

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Junho de 2021

Inclusão de novas apresentações de comprimidos de levetiracetam (500 mg e 1000 mg) como tratamento adjuvante para epilepsia

Brasília – DF

2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 1. Resultado do cenário caso base da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço médio de compras públicas).	22
Tabela 2. Resultado de cenário alternativo da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço mínimo de compras públicas).	23
Tabela 3. Resultado de cenário alternativo da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço médio PMVG 18%).	23
Tabela 4. Resultado de cenário alternativo da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço mínimo PMVG 18%).	24
Tabela 5. Resultado de todos os cenários possíveis da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço médio compras públicas).	24
Tabela 6. Resultado de todos os cenários possíveis da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço mínimo compras públicas).	25
Tabela 7. Resultado de todos os cenários possíveis da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço médio PMVG 18%).	27
Tabela 8. Resultado de todos os cenários possíveis da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço mínimo PMVG 18%).	28
Tabela 9. Resultado do cenário caso base da análise de impacto orçamentário com a incorporação de comprimidos de levetiracetam de 500 mg e 1000 mg.	33
Tabela 10. Resultados de todos os cenários da avaliação de impacto orçamentário.	35

QUADRO

Quadro 1. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.	4
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	14
Quadro 3. Preço da tecnologia.	16
Quadro 4. Intervalos de confiança de 90% para a razão entre Etira e Keppra.	18
Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	19
Quadro 6. Combinações entre diferentes comprimidos de levetiracetam para se atingir cada uma das doses diárias possíveis.	21
Quadro 7. Preço por comprimido de levetiracetam.	21
Quadro 8. Estimativa da população-alvo para a análise de impacto orçamentário.	31
Quadro 9. Cenários da análise de impacto orçamentário.	34

Quadro 10. Custos dos comprimidos de levetiracetam por tomada (preço médio PMVG 18%).....	40
Quadro 11. Custos dos comprimidos de levetiracetam por tomada (preço mínimo PMVG 18%).....	40
Quadro 12. Custos dos comprimidos de levetiracetam por tomada (preço médio compras públicas).....	40
Quadro 13. Custos dos comprimidos de levetiracetam por tomada (preço mínimo compras públicas).....	41
Quadro 14. Custos anuais com levetiracetam (preço médio PMVG 18%).	41
Quadro 15. Custos anuais com levetiracetam (preço mínimo PMVG 18%).	41
Quadro 16. Custos anuais com levetiracetam (preço médio compras públicas).	42
Quadro 17. Custos anuais com levetiracetam (preço mínimo compras públicas).	42

FIGURA

Figura 1. Curvas médias da concentração plasmática de levetiracetam pelo tempo após a administração oral da formulação teste (Etira) e comparador (Keppra). Curvas normalizadas pela dose administrada.	18
Figura 2. Estrutura esquemática da análise de impacto orçamentário.....	30
Figura 3. População anual por dose diária (distribuição uniforme).	32
Figura 4. População anual por dose diária (distribuição normal).....	32
Figura 5. Resultado da análise de impacto orçamentário para o cenário caso base.	33

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	9
4.	INTRODUÇÃO	11
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	11
	4.2 Tratamento recomendado.....	12
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	14
	5.1 Preço proposto para incorporação	16
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	17
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	17
	6.1.1 Estudo de bioequivalência.....	17
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	19
	7.1 Análise de custo-minimização	19
	7.1.2 Resultados da análise de custo-minimização.....	22
	7.1.3 Análise de sensibilidade do estudo de custo-minimização.....	23
	7.2 Análise de impacto orçamentário	30
	7.2.2 Resultados da análise de impacto orçamentário.....	33
	7.2.3 Análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário	34
	7.3 Considerações sobre análises econômicas.....	35
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
9.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	38
10.	REFERÊNCIAS.....	39
11.	ANEXOS	40

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Aché Laboratórios Farmacêuticos SA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de levetiracetam em comprimidos de 500 mg e 1000 mg para o tratamento de pacientes com epilepsia focal ou generalizada e de pacientes com epilepsia mioclônica juvenil, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: levetiracetam em comprimidos de 500 mg e 1000 mg.

Indicação: terapia adjuvante nos tratamentos de crises focais/parciais com ou sem generalização secundária (idade ≥ 6 anos e peso ≥ 25 kg), de crises tônico-clônicas primárias generalizadas em pacientes com epilepsia idiopática generalizada (idade ≥ 6 anos e peso ≥ 25 kg), e de crises mioclônicas secundárias em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil (idade ≥ 12 anos e peso ≥ 25 kg).

Demandante: Aché Laboratórios Farmacêuticos SA

Introdução: levetiracetam na forma farmacêutica comprimido é ofertado pelo SUS e consta no PCDT de epilepsia nas concentrações de 250 mg e 750 mg para as indicações previamente mencionadas, em dose diária variando de 1000 a 3000 mg, com administração dos comprimidos a cada 12 horas. A demanda avaliada neste documento se refere à adição dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg de levetiracetam ao arsenal terapêutico de tratamento para epilepsia, sem modificação do esquema posológico atualmente praticado e recomendado em PCDT.

Perguntas: levetiracetam em comprimidos de 500 mg e 1000 mg é clinicamente equivalente a levetiracetam em comprimidos de 250 mg e 750 mg? A adição dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg como opções de tratamento adjuvante para epilepsia geraria economia ao Sistema Único de Saúde?

Evidências clínicas: o estudo de bioequivalência entre levetiracetam 1000 mg (Etira[®]) e 750 mg (Keppra[®]) foi considerado como evidência clínica. O estudo concluiu pela comparabilidade entre os comprimidos após normalização pela dose. Dessa forma, os comprimidos nas concentrações de 500 mg e 1000 mg poderiam se tornar opções de tratamento em adição aos comprimidos já listados em PCDT de 250 mg e 750 mg, sem prejuízo da eficácia clínica.

Avaliação econômica: a análise de custo-minimização foi refeita pela Secretaria Executiva da Conitec. Nesta análise, foram explorados diversos cenários comparando o cenário atual (levetiracetam em comprimidos de 250 mg e 750 mg) com o cenário proposto (levetiracetam em comprimidos de 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg). No cenário caso base foram considerados custos médios de compras públicas e o menor número possível de comprimidos por tomada (maior conforto ao paciente). Esta análise resultou em economia em 2 das 3 doses diárias avaliadas: custo incremental anual por paciente de +R\$ 854 para a dose diária de 1000 mg, -R\$124 para a dose de 2000 mg e -R\$584 para a dose de 3000 mg. Em cenários alternativos, foram avaliados custos mínimos e máximos de compras públicas bem como custos da tabela CMED PMVG 18%. Além disso, foram exploradas todas as combinações possíveis entre comprimidos para se atingir a dose por tomada. As análises com todos os cenários mostraram que, em geral, os cenários com os comprimidos atualmente disponíveis são mais econômicos, menos quando o comprimido de 750 mg é substituído. Considerando todos os cenários explorados, a incorporação dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg poderia gerar desde uma economia anual por paciente de R\$1.774 até um ônus de R\$3.548.

Análise de impacto orçamentário: a análise de impacto orçamentário foi refeita pela Secretaria Executiva da Conitec, considerando dados de consumo real de levetiracetam no SUS. No cenário caso base, foram considerados custos médios

de compras públicas e as mesmas combinações de comprimidos utilizadas na análise de custo-minimização. Além disso, foi considerado que 50% da população usaria combinações envolvendo os comprimidos de 500 mg e 1000 mg. Este cenário resultou em um impacto acumulado ao longo de 5 anos de R\$ 1.516.692. Em cenários alternativos, foram explorados custos mínimos e máximos de compras públicas e da lista CMED, bem como utilização dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg por 50% ou 100% da população. As análises de cenários alternativos estimaram incrementos no orçamento com a incorporação dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg variando de R\$ 170.645 a R\$ 146.982.139 acumulados em 5 anos. Como essa análise é realizada em nível populacional, ponderando as doses diárias, a potencial economia observada para as doses de 2000 mg e 3000 mg na análise de custo-minimização acaba dominada pelo ônus da dose diária de 1000 mg na análise de impacto orçamentário.

Considerações finais: o estudo de bioequivalência comprovou que os comprimidos de 500 mg e 1000 mg podem ser adicionados às opções de levetiracetam citados em PCDT (atualmente, comprimidos de 250 mg e 750 mg), sendo mantido o benefício clínico. Em relação às análises econômicas, a análise caso base, na qual foram considerados custos médios de compras públicas, mostrou potencial de economia com a incorporação dos comprimidos de 500 e 1000 mg para as doses diárias de 2000 mg e 3000 mg, mas não para a dose de 1000 mg. Análises alternativas sugerem que possa haver desde economia até ônus. Economia é observada geralmente quando o comprimido de 750 mg é substituído. A análise de impacto orçamentário mostrou para todos os cenários incremento no orçamento ao longo de 5 anos, quando ponderadas todas as doses simultaneamente no consumo populacional.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, a Conitec, em sua 98ª reunião ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS de novas apresentações de comprimidos de levetiracetam nas concentrações de 500 mg e 1000 mg como terapia adjuvante de epilepsia para tratamento de crises focais/parciais com ou sem generalização secundária, de crises tônico-clônicas primárias generalizadas em pacientes com epilepsia idiopática generalizada, e de crises mioclônicas secundárias em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil. Considerou-se após apreciação inicial do parecer técnico-científico que é previsto incremento nos gastos com levetiracetam sem vantagens significativas aos pacientes.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A epilepsia é uma condição crônica caracterizada pela ocorrência e predisposição da recorrência de crises epiléticas não provocadas. Uma crise epilética é determinada pela ocorrência transitória de sinais ou sintomas clínicos decorrentes de atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. De acordo com a Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), a epilepsia é definida quando há pelo menos uma das seguintes condições (1–5):

- Pelo menos duas crises epiléticas não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com intervalo maior que 24 horas;
- Uma crise epilética não provocada (ou reflexa) e probabilidade de novas crises ocorrerem nos próximos 10 anos, similar ao risco de recorrência geral (pelo menos 60%) após duas crises não provocadas;
- Diagnóstico de uma síndrome epilética.

