

## Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Levetiracetam para epilepsia focal - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/12/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Embora a eficácia do Levetiracetam (LEV) seja superponível a da carbamazepina (CBZ), o perfil de segurança do LEV é muito melhor, pois LEV não é indutor enzimático hepático potente como a CBZ. LEV NÃO causa: osteoporose nem raquitismo, nem gestação indesejada por indução dos hormônios dos contraceptivos, nem hiponatremia, nem autoindução do seu próprio metabolismo.</p> <p>2ª - Sim, Perfil de eficácia semelhante ao da Carbamazepina (CBZ), porém, com um perfil de efeitos adversos e interação medicamentosa muito mais seguro.</p> <p>3ª - Sim, O custo do LEV é maior, mas, o seu perfil de segurança é tão superior que compensa, pois aumenta a adesão ao tratamento e o controle de crises. Não podemos deixar de computar os gastos com a epilepsia não controlada.</p> <p>4ª - Sim, A segurança compensa o impacto orçamentário.</p> <p>5ª - Não</p>	<a href="#">Clique aqui</a>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
18/12/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. O PCDT Epilepsia Brasileiro contempla maioria das medicações epiléticas úteis e disponíveis no mercado brasileiro o que tem contribuído de forma importante para o melhor cuidado dos pacientes com epilepsia no Brasil. Contudo a Epilepsia é uma doença com várias etiologias e apresentações, e os sujeitos que a apresentam frequentemente possuem comorbidades associadas. A falha terapêutica é reconhecidamente alta em epilepsia, por falta de eficácia (bem documentado, ocorre em torno de 30% dos casos) mas também por questões relacionadas a tolerância e interação medicamentosa. Nesse sentido colocaria alguns pontos: 1) Nos diversos protocolos clínicos de outros países a carbamazepina é utilizada como droga padrão na epilepsia focal, mas a apresentação utilizada é a de liberação controlada, não a standard como foi padronizado no Brasil. Logo os dados apontados sobre eficácia, taxa de retenção, tolerância, etc não refletem o realizado em nosso país. Isto tem vários impactos, na adesão (maior número de tomadas – ao menos três vezes ao dia), tolerabilidade. Logo a taxa de pacientes que falha por outras causas que não eficácia foi subestimada nessa análise porque o comparador brasileiro não é carbamazepina CR. 2) Várias comorbidades apresentam sérias implicações com uso de drogas indutoras enzimáticas, no caso carbamazepina, mas também grande parte das demais incluídas no rol PCDT. Entre elas os pacientes com HIV, transplantados, portadores de neoplasia. Em todas essas situações o tratamento com drogas indutoras tem sérias consequências com perda de eficácia do esquema antirretroviral, aumento risco rejeição nos transplantados e mortalidade em pacientes com neoplasia em quimioterapia por redução eficácia do tratamento. Ainda, nos pacientes com comorbidades psiquiátricas a indução enzimática promovida pela carbamazepina faz com que o efeito de drogas antidepressivas e antipsicóticos seja reduzido de maneira significativa. 3) As drogas com melhor perfil de interação medicamentosa disponíveis no PCDT tem alguns limitantes em situações específicas. Lamotrigina apesar de ser interessante, necessita um tempo para escalonamento de dose incompatível com vários cenários clínicos limitando em muito o seu uso. Topiramato tem questões de tempo para escalonamento e principalmente tolerância que o torna também limitado. Gabapentina tem eficácia reduzida em relação a outras drogas antiepiléticas o que também a limita. Tendo em vista os pontos colocados, acredito que o levetiracetam é uma opção em monoterapia na falha do tratamento a carbamazepina em situações especiais. Devido ao maior custo e impacto sobre o SUS, proporia padronização para casos em que há documentada falha a carbamazepina por aspectos muito particulares: 1) rash (risco alto de reação cruzada com muitas das demais drogas, mas seguro com levetiracetam) 2) interação medicamentosa grave levando a falha da outra medicação/tratamento: transplantados, HIV, oncológicos, anticoagulação, hepatite em tratamento com novas drogas</p> <p>2ª - Sim, Anexo artigos referentes ao risco de interação em transplantados, HIV, pacientes oncológicos, em especial exemplo de crianças com leucemia) e risco de rash cruzado.</p> <p>3ª - Sim, A questão da interação medicamentosa vai muito além dos custos imediatos, nas situações colocadas previamente como pacientes oncológicos, transplantados, HIV, os custos indiretos causados pela interação seriam altos porém de difícil mensuração.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, O levetiracetam é uma droga com ampla experiência internacional e muito utilizada por sua</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p> <p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>segurança. A questão custo acredito ser um fator importante na definição das políticas públicas, mas ao menos em alguns cenários específicos é fundamental a disponibilidade de novas drogas antiepilépticas com um perfil mais favorável, no que o leveracetam se encaixa perfeitamente. Se a discussão for superioridade. nenhuma droga antiepiléptica mostrou-se claramente melhor que outra, os ganhos obtidos com os novos desenvolvimentos foram de maior segurança, menor interação medicamentosa, somado ao fato de que em uma doença tão diversa como a epilepsia, existe sempre chance de tornar um paciente refratário controlado ou com uma melhora significativa de controle de crises/qualidade de vida ao introduzir uma nova droga antiepiléptica em substituição a anterior, levando inclusive a redução no risco de morte relacionada a epilepsia (SUDEP).</p>	
