ao dia, quando utilizado exclusivamente como tratamento adjunto, em pacientes com epilepsia sem resposta à monoterapia de primeira linha. Ao longo de cinco anos, o impacto orçamentário foi calculado em R$ 329.034.951,26. Não foi descrita análise de custo-efetividade. Contudo, os membros da CONITEC, cientes do impacto orçamentário, recomendaram por unanimidade a incorporação do levetiracetam para o tratamento adjunto de epilepsia. A CONITEC é o órgão responsável, justamente, por dispor sobre a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: em comparação ao placebo, quando utilizado como tratamento adjunto leva à redução na frequência das crises epilépticas e ao alcance da remissão, com incidência de eventos adversos (sonolência, agitação, tontura, astenia e infecção).

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: LEVETIRACETAM

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O levetiracetam encontra-se disponível no SUS, via Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), para tratamento adjunto da epilepsia. Conforme consta nos autos processuais, a parte autora teve o processo administrativo deferido, contudo o processo encontra-se bloqueado, pois se recusa a receber a marca disponível por não se tratar da marca prescrita. Visto a bioequivalência entre os medicamentos disponíveis no sistema público e os de marca (referência ou similar) pleiteados, cujo custo superior aos medicamentos genéricos não se traduz em maior eficácia, impõe-se o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia [Internet]. 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_epilepisia_2019.pdf

2. Schachter SC. Overview of the management of epilepsy in adults [Internet]. UpToDate.

2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=Overview%20of%20the%20management%20of%20epilepsy%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H9

3. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação nº 290. Levetiracetam para o tratamento da Epilepsia [Internet]. 2017. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2017/recomendacao/relatorio_levetiracetam_epilepsia_290_final_2017.pdf

4. Stahl SM. Prescriber's guide: Stahl's essential psychopharmacology. Cambridge University Press; 2020.

5. Swaroop H, Ananya C, Nithin K, Jayashankar C, Babu HS, Srinivas B. Levetiracetam: a review of its use in the treatment of epilepsy. Int J Med Biomed Res. 2013;2(3):166–72. 2013;

6. 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.

7. MacKrill K, Petrie KJ. What is associated with increased side effects and lower perceived efficacy following switching to a generic medicine? A New Zealand cross-sectional patient survey. BMJ Open. 2018;8(10):e023667.

8. MacKrill K, Kleinstäuber M, Petrie KJ. The effect of rebranding generic medicines on drug efficacy and side effects. Psychol Health. 2019;34(12):1470–85.

9. Colgan S, Faasse K, Martin LR, Stephens MH, Grey A, Petrie KJ. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. BMJ Open. 2015;5(12).

10. Davit BM, Nwakama PE, Buehler GJ, Conner DP, Haidar SH, Patel DT, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. Ann Pharmacother. 2009;43(10):1583–97.

11. Markoula S, Chatzistefanidis D, Gatzonis S, Siatouni A, Siarava E, Verentzioti A, Kyritsis AP, Patsalos PN. Brand-to-generic levetiracetam switch in patients with epilepsy in a routine clinical setting. Seizure. 2017 May;48:1-6. doi: 10.1016/j.seizure.2017.03.012. Epub 2017 Mar 19. PMID: 28363098.

12. Fanella M, Morano A, Fattouch J, Albini M, Basili LM, Casciato S, Manfredi M, Giallonardo AT, Di Bonaventura C. Switch From Originator to Equivalent Drug in the Era of Generic Antiepileptic Drugs: Study of Keppra Versus Epitiram Clinical Equivalence. Clin Neuropharmacol. 2017 Nov/Dec;40(6):239-242. doi: 10.1097/WNF.0000000000000250. PMID: 28976412.

13. Franco Spínola AC, Almeida S, Filipe A, Neves RI, Tanguay M, Yritia M. Bioequivalence

of two formulations of levetiracetam. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008 Nov;46(11):591-6. doi: 10.5414/cpp46591. PMID: 19000558.

14. Reimers A, Olsson P, Nilsson J, Hoff E, Reis M, Strandberg M, Lundgren A, Källén K. Impact of generic substitution on levetiracetam serum concentration-A prospective study in an outpatient setting. Epilepsy Res. 2017 Aug;134:54-61. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.04.017. PMID: 28595756.