A epilepsia pode causar inúmeras consequências neurobiológicas, cognitivas e psicossociais. Quando não tratada, está associada a uma maior mortalidade (risco de acidentes e traumas, crises prolongadas e morte súbita), a um risco aumentado de comorbidades psiquiátricas (sobretudo depressão e ansiedade) e também a inúmeros problemas psicossociais (perda da carteira de habilitação, desemprego, isolamento social, efeitos adversos dos fármacos, disfunção sexual e estigma social) (4,5).

As causas da epilepsia são classificadas em seis tipos: estrutural, genética, infecciosa, metabólica, imune e desconhecida. Normalmente, a suspeita inicial é de causa estrutural, o que envolve a condução de exames de neuroimagem para investigação etiológica. Caso o resultado seja negativo, as outras cinco causas devem ser exploradas. A epilepsia de um paciente pode ser classificada em mais de um grupo etiológico (4,6).

As crises epiléticas são divididas em focais, generalizadas e de origem desconhecida. Quando o paciente apresenta crises focais e generalizadas, é dito que o paciente possui epilepsia combinada (e.g. síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut) (4,6).

As crises epiléticas focais iniciam-se de forma localizada numa área específica do cérebro, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e propagação da descarga epileptogênica para outras áreas. As crises focais são subdivididas pelo nível de percepção do paciente durante a crise (nível de consciência), que pode ser retido ou prejudicado. Além disso, as crises focais podem ser motoras (automatismo, atônica, clônica, espasmos epiléticos, hipercinesia, mioclônica e tônica) e não-motoras (autonômica, parada comportamental, cognitiva, emocional e sensorial). Quando uma crise focal é propagada para todo o córtex cerebral, pode resultar numa crise tônico-clônica generalizada, sendo então denominada crise focal com evolução para crise tônico-clônica bilateral (3–5).

As crises generalizadas originam-se em algum ponto da rede neural capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais. As crises generalizadas são divididas em motoras (tônico-clônica, clônica, tônica, mioclônica,

mioclônico-tônico-clônica, mioclônica-atônica, atônica e espasmos epiléticos) e não-motoras/crise de ausência (típica, atípica, mioclônica e mioclonia palpebral) (3–5).

As crises de origem desconhecida também são divididas em motoras (tônico-clônica e espasmos epiléticos) e não-motoras (parada comportamental). Além disso, quando não há informações, a crise pode ser categorizada como inclassificável (3–5).

É comum que pacientes com epilepsia apresentem comorbidades. Condições psiquiátricas, como depressão, ansiedade, psicose e desordem do espectro autista são historicamente associadas à epilepsia. Além disso, mais recentemente, condições somáticas vêm sendo ligadas à epilepsia, como diabetes tipo 1, artrite, úlceras digestivas e doença pulmonar obstrutiva crônica (4).

A epilepsia é uma das condições sérias cerebrais mais prevalentes, afetando mais de 70 milhões de pessoas no mundo. De forma geral, sua incidência possui distribuição bimodal: o primeiro pico ocorre em crianças com menos de um ano de idade e o segundo pico ocorre em indivíduos com mais de 50 anos. A incidência é maior em países em desenvolvimento, geralmente acima de 80 a 100 casos por 100 mil pessoas ao ano (4). Estudos brasileiros mostraram prevalência de 11,9 casos por 1000 indivíduos na Grande São Paulo e 16,5 afetados por 1.000 habitantes em estudo realizado em Porto Alegre (7,8). Em levantamento porta a porta realizado em três áreas de duas cidades do Sul do Brasil, uma prevalência de epilepsia ativa de 5,4 casos por 1.000 habitantes foi encontrada, sendo maior em classes sociais menos favorecidas (7,5/1.000) e em idosos (8,5/1.000) (5,9).

4.2 Tratamento recomendado

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da epilepsia, publicado na Portaria Conjunta da Secretaria de Atenção à Saúde e da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos nº 17 de 21 de junho de 2018, o objetivo do tratamento é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um controle de crises adequado, com um mínimo de efeitos adversos, buscando, idealmente, uma remissão total das crises. Os fármacos antiepiléticos são a base do tratamento da epilepsia e tratamentos não medicamentosos são viáveis apenas em casos selecionados, sendo indicados após a falha dos antiepiléticos (5). A escolha do medicamento mais adequado depende de algumas características, como: fatores individuais relacionados ao paciente (idade, sexo, etnia, fatores genéticos, estilo de vida), fatores relacionados à doença (tipo de epilepsia, etiologia, comorbidades, histórico familiar, histórico médico prévia) e outros tratamentos recebidos (outros medicamentos e alergias) (10). Os principais mecanismos de ação dos fármacos antiepiléticos são: bloqueio dos canais de sódio, aumento da inibição GABAérgica, bloqueio dos canais de cálcio e ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica (5).

Existem diversos fármacos disponíveis no SUS para tratamento da epilepsia, que incluem, em ordem alfabética: ácido valproico, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina,

levetiracetam, primidona, topiramato e vigabatrina (5). O medicamento discutido no presente relatório é o **levetiracetam**, que está disponível no SUS como solução oral de 100 mg/mL e como comprimidos de 250 mg e 750 mg. De acordo com o PCDT da epilepsia, as indicações e regimes posológicos do levetiracetam são os seguintes:

- Terapia adjuvante no tratamento de crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em bebês a partir de 1 mês de idade, crianças, adolescentes e adultos, com epilepsia:
 - Bebês com mais de 1 mês e menos de 6 meses de idade.
 - Dose inicial de 7mg/kg (0,07 mL/kg).
 - Dose máxima de 21mg/kg (0,21 mL/kg).
 - Intervalo de dose: 2 administrações/dia.
 - Bebês dos 6 aos 23 meses, crianças (dos 2 aos 11 anos) e adolescentes (dos 12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg.
 - Dose inicial de 10mg/kg.
 - Dose máxima de até 30mg/kg.
 - Intervalo de dose: 2 administrações/dia.
 - Adolescentes (12 a 17 anos) e adultos (≥ 18 anos) com peso igual ou superior a 50 kg.
 - Dose inicial de 500 mg.
 - Dose máxima de 1500 mg.
 - Intervalo de dose: 2 administrações/dia.
- Terapia adjuvante de crises tônico-clônicas primárias generalizadas em crianças com mais de 6 anos de idade, adolescentes e adultos, com epilepsia idiopática generalizada.
 - Crianças (dos 6 aos 11 anos) e adolescentes (dos 12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg.
 - Dose inicial de 10 mg/kg.
 - Dose máxima de até 30 mg/kg.
 - Intervalo de dose: 2 administrações/dia.
 - Adolescentes (12 a 17 anos) e adultos (≥ 18 anos) com peso igual ou superior a 50 kg.
 - Dose inicial de 500 mg.
 - Dose máxima de 1500 mg.
 - Intervalo de dose: 2 administrações/dia.
- Terapia adjuvante de crises mioclônicas em adolescentes (>12 anos) e adultos, com epilepsia mioclônica juvenil.
 - Adolescentes (dos 12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg;
 - Dose inicial de 10 mg/kg.
 - Dose máxima de até 30 mg/kg.
 - Intervalo de dose: 2 administrações/dia.
 - Adolescentes (12 a 17 anos) e adultos (≥ 18 anos) com peso igual ou superior a 50 kg;

- Dose inicial de 500 mg.
- Dose máxima de 1500 mg.
- Intervalo de dose: 2 administrações/dia.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Atualmente, levetiracetam na apresentação comprimido é listado no PCDT da epilepsia nas concentrações de 250 mg e 750 mg. O demandante solicitou a incorporação de levetiracetam nas concentrações de 500 mg e 1000 mg para as indicações já constantes em PCDT, sem modificação da posologia, com base nos argumentos de maior conforto posológico, obtido com a redução de comprimidos por tomada, e redução de custos.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Levetiracetam
Nome comercial	Etira® - similar (demandante da proposta de incorporação) Keppra® - referência
Apresentação	Comprimidos revestidos com 500 mg ou 1000 mg de levetiracetam.
Detentor do registro	Etira® - Aché Laboratórios Farmacêuticos SA (demandante da proposta de incorporação) Keppra® - UCB Biopharma Ltda.
Fabricante	Etira® - Aché Laboratórios Farmacêuticos SA (demandante da proposta de incorporação) Keppra® - UCB Biopharma Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	Como monoterapia para o tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia. Como terapia adjuvante no tratamento de: - Crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia. - Crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia mioclônica juvenil. - Crises tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia idiopática generalizada (11).
Indicação proposta	- Pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha; - Crises mioclônicas em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil, como terapia adjuvante em casos refratários.
Posologia e Forma de Administração	Dose diária de 1500 a 3000 mg por dia, dividida em duas tomadas (a cada 12 horas). Administração oral (5,11).

Contraindicações: Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a outros derivados da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes (11).

Cuidados e Precauções:

- Descontinuação: De acordo com a prática clínica atual, se levetiracetam tiver que ser descontinuado, recomenda-se que a sua descontinuação seja efetuada de forma gradual.

- Contagem de células sanguíneas: Casos de diminuição na contagem de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia e pancitopenia) foram descritos em associação à administração de levetiracetam. Contagens completas de células sanguíneas são recomendadas em pacientes apresentando fraqueza, pirexia (febre), infecções recorrentes ou distúrbios de coagulação.

- Insuficiência renal: A administração de levetiracetam em pacientes com comprometimento renal poderá necessitar de um ajuste da dose. Em pacientes com comprometimento grave da função hepática, recomenda-se a avaliação da função renal antes de selecionar a dose.