19/12/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Concordo totalmente com a recomendação preliminar. Tive oportunidade de usar em pacientes com crises de difícil controle e obtive resultados excelentes.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
20/12/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. A epilepsia acomete um importante número de pessoas de diferentes perfis fazendo com que a medicação utilizada com frequência tenha que ser individualizada. A duração do tratamento é de no mínimo dois anos sendo não raro para toda a vida. Deste modo a escolha do tratamento visa não apenas a eficácia, mas também a tolerabilidade de modo que a pessoa com epilepsia possa ter melhor qualidade de vida. A frequência de pacientes com epilepsias focais que necessitam de uma segunda monoterapia em nosso meio deve ser mais alta do que o referido na literatura, pois na maioria das vezes utilizamos a carbamazepina standard e não a de liberação prolongada. Nesta última, observa-se maior eficácia devido a diferentes fatores como adesão, estabilidade do nível sérico, entre outros. Entre as segundas monoterapias propostas embora a eficácia seja referida como semelhantes existem importantes fatores que devem ser considerados1-Topiramato é um fármaco sabidamente com pior tolerabilidade. Em um número importante de pacientes ele tem que ser descontinuado devido a ocorrência de distúrbios cognitivos, que determinam prejuízo das atividades acadêmicas e profissionais e consequentemente pior qualidade de vida. A nefrolitíase, embora menos frequente obriga constante vigilância. Devem ser lembrados ainda efeitos mais raros, porém mais severos como glaucoma de ângulo agudo e uveíte que se não tratados podem levar a perda da visão. 2-Lamotrigina é um fármaco mais bem tolerado, mas que apresenta a possibilidade de rash cutâneo que por vezes pode ser severo. Deve-se lembra na possibilidade de alguns pacientes poderão ter descontinuado a carbamazepina. Nesses casos a lamotrigina fica contra indicada não apenas pela maior possibilidade de rash mas também por desencadear um quadro mais grave3-Topiramato e lamotrigina devem ser introduzidos de maneira lenta. A titulação rápida aumenta a possibilidade de evento adverso levando com maior frequência a necessidade de descontinuar a medicação. Assim em pacientes que necessitarem de interrupção mais aguda da carbamazepina fica-se sem opção de uma segunda moniterapia mais indicada para crises focais4-Evetiracetam por outro lado é seguro além de estar mais indicado em situações especiais como mulheres em idade gestacional.</p> <p>2ª - Sim, referência anexas</p> <p>3ª - Sim, O custo do tratamento em epilepsia deve incluir não apenas aquele dos medicamentos.Pacientes em uso de topiramato devem fazer ultasonografia de vias urinárias periodicamente para evitar complicações vistos que os cálculos renais nem sempre são sintomáticos</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p> <p><a href="#">Clique aqui</a></p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
23/12/2016	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim, 1. Na pagina 7 no final do terceiro parágrafo, os estudos realizados na a Índia foram para leishmaniose visceral e não leishmanioses.2. Creio que é de suma importancia, levar em consideração alguns pontos no que se refere ao tratamento da LT a) Como recomendado, a pentamidina está indicada no tratamento da LT causada por L. guyanensis. Nesse tocante, é importante inferir que o estudo realizado por Chrusciak-Talhari et al, comparou a miltefosina com antimonial pentavalente e não com pentamidina. Isto é um viés de desenho do estudo, pois o medicamento usado com comparador (antimonial pentavalente), pois sabidamente este é menos eficaz que a pentamidina no tratamento da LT causada por L. guyanensis. Desta forma estes resultados induzem ao leitor que a miltefosina deva ser o medicamento de escolha para tratamento da LT causada por L. guyanensis.b) É importante levar em consideração também outros esquemas de tratamento, como no caso do tratamento intralesional com antimonial pentavalente, o qual deverá ser incorporado no tratamento da leishmaniose cutanea no âmbito do SUS. c) Outro ponto interessante seria definir para que forma clinica de leishmaniose tegumentar, estaria proposto o uso da miltefosina, pois as evidencias, apesar de vieses, que temos no Brasil é para tratamento de Leishmaniose cutânea localizada e não para outras formas clinicas, como por exemplo: leishmaniose cutânea difusa, cutânea disseminada e também para mucosa. d) Com relação a faixa etária, ainda não temos evidencias suficientes para indicar a miltefosina no tratamento da LT em menores de 10 anos, pelo contrario os dados mostram que nessa faixa etária, o antimonial pentavalente apresenta resultados melhores ou iguais de desfecho final.</p> <p>3ª - Sim, Uma analise de custo interessante, seria comparar miltefosina com antimonial intra-lesional. Certamente, esta última com um custo muito mais baixo que o uso da miltefosina.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<a href="#">Clique aqui</a>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