15. Gha-Hyun L, Dae SJ. Brand name to generic substitution of levetiracetam in patients with epilepsy. Seizure. 2018 Aug;60:127-131. doi: 10.1016/j.seizure.2018.06.020. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29960217.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em documento médico, elaborado por médico neurologista, de outubro de 2024, a parte autora, com 21 anos de idade, possui diagnóstico de epilepsia (Evento 1, LAUDO14). As crises epilépticas iniciaram por volta dos 12 anos e antes do tratamento apresentava pelo menos uma crise por semana. Em dezembro de 2021, foi iniciado o medicamento levetiracetam, precisamente da marca Etira. É relatado no laudo que a escolha desse medicamento se deu por ser indicado como monoterapia para crises focais que acometem a parte; devido a ser mais seguro para uso na gestação, já que a parte expressa a vontade de no futuro gestar; por não interagir com anticoncepcional oral, que utiliza para síndrome dos ovários policísticos; e não levar ao aumento de apetite ou de peso (paciente com obesidade). Não há informações sobre tratamentos já realizados, tempo de uso e doses otimizadas.
É informado no laudo que o medicamento foi solicitado via administrativa, em março de 2022, sendo fornecido o medicamento genérico, com o qual, sete dias após iniciar o seu uso, teve uma crise epiléptica generalizada. Visto que desde que iniciou o tratamento com o medicamento da marca Etira não havia mais apresentado crises, foi orientada a retornar com essa opção. Em janeiro de 2023, tentou-se reduzir a dose, mas ocorreram duas crises focais, retornando à dose anterior, a qual não é especificada. “Desde então não apresentou mais crises epilépticas e não apresenta nenhum efeito colateral com a medicação”. É descrito que não se optou por outros fármacos antiepilépticos fornecidos pelo SUS por efeitos colaterais ou interações medicamentosas, como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina. (Evento 1, LAUDO14).
Em consulta ao sistema AME, consta solicitação administrativa de levetiracetam 750 mg - 60 cp/mês e de levetiracetam 250 mg - 120 cp/mês (1250 mg de 12/12h) com data da receita de 19 de abril de 2023, deferida à parte. No entanto, em 30 de junho de 2023 foi solicitado bloqueio de tratamento pelo motivo paciente recusa em receber a marca comercial disponível (Evento 15, DESPADEC1). Nesse contexto, pleiteia o medicamento levetiracetam da marca Etira® (similar) 500 mg 2 cp de 12/12h ou Keppra® (referência) 750 mg + 250 mg de 12/12 h.
A epilepsia caracteriza-se por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epilépticas [1]. A crise epiléptica, por sua vez, consiste na ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de atividade neuronal anormal excessiva e sincro?nica. As crises

epilépticas podem ser classificadas em focais e em generalizadas. Enquanto que as crises epile?pticas focais começam em área localizada do ce?rebro, gerando manifestações cli?nicas congruentes com o local acometido, as crises generalizadas originam-se de um ponto da rede neural capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais, gerando importantes manifestações motoras (como em crises convulsivas to?nico-clo?nicas) ou na?o motoras (por exemplo, crises de ause?ncia) com perda de consciência.

O objetivo do tratamento de pacientes com epilepsia é reduzir o número de crises epilépticas, evitar os efeitos colaterais do tratamento e manter ou restaurar a qualidade de vida do paciente [1,2]. Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde recomenda-se carbamazepina, fenitoi?na e a?cido valproico como primeira linha de tratamento. Aproximadamente metade dos pacientes não terão suas crises epilépticas controladas pelo primeiro fármaco utilizado. Se constatada ineficácia após período de avaliação de resposta ao tratamento de, pelo menos, três meses em dose máxima tolerada, sugere-se substituição gradual por outro medicamento de primeira linha. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinac?a?o de dois fa?rmacos antiepile?pticos.

Faz-se necessário esclarecer que, em 2017, foi divulgado relatório final da CONITEC acerca da incorporação do medicamento levetiracetam no Sistema Único de Saúde (SUS) [3]. Com base em parecer favorável, o anticonvulsivante levetiracetam foi incorporado ao SUS e, atualmente, compõe o elenco do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), fazendo parte do Grupo 1A, cuja aquisição é centralizada pelo Ministério da Saúde e a responsabilidade pelo armazenamento, distribuição e dispensação é das Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal. É ofertado para o tratamento de Epilepsia como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha, sendo disponibilizado para os CIDs G40.0, G40.1, G40.2 (CID designado no pleito), G40.3, G40.4, G40.5, G40.6, G40.7 e G40.8, conforme PCDT [1].