- Suicídio: Foram notificados suicídio, tentativa de suicídio e ideias e comportamento suicida em pacientes tratados com levetiracetam. Os pacientes devem ser aconselhados a contatar o médico assim que surjam sinais de depressão e/ou ideias e comportamento suicida.

- Gravidez: Levetiracetam não deve ser usado durante a gravidez a menos que seja clinicamente necessário (categoria de risco na gravidez C).

- Lactação: Levetiracetam é excretado no leite humano materno. Portanto, a amamentação não é recomendada. No entanto, se o tratamento com levetiracetam for necessário durante a amamentação, o risco/benefício do tratamento deve ser avaliado tendo em consideração a importância da amamentação.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas: Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas. Devido a possíveis sensibilidades individuais diferentes, alguns pacientes poderão apresentar sonolência ou outros sintomas relacionados com o sistema nervoso central, especialmente no início do tratamento ou após um aumento da dose. Assim sendo, recomenda-se precaução nos pacientes que executam tarefas especializadas, por exemplo, condução de veículos ou utilização de máquinas (11).

Eventos adversos:

- Reação muito comum (> 1/10): Astenia, sonolência e dor de cabeça, nasofaringite, aumento da pressão arterial diastólica em crianças, vômito, redução da densidade mineral óssea.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): Astenia, fadiga, edema periférico, diarreia, gastroenterite, perda de apetite, náusea, dor abdominal, leucopenia, eosinofilia, neutropenia, aumento do número de enzimas hepáticas, artralgia, dor cervical, amnésia, ataxia, confusão, tontura, distúrbio de cognição, tremor, parestesia, vertigem, conjuntivite, diplopia, otalgia, comportamento anormal, agressividade, depressão, hostilidade, insônia, alteração de humor, aumento de apetite, ganho de peso, anorexia (o risco de anorexia é maior quando topiramato é coadministrado com levetiracetam), tosse, congestão nasal, faringite, rinite, dor.

Reação incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): ideação suicida, crise epiléptica parcial, sintomas psicóticos (11).

Interações medicamentosas: Foram observados relatos isolados de diminuição de eficácia quando o laxante osmótico macrogol foi administrado concomitantemente a levetiracetam oral. Assim, a administração oral de macrogol não deve ser realizada dentro de 1 hora (antes ou após) da administração de levetiracetam (11).

Populações especiais que podem necessitar de ajuste de dose:

1. Crianças e adolescentes entre 6 e 17 anos com peso de 25 a 50 kg: dose diária de 20 a 60 mg/kg/dia.
2. Pacientes com comprometimento renal: em pacientes com peso superior a 50 kg, a dose diária deve variar entre 1000 e 2000 mg se depuração de creatinina entre 50-79 mL/min/1,73 m², entre 500 e 1500 mg se depuração de creatinina entre 30-49 mL/min/1,73 m², entre 500 e 1000 mg se depuração de creatinina < 30 mL/min/1,73 m² e entre 500 e 1000 mg uma vez ao dia se fase terminal de doença renal com pacientes sujeitos à diálise.
3. Pacientes com comprometimento hepático: redução de 50% da dose diária de manutenção, quando a depuração de creatinina for < 60 mL/min/1,73 m² em pacientes com comprometimento hepático grave.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3. Preço da tecnologia.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Levetiracetam (Etira) 500 mg - Embalagem com 30 comprimidos	R\$ 2,25 por comprimido	R\$ 3,10 por comprimido	Mínimo: R\$1,90 Média ponderada: R\$2,83
Levetiracetam (Etira) 1000 mg - Embalagem com 30 comprimidos	R\$ 4,50 por comprimido	R\$ 6,20 por comprimido	Mínimo: R\$ 4,95 Média ponderada: R\$ 4,95

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê, citado como Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem impostos retirado da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) do dia 8 de dezembro de 2020.

² Preço do Etira® de acordo com a lista de preços de medicamentos - PMVG ICMS 18%, CMED (publicada em 03/03/2021 e atualizada em 16/03/2021).

³ Compras do Etira® realizadas nos últimos 18 meses conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Para a dose de 1000 mg foi encontrado apenas um registro no BPS. Busca em março de 2021.

Além do Etira®, consta na lista CMED o medicamento Keppra® em comprimidos de 500 mg e 1000 mg. Os preços são os mesmos praticados para o Etira®. Não há registros de compras públicas de Keppra® comprimidos de 500 mg e 1000 mg. Como é possível visualizar no quadro acima, o preço mínimo encontrado em públicas dos últimos 18 meses para a concentração de 500 mg é inferior ao utilizado pelo demandante no dossiê.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Aché Laboratórios Farmacêuticos SA sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de levetiracetam nas apresentações comprimidos de 500 mg e 1000 mg para pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas), epilepsia primariamente generalizada e crises mioclônicas em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil, como terapia adjuvante em casos refratários.

Atualmente, levetiracetam na apresentação comprimido é listado no PCDT de epilepsia nas concentrações de 250 mg e de 750 mg. O demandante solicitou a incorporação de levetiracetam nas concentrações de 500 mg e 1000 mg para as indicações já constantes em PCDT, sem modificação da posologia. A saber, as indicações constantes em PCDT para levetiracetam comprimido são:

- Terapia adjuvante no tratamento de crises focais/parciais com ou sem generalização secundária a partir dos 6 anos e peso igual ou superior a 25 kg;
- Terapia adjuvante de crises tônico-clônicas primárias generalizadas em pacientes com epilepsia idiopática generalizada, a partir dos 6 anos e peso igual ou superior a 25 kg;
- Terapia adjuvante de crises mioclônicas secundária em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil a partir dos 12 anos e peso igual ou superior a 25 kg.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante realizou uma revisão sistemática da literatura sobre a eficácia e segurança de levetiracetam em pacientes com epilepsia. Contudo, como levetiracetam já foi avaliado em relação a estes aspectos pela Conitec em 2017 (12,13) e incorporado ao SUS, e considerando que a proposta é de incorporação dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg sem alteração na posologia atualmente recomendada, detalhes sobre a revisão sistemática não serão apresentados.

Dada a característica da demanda, considerou-se apropriado como dado clínico a avaliação da bioequivalência entre os comprimidos. Dessa forma, a evidência sobre o estudo de bioequivalência fornecida pelo demandante, utilizada para o registro do medicamento perante a Anvisa, será apresentada.

6.1.1 Estudo de bioequivalência

O demandante apresentou os resultados do estudo de bioequivalência entre levetiracetam 1000 mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) e o medicamento Keppra® (UCB Biopharma Ltda) (14). Este estudo foi utilizado para obtenção do registro do Etira® perante a Anvisa.

O estudo de bioequivalência foi patrocinado pela Aché, sendo este aberto, de dose única, randomizado, cruzado, com dois tratamentos, dois períodos, duas sequências e utilizando sujeitos sadios em jejum de ambos os gêneros com idade variando entre 18-50 anos.

Quarenta voluntários sadios foram incluídos (para atingir um poder mínimo de 80%). Os parâmetros C_{max_D} , ASC_{0-t_D} , ASC_{0-inf_D} , T_{max} , $ASC_{\%extrap}$, $T_{1/2}$ e K_{el} foram determinados utilizando o software WinNonlin (Phoenix). Devido às concentrações diferentes do medicamento teste (Etira® 1000 mg) e comparador (Kepra® 750 mg), durante a análise estatística foi realizada normalização dos parâmetros farmacocinéticos pela dose. Essa correção é possível, pois o levetiracetam apresenta linearidade farmacocinética na extensão de 500 a 5000 mg.

Para obter a conclusão sobre a comparabilidade entre os medicamentos, os extremos do intervalo de confiança construído para as médias geométricas dos parâmetros primários de concentração máxima (C_{max}) e a área sob a curva (ASC) deveriam estar compreendidos entre 80% e 125%. Os resultados podem ser observados no Quadro 4 e as curvas médias das concentrações plasmáticas pelo tempo após administração oral da formulação de Etira® (teste) e Kepra® (comparador) podem ser visualizadas na Figura 1.

Quadro 4. Intervalos de confiança de 90% para a razão entre Etira e Kepra.

C_{max}	ASC_{0-t}
93,49% - 106,69%	101,24% - 107,17%
Poder do teste	
99,99%	100%

ASC_{0-t} : área sob a curva do tempo zero até tempo t.

Fonte: dossiê do demandante (página 46).

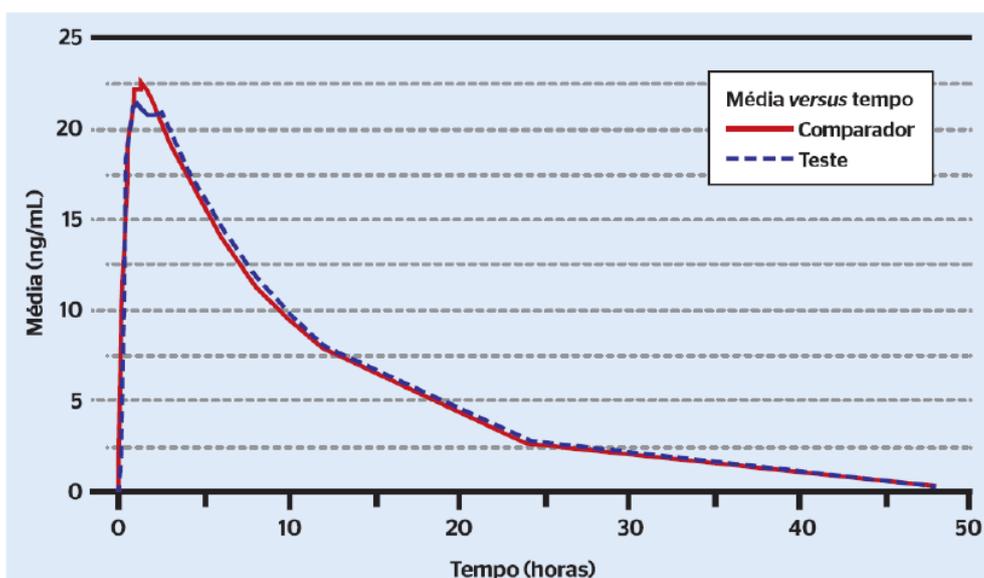


Figura 1. Curvas médias da concentração plasmática de levetiracetam pelo tempo após a administração oral da formulação teste (Etira) e comparador (Kepra). Curvas normalizadas pela dose administrada.