25/12/2016	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim, A proposta de incorporação apresentada foi feita considerando a possibilidade de utilização de levetiracetam para pacientes portadores de epilepsia com falha à carbamazepina. Foi observado pela CONITEC que parte dos estudos apresentados inclui pacientes previamente tratados com uma gama extensa de fármacos antiepilépticos (FAE), motivo pelo qual deveriam ser excluídos do dossiê. Neste sentido, acreditamos que existiria a possibilidade de retificação da pergunta PICO estruturada, substituindo a população alvo apresentada (pacientes com epilepsia focal com falha a carbamazepina) pela seguinte: pacientes com epilepsia focal com falha a tratamento prévio com agentes antiepiléticos. É importante esclarecer que consideramos como falha ao tratamento prévio a não resposta destes pacientes, por problemas de tolerabilidade e outros motivos, que obriguem a mudança da terapia inicialmente adotada. Cabe ressaltar ainda que, na primeira submissão, foi especificado o agente carbamazepina pois consideramos ser este FAE um dos mais utilizados em primeira linha no Brasil. Logo, acreditamos que a realização de uma pergunta PICO mais abrangente, apesar de válida, não desqualifica a apresentada, uma vez que carbamazepina está incluída no escopo dos estudos levantados. Adicionalmente, foi apresentado no referido relatório que o estudo de Ben-Menachem e col.1 não poderia ser incluído no processo visto que a população não foi tratada em monoterapia medicamentosa, mas sim em combinação com mais um medicamento (adjuvancia). Acreditamos que existe aqui uma possível interpretação equivocada quanto ao desenho do estudo e seus resultados. Os pacientes passaram por um período de transição com levetiracetam como terapia adjuvante para posteriormente chegarem ao momento em que o medicamento foi avaliado em monoterapia, conforme demonstrado na Figura 1. Este desenho de estudo se fez necessário por considerar questões éticas referentes ao tratamento dos pacientes, que uma vez diagnosticados e em tratamento prévio, necessitam de um período de terapia combinada, para depois migrarem de maneira gradativa para o regime de monoterapia. Pelos motivos apresentados acima, acreditamos que o estudo deveria ser considerado</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, O relatório técnico apresentado sustenta ainda que a população em uso de levetiracetam foi potencialmente subestimada na análise de impacto orçamentário. Considerando essa hipótese, dois possíveis motivos são levantados: a subnotificação ou má seleção da população alvo, visto que não foram incluídos pacientes em uso de fenobarbital. Neste sentido, e com o intuito de minimizar a discordância acerca do resultado de impacto orçamentário, fizemos uma análise de sensibilidade bivariada, levando em conta os dois parâmetros que podem causar dúvidas acerca da fidedignidade da análise. O market share foi variado de 20% a 100% e a população foi variada de 37.733 (caso base) a 100.000 pessoas.</p> <p>5ª - Sim, Por fim, vale ressaltar que 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</p>	<p><a href="#">Clique aqui</a></p> <p><a href="#">Clique aqui</a></p> <p><a href="#">Clique aqui</a></p>

proteína 2A da vesícula sináptica, que se correlaciona com a potência da sua proteção anticonvulsivante, no modelo audiogênico de epilepsia em camundongo 5; 6; 7. Em relação a outras drogas, os riscos de interação com outros FAEs ou classes de medicamentos são baixos e, especialmente, com contraceptivos orais<sup>8;9</sup>. A falta de interação com contraceptivos orais é extremamente desejável, uma vez que diversos outros FAEs, como a lamotrigina e o topiramato, podem diminuir a eficácia dos contraceptivos orais<sup>9</sup>. A gravidez em mulheres com epilepsia é uma condição preocupante, uma vez que tanto a epilepsia como a utilização de determinados FAEs têm impacto relevante<sup>10</sup>, como o maior risco de malformações e déficits cognitivos; tais riscos são, entretanto, menores com levetiracetam em monoterapia que outros FAEs<sup>11</sup>. Além disso, o baixo risco de interações medicamentosas e o amplo espectro de eficácia podem ser particularmente benéficos para pacientes idosos, portadores de HIV e indivíduos que receberam transplantes de órgãos sólidos<sup>12,13</sup>. Dessa forma acreditamos que a inclusão do tratamento monoterápico com levetiracetam em suas indicações já aprovadas, seja em monoterapia inicial (primeira linha) ou monoterapia de conversão (após falha na resposta a um FAE), poderia beneficiar muitos pacientes do SUS que não toleram ou não aderem aos tratamentos atualmente recomendados.