Fonte: material do demandante (página 47).

Dessa forma, pode-se constatar que as curvas farmacocinéticas dos medicamentos Etira® e Kepra® são estatisticamente comparáveis em relação à velocidade (C_{max}) e extensão (ASC) de absorção, quando os medicamentos são administrados em jejum e após normalização pela dose, uma vez que os resultados cumpriram com os requisitos da legislação nacional no processo de registro do medicamento, concluindo pela bioequivalência entre Etira® e Kepra®.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

O demandante apresentou como estudo econômico análises de custo-minimização e de impacto orçamentário avaliando a inclusão de levetiracetam em comprimidos de 500 mg e 1000 mg para as indicações já preconizadas no PCDT da epilepsia. Estes estudos são apresentados nos tópicos a seguir.

7.1 Análise de custo-minimização

O Quadro 5 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (15).

Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado. Todos os parâmetros de efetividade são mantidos, a única modificação está no número de comprimidos tomados. Intervalo de administração e dose permanecem inalterados.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Levetiracetam, avaliado em uma única dose (1500 mg no caso de epilepsia mioclônica juvenil e 2000 mg no caso de epilepsia focal e generalizada)	Parcialmente adequado. O cenário apresentado reflete apenas uma das possíveis combinações entre comprimidos para se atingir uma das possíveis doses de tratamento. A técnica adicionou outros cenários, considerando doses diárias de 1000 a 3000 mg e todas as combinações possíveis entre comprimidos.
População em estudo e subgrupos	Pacientes com epilepsia em terapia adjuvante.	Adequado.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Não aplicável (análise de custo-minimização).	Adequado.
Horizonte temporal	1 ano.	Adequado considerando que se trata de uma análise de custo-minimização.
Taxa de desconto	Não aplicado.	Adequado considerando o horizonte temporal de 1 ano.
Perspectiva da análise	SUS.	Adequado.
Medidas da efetividade	Não aplicado.	Adequado considerando que se trata de uma análise de custo-minimização.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não aplicado.	Adequado considerando que se trata de uma análise de custo-minimização.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Preço das doses de comprimidos já disponíveis no SUS oriundos de compra pública (pregão) e das apresentações propostas da tabela CMED PMVG sem impostos.	Inadequado. Levetiracetam não está sujeito a desoneração de impostos. Nas análises da parecerista foram explorados preços da tabela CMED PMVG 18% e preços de compras públicas (BPS/SIASG).
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$).	Adequado.
Método de modelagem	Diferença simples de custos.	Adequado.
Pressupostos do modelo	Bioequivalência entre as diferentes apresentações de levetiracetam. Não foi considerada taxa de mortalidade ou descontinuação. Não foi considerado desperdício de medicamento.	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise determinística univariada. Análise probabilística: foi considerada uma distribuição normal com mínimo de 1000 mg e máximo de 3000 mg.	Inadequado. Não foram informados dados suficientes para se avaliar se esta foi conduzida adequadamente, como quais comprimidos foram utilizados e seus valores. Inadequado. A dose diária de levetiracetam não pode assumir qualquer valor entre 1000 mg e 3000 mg, pois é uma variável discreta (depende das concentrações dos comprimidos), o que torna a abordagem empregada inadequada.

O demandante optou por apresentar estudo de custo-minimização, o que foi considerado adequado haja vista a bioequivalência entre as apresentações farmacêuticas, como mostrado no domínio clínico deste documento. Contudo, devido a limitações em relação aos preços e combinações entre comprimidos para se atingir a dose diária, uma nova análise, com racional semelhante à do proponente, foi conduzida. Além disso, o proponente apresentou duas análises, uma para pacientes com epilepsia mioclônica juvenil e outra para epilepsia focal e generalizada, que foram unificadas no presente documento.

Considerou-se para a presente análise de custo-minimização apenas os gastos com a aquisição dos comprimidos para se atingir as possíveis doses recomendadas em PCDT, que variam de 1000 a 3000 mg por dia. Como a dose diária é dividida em duas tomadas, a cada 12 horas o paciente recebe de 500 a 1500 mg de levetiracetam.

Com a potencial incorporação dos comprimidos contendo 500 e 1000 mg de levetiracetam, quatro opções se tornariam disponíveis no SUS: levetiracetam 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg. Diferentes combinações entre os comprimidos são possíveis para se atingir a dose por administração (500 a 1500 mg), sendo que com a incorporação de duas novas apresentações as possibilidades de combinação aumentam. As possíveis combinações são mostradas no

Quadro 6. Em negrito e sublinhado são exibidas as combinações possíveis apenas com a incorporação dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg.

Dessa forma, para a dose diária de 1000 mg há 1 combinação de comprimidos possível no cenário atual e 2 combinações no cenário em análise. Para a dose diária de 2000 mg, há 2 combinações no cenário atual e 5 no cenário em análise. Finalmente, para a dose diária de 3000 mg, há 3 combinações possíveis no cenário atual e 8 no cenário em análise. É importante mencionar que o fato de todas essas combinações serem possíveis não equivale a dizer que ocorram na prática clínica com frequência, pois algumas podem envolver a ingestão de muitos comprimidos por administração, o que pode ser incômodo para o paciente.

Quadro 6. Combinações entre diferentes comprimidos de levetiracetam para se atingir cada uma das doses por tomada possíveis.

	500/1000 mg	1000/2000 mg	1500/3000 mg
Combinação 1	250 x 2	250 x 4	250 x 6
Combinação 2	<u>500</u>	<u>250 x 2 + 500</u>	<u>250 x 4 + 500</u>
Combinação 3		<u>500 x 2</u>	250 x 3 + 750
Combinação 4		250 + 750	<u>250 x 2 + 500 x 2</u>
Combinação 5		<u>1000</u>	<u>250 + 500 + 750</u>
Combinação 6			<u>500 x 3</u>
Combinação 7			<u>500 + 1000</u>
Combinação 8			750 x 2

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas). Em negrito e sublinhado são mostradas as combinações possíveis apenas com a incorporação dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg às opções já existentes.

Foram explorados os custos oriundos da lista CMED, considerando PMVG 18%, e custos provenientes de compras públicas, recuperados da base SIASG (Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais) através do Banco de Preços em Saúde (BPS), considerando compras realizadas nos últimos 18 meses. Os custos médios para cada comprimido bem como os valores mínimos e máximos são apresentados no Quadro 7. Além disso, são exibidos os custos médios normalizados por 100 mg, para facilitar a comparação de preço entre concentrações diferentes.

Quadro 7. Preço por comprimido de levetiracetam.

	Média	Média normalizada por 100 mg	Mínimo	Máximo
Comprimido de 250 mg				
PMVG 18%*	R\$ 1,04	R\$ 0,41	R\$ 0,74	R\$ 1,41
Compras públicas	R\$ 0,83	R\$ 0,33	R\$ 0,72	R\$ 1,54
Comprimido de 500 mg				
PMVG 18%*	R\$ 3,10	R\$ 0,62	R\$ 3,10	R\$ 3,10
Compras públicas	R\$ 2,83	R\$ 0,57	R\$ 1,90	R\$ 3,68
Comprimido de 750 mg				
PMVG 18%*	R\$ 4,90	R\$ 0,65	R\$ 2,23	R\$ 5,87
Compras públicas	R\$ 4,29	R\$ 0,57	R\$ 1,39	R\$ 7,16
Comprimido de 1000 mg				

PMVG 18%*	R\$ 6,20	R\$ 0,62	R\$ 6,20	R\$ 6,20
Compras públicas ⁺	R\$ 4,95	R\$ 0,50	R\$ 4,95	R\$ 4,95

*Lista de preços CMED publicada em 03/03/2021 e atualizada em 16/03/2021.

⁺Não há dados na base SIASG, dessa forma foi considerado valor da única compra cadastrada no BPS, na modalidade convite e tipo de compra judicial.

A partir dos dados médios normalizados por 100 mg mostrados no quadro acima, é possível observar que o comprimido mais barato, tanto quando considerados dados da CMED quanto de compras públicas, é o de 250 mg, enquanto o mais caro é o de 750 mg.

A análise de custo-minimização foi conduzida pela técnica do DGITIS comparando cada uma das combinações possíveis atualmente (envolvendo apenas comprimidos de 250 mg e 750 mg) com cada combinação possível com a potencial incorporação dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg (o que resultaria na disponibilidade dos comprimidos de 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg). Levando em conta estas comparações, 22 cenários podem ocorrer. Como cenário caso base, foi escolhida uma única comparação para cada dose diária (1000 mg, 2000 mg e 3000 mg), considerando as combinações mais prováveis de serem utilizadas na prática clínica (que envolvem o menor número de comprimidos por tomada). Os outros cenários são apresentados como análise de sensibilidade. Em relação aos custos, no cenário caso base foram utilizados os valores médios de compras públicas. Os custos mínimos de compras públicas bem como custos médios e mínimos da lista CMED PMVG 18% são apresentados como análise de sensibilidade.

Apesar de os comprimidos de 500 e 1000 mg serem fabricados por duas indústrias (Aché e UCB), em compras públicas apenas aquisições da Aché foram localizadas. Para as outras concentrações e preços CMED, os valores de todos os fabricantes listados foram considerados, uma vez que a incorporação é por princípio ativo e não pela marca do medicamento.

7.1.2 Resultados da análise de custo-minimização

O resultado do cenário caso base é apresentado na Tabela 1, onde a combinação que envolve menos comprimidos para se atingir a dose por administração é mostrada. Os custos considerados correspondem aos valores médios de compras públicas.

Tabela 1. Resultado do cenário caso base da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço médio de compras públicas).

	Combinação de comprimidos*	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 1000 mg			
Atual	250 mg x 2	2	
Proposto	500 mg x 1	1	+R\$ 854
Dose diária de 2000 mg			
Atual	250 mg x 1+ 750 mg x 1	2	
Proposto	1000 mg x 1	1	-R\$ 124
Dose diária de 3000 mg			

Atual	750 mg x 2	2	
Proposto	500 mg x 1 + 1000 mg x 1	2	-R\$ 584

*Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia).

De acordo com os resultados do cenário caso base, com a inserção dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg seria possível obter economia em 2 das 3 doses diárias (2000 mg e 3000 mg). Para a dose diária de 1000 mg, a tomada de dois comprimidos de 250 mg (combinação atual) em vez de um de 500 mg (combinação proposta) é mais econômica. É importante ressaltar que nem sempre a utilização dos comprimidos de 500 e 1000 mg resulta em um menor número de comprimidos ingeridos. Por exemplo, para uma dose diária de 3000 mg (dividida em 2 administrações de 1500 mg), em ambos os cenários dois comprimidos por tomada são necessários.

Os custos por administração e custos anuais com cada uma das combinações podem ser encontrados no Anexo 1.

7.1.3 Análise de sensibilidade do estudo de custo-minimização

Nas tabelas a seguir são mostrados os resultados para as mesmas combinações de comprimidos apresentadas no cenário caso base, porém considerando custos mínimos de compras públicas e custos médios e mínimos PMVG 18%.

Tabela 2. Resultado de cenário alternativo da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço mínimo de compras públicas).

	Combinação de comprimidos*	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 1000 mg			
Atual	250	2	
Proposto	500	1	+R\$ 336
Dose diária de 2000 mg			
Atual	250 + 750	2	
Proposto	1000	1	+R\$ 2073
Dose diária de 3000 mg			
Atual	750 x 2	2	
Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 2971

*Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia). Dose em mg.

Tabela 3. Resultado de cenário alternativo da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço médio PMVG 18%).

	Combinação de comprimidos*	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 1000 mg			
Atual	250	2	
Proposto	500	1	+R\$ 745

Dose diária de 2000 mg			
Atual	250 + 750	2	
Proposto	1000	1	+R\$ 190
Dose diária de 3000 mg			
Atual	750	2	
Proposto	500 + 1000	2	-R\$ 365

*Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia). Dose em mg.

Tabela 4. Resultado de cenário alternativo da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço mínimo PMVG 18%).

	Combinação de comprimidos*	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 1000 mg			
Atual	250 x 2	2	
Proposto	500	1	+R\$ 1183
Dose diária de 2000 mg			
Atual	250 + 750	2	
Proposto	1000	1	+R\$ 2358
Dose diária de 3000 mg			
Atual	750	2	
Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 3533

*Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia). Dose em mg.

Nas análises alternativas apresentadas acima é possível observar que a economia encontrada no cenário caso base não se repete. Quando considerado o preço mínimo de compras públicas, para nenhuma das doses diárias envolvendo os comprimidos de 500 mg e 1000 mg há economia. Resultado igual é observado quando considerado preço mínimo da lista CMED PMVG 18%. Quando utilizado preço médio da lista CMED, há economia para a dose diária de 3000 mg.

A seguir são mostrados os resultados da análise de custo-minimização para todas as combinações entre comprimidos possíveis.

Tabela 5. Resultado de todos os cenários possíveis da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço médio compras públicas).

		Combinação de comprimidos*	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 1000 mg				
Cenário único	Atual	250 x 2	2	
	Proposto	500	1	+R\$ 854
Dose diária de 2000 mg				
Cenário 1	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	250 x 2 + 500	3	+R\$ 854
Cenário 2	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	500 x 2	2	+R\$ 1.708

Cenário 3	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	1000	1	+R\$ 1.190
Cenário 4	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	250 x 2 + 500	3	-R\$ 460
Cenário 5	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	500 x 2	2	+R\$ 394
Cenário 6	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	1000	1	-R\$ 124
Dose diária de 3000 mg				
Cenário 1	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	+R\$ 854
Cenário 2	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 1.708
Cenário 3	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 2.168
Cenário 4	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 2.562
Cenário 5	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 2.044
Cenário 6	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	-R\$ 460
Cenário 7	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 394
Cenário 8	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 854
Cenário 9	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 1.248
Cenário 10	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 730
Cenário 11	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	-R\$ 1.774
Cenário 12	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	-R\$ 920
Cenário 13	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	-R\$ 460
Cenário 14	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	500 x 3	3	-R\$ 66
Cenário 15	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	500 + 1000	2	-R\$ 584

*Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia). Dose em mg.

Tabela 6. Resultado de todos os cenários possíveis da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço mínimo compras públicas).

		Combinação de comprimidos*	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 1000 mg				
Cenário único	Atual	250 x 2	2	
	Proposto	500	1	+R\$ 336
Dose diária de 2000 mg				
Cenário 1	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	250 x 2 + 500	3	+R\$ 336
Cenário 2	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	500 x 2	2	+R\$ 672
Cenário 3	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	1000	1	+R\$ 1.511
Cenário 4	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	250 x 2 + 500	3	+R\$ 898
Cenário 5	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	500 x 2	2	+R\$ 1.234
Cenário 6	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	1000	1	+R\$ 2.073
Dose diária de 3000 mg				
Cenário 1	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	+R\$ 336
Cenário 2	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 672
Cenário 3	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	-R\$ 226
Cenário 4	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 1.007
Cenário 5	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 1.847
Cenário 6	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	+R\$ 898
Cenário 7	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 1.234
Cenário 8	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 336
Cenário 9	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 1.570
Cenário 10	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 2.409
Cenário 11	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	+R\$ 1.460
Cenário 12	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 1.796
Cenário 13	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 898
Cenário 14	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 2.132

		Combinação de comprimidos*	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Cenário 15	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 2.971

*Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia). Dose em mg.

Tabela 7. Resultado de todos os cenários possíveis da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço médio PMVG 18%).

		Combinação de comprimidos*	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 1000 mg				
Cenário único	Atual	250 x 2	2	
	Proposto	500	1	+R\$ 745
Dose diária de 2000 mg				
Cenário 1	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	250 x 2 + 500	3	+R\$ 745
Cenário 2	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	500 x 2	2	+R\$ 1.489
Cenário 3	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	1000	1	+R\$ 1.489
Cenário 4	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	250 x 2 + 500	3	-R\$ 555
Cenário 5	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	500 x 2	2	+R\$ 190
Cenário 6	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	1000	1	+R\$ 190
Dose diária de 3000 mg				
Cenário 1	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	+R\$ 745
Cenário 2	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 1.489
Cenário 3	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 2.044
Cenário 4	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 2.234
Cenário 5	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 2.234
Cenário 6	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	-R\$ 555

		Combinação de comprimidos*	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Cenário 7	Atual	250 x 3+ 750	4	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 190
Cenário 8	Atual	250 x 3+ 750	4	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 745
Cenário 9	Atual	250 x 3+ 750	4	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 934
Cenário 10	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 934
Cenário 11	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	-R\$ 1.854
Cenário 12	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	-R\$ 1.110
Cenário 13	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	-R\$ 555
Cenário 14	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	500 x 3	3	-R\$ 365
Cenário 15	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	500 + 1000	2	-R\$ 365

*Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia). Dose em mg.

Tabela 8. Resultado de todos os cenários possíveis da análise de custo-minimização comparando comprimidos de levetiracetam (preço mínimo PMVG 18%).

		Combinação de comprimidos*	Número de comprimidos por administração	Custo anual incremental por paciente
Dose diária de 1000 mg				
Cenário único	Atual	250 x 2	2	
	Proposto	500	1	+R\$ 1.183
Dose diária de 2000 mg				
Cenário 1	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	250 x 2 + 500	3	+R\$ 1.183
Cenário 2	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	500 x 2	2	+R\$ 2.365
Cenário 3	Atual	250 x 4	4	
	Proposto	1000	1	+R\$ 2.365
Cenário 4	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	250 x 2 + 500	3	+R\$ 1.175
Cenário 5	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	500 x 2	2	+R\$ 2.358
Cenário 6	Atual	250 + 750	2	
	Proposto	1000	1	+R\$ 2.358
Dose diária de 3000 mg				
Cenário 1	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	+R\$ 1.183
Cenário 2	Atual	250 x 6	6	

	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 2.365
Cenário 3	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 1.190
Cenário 4	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 3.548
Cenário 5	Atual	250 x 6	6	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 3.548
Cenário 6	Atual	250 x 3+ 750	4	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	+R\$ 1.175
Cenário 7	Atual	250 x 3+ 750	4	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 2.358
Cenário 8	Atual	250 x 3+ 750	4	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 1.183
Cenário 9	Atual	250 x 3+ 750	4	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 3.541
Cenário 10	Atual	250 x 3 + 750	4	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 3.541
Cenário 11	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 x 4 + 500	5	+R\$ 1.168
Cenário 12	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 x 2 + 500 x 2	4	+R\$ 2.351
Cenário 13	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	250 + 500 + 750	3	+R\$ 1.175
Cenário 14	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	500 x 3	3	+R\$ 3.533
Cenário 15	Atual	750 x 2	2	
	Proposto	500 + 1000	2	+R\$ 3.533

*Por dose tomada (a dose diária é dividida em duas administrações por dia). Dose em mg.

As análises com todos os cenários possíveis mostram que, em geral, as combinações atualmente disponíveis são as mais econômicas. Contudo, há cenários em que a adição dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg gera economia. Quando considerado o preço médio de compras públicas, 8 dos 22 (36%) cenários de comparação se mostraram mais econômicos quando as doses de 500 mg 1000 mg foram utilizadas na combinação. Já quando considerado o preço mínimo praticado em compras públicas, apenas 1 dos 22 (4%) cenários foram favoráveis para estas apresentações. Porém, é importante ressaltar que há um volume muito maior de compras públicas para as doses de 250 mg e 750 mg, que são as citadas no PCDT.

No caso de preços retirados da lista CMED (PMVG 18%), quando utilizado o preço médio dos comprimidos, 7 dos 22 (32%) cenários foram mais econômicos com o uso de comprimidos de 500 mg e 1000 mg. Quando considerado o preço

mínimo da lista, nenhum cenário foi vantajoso para os comprimidos de 500 mg e 1000 mg, o que pode estar associado ao fato de que há mais fabricantes das doses de 250 mg e 750 mg do que das doses de 500 mg e 1000 mg.

De modo geral, economia foi observada em cenários onde os comprimidos de 500 e 1000 mg substituíram o de 750 mg, pois os valores médios deste comprimido são mais elevados do que os outros, como pode ser observado no Quadro 7 com os preços normalizados por 100 mg.

7.2 Análise de impacto orçamentário

O demandante submeteu duas análises de impacto orçamentário: uma para pacientes com epilepsia focal e generalizada e outra para pacientes com epilepsia mioclônica juvenil. As análises compararam o cenário atual (comprimidos de 250 mg e 750 mg) com o cenário proposto (comprimidos de 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg). Apenas os custos de aquisição dos medicamentos foram utilizados. No presente relatório, é apresentada uma análise única envolvendo as duas populações (Figura 3).

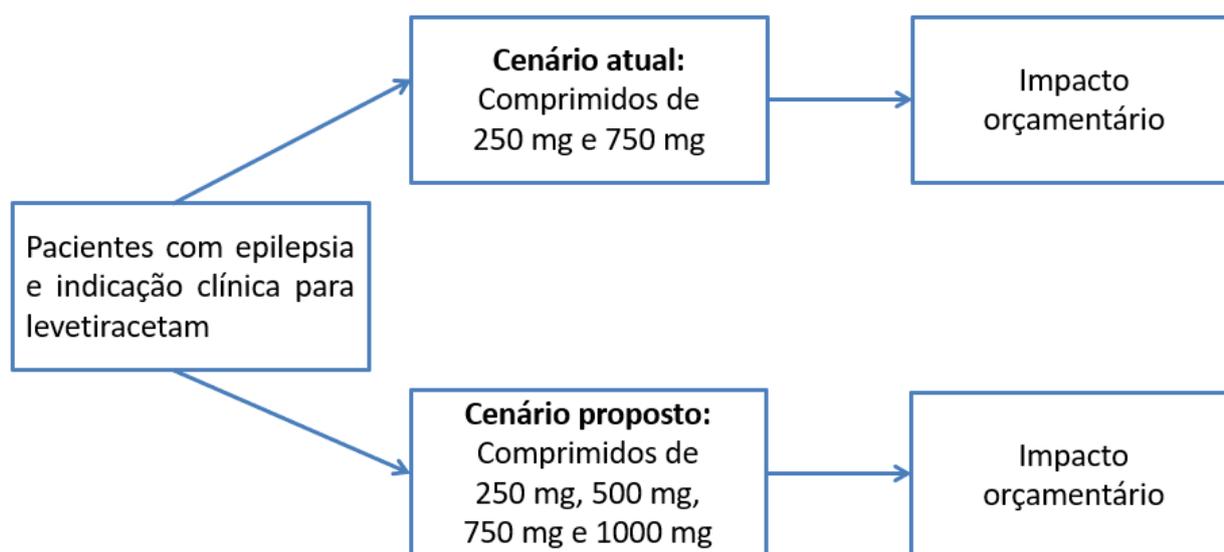


Figura 2. Estrutura esquemática da análise de impacto orçamentário.

Fonte: elaboração própria.

Como levetiracetam em comprimidos de 250 mg e 750 mg já está disponível no SUS para tratamento adjuvante de epilepsia, uma abordagem diferente da proposta pelo demandante foi utilizada para o cálculo do impacto orçamentário. A fim de se estimar um quadro mais fidedigno do uso de levetiracetam, dados reais de consumo foram utilizados. A partir de dados do SIASUS (Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS), foi buscado o número de pacientes únicos (representados por Cartões Nacionais de Saúde) em uso de levetiracetam, utilizando PostgreSQL. O primeiro ano em que a busca retornou resultados foi 2020, com um total de 2.753 pacientes em tratamento com levetiracetam em comprimidos de 250 mg ou de 750 mg. A partir dos dados referentes a 2020, foi estimada a população para o cenário

atual (250 mg e 750 mg) entre 2022 e 2026 e a população para o cenário proposto (250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg) para este mesmo período.

Como 2020 foi o primeiro ano de utilização de levetiracetam em comprimidos no SUS, é preciso considerar que o cenário chamado “atual” ainda está em processo de difusão da tecnologia. Desta forma, para estimativa desse cenário, foi considerado que o ano 2020 representou 20% da difusão total de levetiracetam para epilepsia, e que ao final de 5 anos (2024), a difusão chegaria a 100%, de maneira linear. É importante mencionar que no presente caso a difusão não é comparativa com outros medicamentos, pois os dados base para cálculo são específicos para levetiracetam. Considerando esta abordagem não comparativa, a difusão do levetiracetam chegaria ao seu máximo (100%) em 5 anos. Além da taxa de difusão do levetiracetam, também foi aplicada correção pelo crescimento populacional, de acordo com dados do IBGE. O Quadro 8 apresenta a estimativa da população. As linhas mostradas em azul correspondem aos anos incluídos na presente análise de impacto orçamentário.

Quadro 8. Estimativa da população-alvo para a análise de impacto orçamentário.

Ano	Difusão da tecnologia	População com epilepsia em uso de levetiracetam
2020	20%	2.753
2021	40%	5.547
2022	60%	8.379
2023	80%	11.248
2024	100%	14.150
2025	100%	14.238
2026	100%	14.321

Considerando que a dose diária pode variar entre 1000 a 3000 mg por dia, assumiu-se dois cenários para análise: no primeiro cenário, a distribuição de doses entre os pacientes seguiria uma distribuição uniforme (Figura 3), enquanto no segundo cenário, a distribuição seria normal (Figura 4). A distribuição uniforme foi utilizada no cenário caso base e a normal consta como análise de sensibilidade.

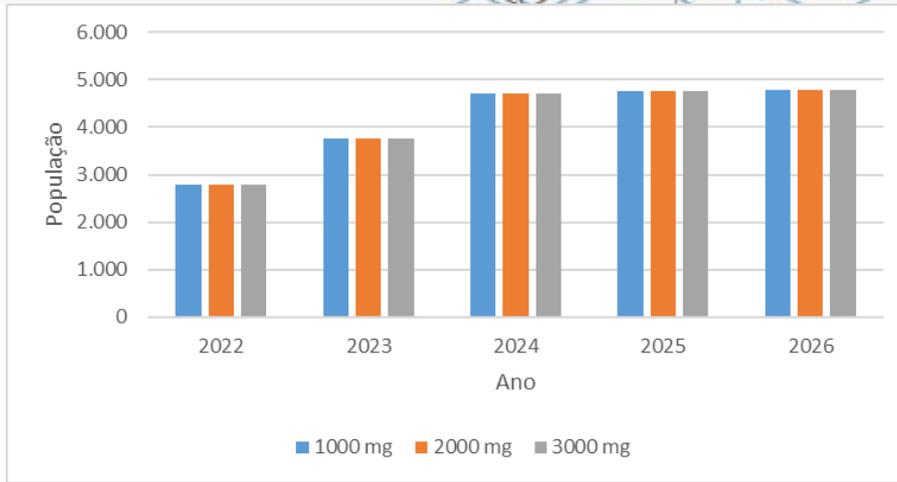


Figura 3. População anual por dose diária (distribuição uniforme).
Fonte: elaboração própria.

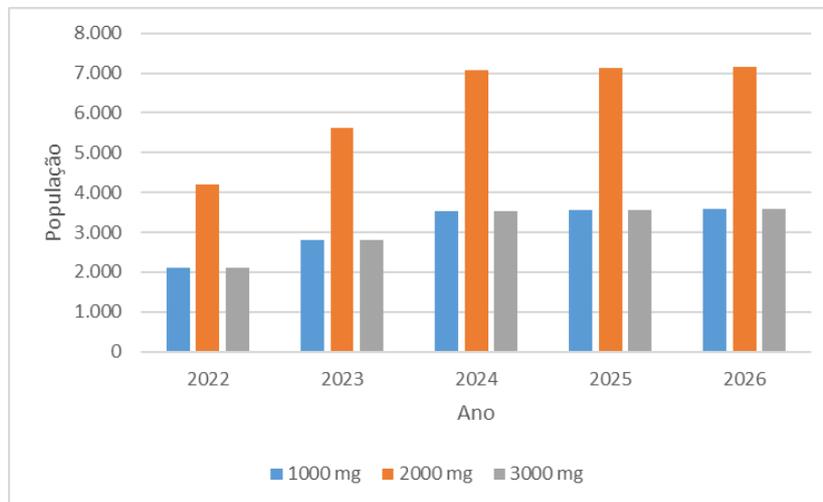


Figura 4. População anual por dose diária (distribuição normal).
Fonte: elaboração própria.

As combinações utilizadas para cada dose diária foram as mesmas utilizadas no cenário caso base da análise de custo-minimização. No cenário base da análise de impacto orçamentário, foi considerado que combinações envolvendo os comprimidos de 500 mg e 1000 mg seriam utilizadas por 50% da população, sendo que os outros 50% utilizariam as combinações que já são possíveis (com comprimidos de 250 mg e 750 mg). Em análise de sensibilidade, é apresentado resultado considerando que no cenário proposto todos os pacientes (100%) passariam a usar combinações que envolvem os comprimidos de 500 mg e 1000 mg. Custos médios de compras públicas foram considerados no cenário caso base, sendo que os outros custos (mínimo de compras públicas e mínimo e médio PMVG 18%) são apresentados como análise de sensibilidade. Mais detalhes sobre custos podem ser encontrados no Anexo 1.

7.2.2 Resultados da análise de impacto orçamentário

Na Tabela 9 são apresentados os resultados da análise caso base de impacto orçamentário, considerando as combinações de tratamento que utilizam o menor número de comprimidos para cada dose diária (as mesmas utilizadas no cenário base da análise de custo-minimização), utilização de combinações envolvendo comprimidos de 500 mg e 1000 mg por 50% da população e preços médios de compras públicas. Em seguida, o resultado é apresentado de forma gráfica.

Tabela 9. Resultado do cenário caso base da análise de impacto orçamentário com a incorporação de comprimidos de levetiracetam de 500 mg e 1000 mg.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário cenário proposto	Impacto orçamentário incremental
2022	8.379	R\$ 31.313.653	R\$ 31.517.518	R\$ 203.865
2023	11.248	R\$ 42.034.456	R\$ 42.308.118	R\$ 273.662
2024	14.150	R\$ 52.883.226	R\$ 53.227.518	R\$ 344.292
2025	14.238	R\$ 53.209.885	R\$ 53.556.303	R\$ 346.419
2026	14.321	R\$ 53.522.648	R\$ 53.871.103	R\$ 348.455
Total em 5 anos		R\$ 232.963.869	R\$ 234.480.561	R\$ 1.516.692

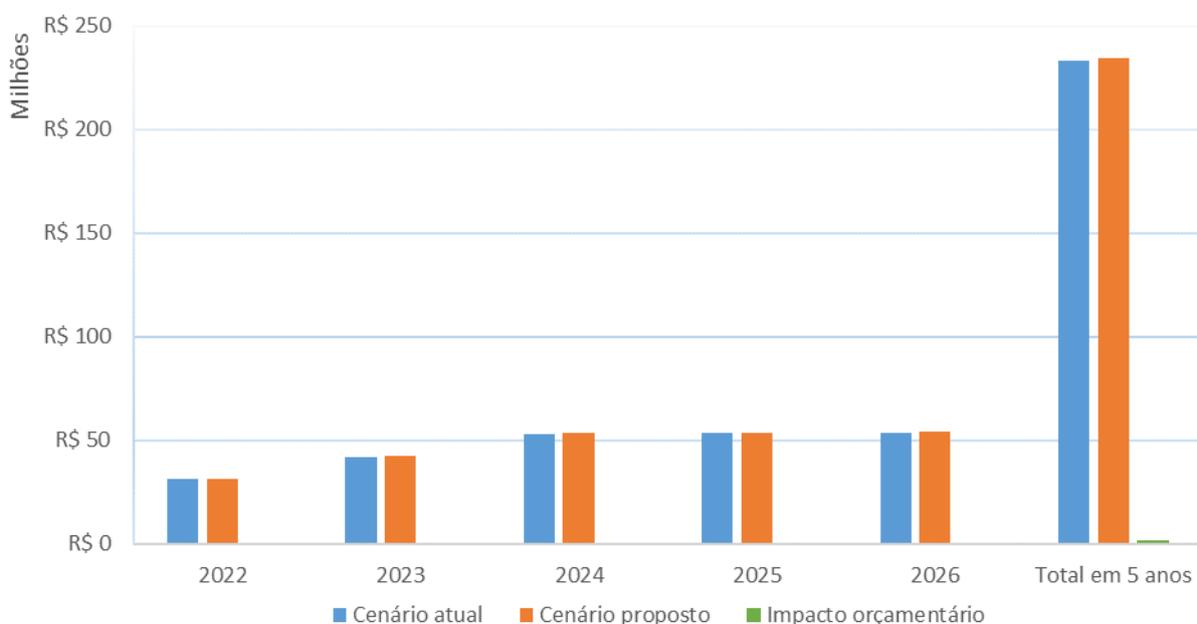


Figura 5. Resultado da análise de impacto orçamentário para o cenário caso base.

Fonte: elaboração própria.

Com a potencial incorporação dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg, resultando na disponibilidade de levetiracetam 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg para tratamento adjuvante de epilepsia generalizada, o cenário caso base geraria um impacto de R\$ 1.516.692 ao longo de 5 anos (aumento de 0,65% nos gastos com levetiracetam).

7.2.3 Análise de sensibilidade da análise de impacto orçamentário

No quadro a seguir são resumidas as características de todos os cenários avaliados na análise de impacto orçamentário.

Quadro 9. Cenários da análise de impacto orçamentário.

	Preço	Distribuição de pacientes em relação à dose diária	Proporção de pacientes utilizando combinações com 500 mg e 1000 mg
Cenário caso base	Médio de compras públicas (BPS/SIASG)	uniforme	50%
Cenário alternativo 1	Médio de compras públicas (BPS/SIASG)	normal	50%
Cenário alternativo 2	Mínimo de compras públicas (BPS/SIASG)	uniforme	50%
Cenário alternativo 3	Mínimo de compras públicas (BPS/SIASG)	normal	50%
Cenário alternativo 4	Médio PMVG 18% (CMED)	uniforme	50%
Cenário alternativo 5	Médio PMVG 18% (CMED)	normal	50%
Cenário alternativo 6	Mínimo PMVG 18% (CMED)	uniforme	50%
Cenário alternativo 7	Mínimo PMVG 18% (CMED)	normal	50%
Cenário alternativo 8	Médio de compras públicas (BPS/SIASG)	uniforme	100%
Cenário alternativo 9	Médio de compras públicas (BPS/SIASG)	normal	100%
Cenário alternativo 10	Mínimo de compras públicas (BPS/SIASG)	uniforme	100%
Cenário alternativo 11	Mínimo de compras públicas (BPS/SIASG)	normal	100%
Cenário alternativo 12	Médio PMVG 18% (CMED)	uniforme	100%
Cenário alternativo 13	Médio PMVG 18% (CMED)	normal	100%
Cenário alternativo 14	Mínimo PMVG 18% (CMED)	uniforme	100%
Cenário alternativo 15	Mínimo PMVG 18% (CMED)	normal	100%

Na Tabela 10 são apresentados os impactos orçamentários incrementais acumulados em 5 anos de todos os cenários. É possível observar que nenhum cenário gera economia.

Tabela 10. Resultados de todos os cenários da avaliação de impacto orçamentário.

Impacto orçamentário acumulado em 5 anos	
Cenário caso base	R\$ 1.516.692
Cenário alternativo 1	R\$ 170.645
Cenário alternativo 2	R\$ 55.890.095
Cenário alternativo 3	R\$ 58.076.147
Cenário alternativo 4	R\$ 5.915.098
Cenário alternativo 5	R\$ 5.915.690
Cenário alternativo 6	R\$ 73.483.720
Cenário alternativo 7	R\$ 73.491.069
Cenário alternativo 8	R\$ 3.033.384
Cenário alternativo 9	R\$ 341.290
Cenário alternativo 10	R\$ 111.780.190
Cenário alternativo 11	R\$ 116.152.294
Cenário alternativo 12	R\$ 63.285.292
Cenário alternativo 13	R\$ 11.831.380
Cenário alternativo 14	R\$ 146.967.441
Cenário alternativo 15	R\$ 146.982.139

7.3 Considerações sobre análises econômicas

O cenário caso base adotado para a análise de custo-minimização indicou economia para a dose diária de 2000 mg (-R\$ 124 por paciente) e 3000 mg (-R\$ 584), mas não para a de 1000 mg (R\$ 854). Já a análise de impacto orçamentário do cenário base não sugere economia, pois nessa análise o consumo das três doses é estimado de forma ponderada pela população. Adotando-se tanto uma distribuição uniforme quanto normal de consumo, o ônus relacionado à dose de 1000 mg supera a economia obtida com as doses de 2000 mg e 3000 mg.

As análises de sensibilidade, que consideraram preço mínimo de compras públicas e médio e mínimo de lista CMED, mostraram em geral cenários em que há impacto financeiro quando as combinações que envolvem os comprimidos de 500 mg e 1000 mg são utilizados. Considerando todos os cenários explorados (cenário caso base e alternativos), a incorporação desses comprimidos poderia gerar desde uma economia anual por paciente de R\$ 1.774 até um ônus de R\$ 3.548. Na maioria dos casos em que houve economia, o comprimido de 750 mg foi substituído, uma vez que, em geral, os preços unitários médios dessa apresentação se mostraram os mais elevados. De acordo com os resultados da análise de impacto orçamentário, que pondera todas as doses diárias (1000 mg, 2000 mg e 3000 mg), poderia haver impacto acumulado em 5 anos variando de R\$ 170.645 a R\$ 146.982.139.

É importante mencionar que há um volume muito maior de compras públicas para os comprimidos de 250 mg e 750 mg, já citados em PCDT. Além disso, há mais fabricantes de comprimidos com essas concentrações. Estes dois fatores, volume de venda e competição, podem contribuir para a prática de preços mínimos mais baixos atualmente observados.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de levetiracetam na forma farmacêutica comprimido é indicado no PCDT de epilepsia, especificamente como terapia adjuvante nos tratamentos de crises focais/parciais com ou sem generalização secundária, de crises tônico-clônicas primárias generalizadas em pacientes com epilepsia idiopática generalizada, e de crises mioclônicas secundárias em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil. A dose diária de levetiracetam pode variar entre 1000 e 3000 mg, sendo que no PCDT são citados como opções de tratamento os comprimidos de 250 mg e 750 mg. A demanda avaliada neste documento se refere à adição dos comprimidos de 500 mg e 1000 mg ao arsenal terapêutico, sem modificação do esquema posológico.

Como evidência clínica, o estudo de bioequivalência entre levetiracetam 1000 mg (Etira[®]) e 750 mg (Keppra[®]) foi considerado. O estudo concluiu pela comparabilidade entre os comprimidos após normalização pela dose. Dessa forma, os comprimidos nas concentrações de 500 mg e 1000 mg poderiam se tornar opções de tratamento em adição aos comprimidos já listados em PCDT de 250 mg e 750 mg, sem prejuízo da eficácia clínica. Ressalta-se que a incorporação não ocorre por marca e sim por princípio ativo, e que levetiracetam em comprimidos de 500 mg e 1000 mg estão disponíveis no mercado brasileiro como Etira[®] (Aché) e como Keppra[®] (UCB).

Em relação à evidência econômica, diferentes cenários foram explorados, que sugerem que possa haver desde economia (para as doses diárias de 2000 mg e 3000 mg) a impacto financeiro com a incorporação dos comprimidos de 500 e 1000 mg. No cenário utilizado como caso base da análise de custo-minimização, onde foram considerados custos médios de compras públicas, foi observado incremento no custo anual por paciente de R\$ 854 para indivíduos que utilizam uma dose diária de 1000 mg e economia de R\$ 124 e R\$ 584 para pacientes em tratamento com doses diárias de 2000 mg e 3000 mg, respectivamente. Em relação ao impacto orçamentário, com as opções de comprimidos de 250 mg, 500 mg, 750 mg e 1000 mg disponíveis, foi estimado um impacto acumulado em 5 anos de R\$ 1.516.692 no cenário caso base. Em conclusão, de acordo com preços médios praticados atualmente em compras públicas, pode haver economia para os pacientes que utilizam as doses diárias de 2000 mg e 3000 mg, mas não para os que recebem 1000 mg por dia. Quando considerada a análise em nível populacional, a economia obtida com as doses mais altas acaba dominada pelo ônus da dose de 1000 mg.

9. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 98ª reunião ordinária, realizada no dia 09 de junho de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS de novas apresentações de comprimidos de levetiracetam nas concentrações de 500 mg e 1000 mg como terapia adjuvante de epilepsia para tratamento de crises focais/parciais com ou sem generalização secundária, de crises tônico-clônicas primárias generalizadas em pacientes com epilepsia idiopática generalizada, e de crises mioclônicas secundárias em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil. Considerou-se após apreciação inicial do parecer técnico-científico que é previsto incremento nos gastos com levetiracetam sem vantagens significativas aos pacientes.

10. REFERÊNCIAS

1. Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2015;17(3):243–53.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475–82.
3. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522–30.
4. Thijs RD, Surges R, O’Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet* [Internet]. 2019;393(10172):689–701. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)
5. Ministério da Saude do Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. 2018.
6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512–21.
7. Marino R, Cukiert A, Pinho E. Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1986;44:243–54.
8. Fernandes JG, Schmidt MI, Monte TL. Prevalence of epilepsy. The Porto Alegre Study. *Epilepsia.* 1992;33(132).
9. Noronha ALA, Borges MA, Marques LHN, Zanetta DMT, Fernandes PT, De Boer H, et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia.* 2007;48(5):880–5.
10. Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults. *Med J Aust.* 2018;208(5):226–33.
11. Aché Laboratórios Farmacêuticos SA. Bula profissional Etira. 2020.
12. Conitec. Relatório 282 - Levetiracetam como terapia adjuvante em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia. 2017.
13. Conitec. Relatório 290 - Levetiracetam para o tratamento da Epilepsia. 2017.
14. ICF – Instituto de Ciências Farmacêuticas. Estudo de biodisponibilidade relativa entre duas formulações de Levetiracetam - Levetiracetam 1000mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) sob a forma de comprimido revestido versus o Keppra® 750mg (UCB Farchim SA.) sob a forma de comprimido revestido, e. 2017.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília, DF; 2014. 132 p.

11. ANEXOS

Quadro 10. Custos dos comprimidos de levetiracetam por tomada (preço médio PMVG 18%).

	500/1000 mg	750/1500 mg	1000/2000 mg	1250/2500 mg	1500/3000 mg
Combinação 1	R\$ 2,08	R\$ 3,12	R\$ 4,16	R\$ 5,20	R\$ 6,24
Combinação 2	R\$ 3,10	R\$ 4,14	R\$ 5,18	R\$ 6,22	R\$ 7,26
Combinação 3		R\$ 4,90	R\$ 6,20	R\$ 6,98	R\$ 8,02
Combinação 4			R\$ 5,94	R\$ 7,24	R\$ 8,28
Combinação 5			R\$ 6,20	R\$ 7,24	R\$ 9,04
Combinação 6				R\$ 8,00	R\$ 9,30
Combinação 7					R\$ 9,30
Combinação 8					R\$ 9,80

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas).

Quadro 11. Custos dos comprimidos de levetiracetam por tomada (preço mínimo PMVG 18%).

	500/1000 mg	750/1500 mg	1000/2000 mg	1250/2500 mg	1500/3000 mg
Combinação 1	R\$ 1,48	R\$ 2,22	R\$ 2,96	R\$ 3,70	R\$ 4,44
Combinação 2	R\$ 3,10	R\$ 3,84	R\$ 4,58	R\$ 5,32	R\$ 6,06
Combinação 3		R\$ 2,23	R\$ 6,20	R\$ 3,71	R\$ 4,45
Combinação 4			R\$ 2,97	R\$ 6,94	R\$ 7,68
Combinação 5			R\$ 6,20	R\$ 6,94	R\$ 6,07
Combinação 6				R\$ 5,33	R\$ 9,30
Combinação 7					R\$ 9,30
Combinação 8					R\$ 4,46

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas).

Quadro 12. Custos dos comprimidos de levetiracetam por tomada (preço médio compras públicas).

	500/1000 mg	750/1500 mg	1000/2000 mg	1250/2500 mg	1500/3000 mg
Combinação 1	R\$ 1,66	R\$ 2,49	R\$ 3,32	R\$ 4,15	R\$ 4,98
Combinação 2	R\$ 2,83	R\$ 3,66	R\$ 4,49	R\$ 5,32	R\$ 6,15
Combinação 3		R\$ 4,29	R\$ 5,66	R\$ 5,95	R\$ 6,78
Combinação 4			R\$ 5,12	R\$ 6,49	R\$ 7,32
Combinação 5			R\$ 4,95	R\$ 5,78	R\$ 7,95
Combinação 6				R\$ 7,12	R\$ 8,49
Combinação 7					R\$ 7,78
Combinação 8					R\$ 8,58

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas).

Quadro 13. Custos dos comprimidos de levetiracetam por tomada (preço mínimo compras públicas).

	500/1000 mg	750/1500 mg	1000/2000 mg	1250/2500 mg	1500/3000 mg
Combinação 1	R\$ 1,44	R\$ 2,16	R\$ 2,88	R\$ 3,60	R\$ 4,32
Combinação 2	R\$ 1,90	R\$ 2,62	R\$ 3,34	R\$ 4,06	R\$ 4,78
Combinação 3		R\$ 1,39	R\$ 3,80	R\$ 2,83	R\$ 3,55
Combinação 4			R\$ 2,11	R\$ 4,52	R\$ 5,24
Combinação 5			R\$ 4,95	R\$ 5,67	R\$ 4,01
Combinação 6				R\$ 3,29	R\$ 5,70
Combinação 7					R\$ 6,85
Combinação 8					R\$ 2,78

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas).

Quadro 14. Custos anuais com levetiracetam (preço médio PMVG 18%).

	500/1000 mg	750/1500 mg	1000/2000 mg	1250/2500 mg	1500/3000 mg
Combinação 1	R\$ 1.518	R\$ 2.278	R\$ 3.037	R\$ 3.796	R\$ 4.555
Combinação 2	R\$ 2.263	R\$ 3.022	R\$ 3.781	R\$ 4.541	R\$ 5.300
Combinação 3		R\$ 3.577	R\$ 4.526	R\$ 5.095	R\$ 5.855
Combinação 4			R\$ 4.336	R\$ 5.285	R\$ 6.044
Combinação 5			R\$ 4.526	R\$ 5.285	R\$ 6.599
Combinação 6				R\$ 5.840	R\$ 6.789
Combinação 7					R\$ 6.789
Combinação 8					R\$ 7.154

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas).

Quadro 15. Custos anuais com levetiracetam (preço mínimo PMVG 18%).

	500/1000 mg	750/1500 mg	1000/2000 mg	1250/2500 mg	1500/3000 mg
Combinação 1	R\$ 1.080	R\$ 1.621	R\$ 2.161	R\$ 2.701	R\$ 3.241
Combinação 2	R\$ 2.263	R\$ 2.803	R\$ 3.343	R\$ 3.884	R\$ 4.424
Combinação 3		R\$ 1.628	R\$ 4.526	R\$ 2.708	R\$ 3.249
Combinação 4			R\$ 2.168	R\$ 5.066	R\$ 5.606
Combinação 5			R\$ 4.526	R\$ 5.066	R\$ 4.431
Combinação 6				R\$ 3.891	R\$ 6.789
Combinação 7					R\$ 6.789
Combinação 8					R\$ 3.256

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas).

Quadro 16. Custos anuais com levetiracetam (preço médio compras públicas).

	500/1000 mg	750/1500 mg	1000/2000 mg	1250/2500 mg	1500/3000 mg
Combinação 1	R\$ 1.212	R\$ 1.818	R\$ 2.424	R\$ 3.030	R\$ 3.635
Combinação 2	R\$ 2.066	R\$ 2.672	R\$ 3.278	R\$ 3.884	R\$ 4.490
Combinação 3		R\$ 3.132	R\$ 4.132	R\$ 4.344	R\$ 4.949
Combinação 4			R\$ 3.738	R\$ 4.738	R\$ 5.344
Combinação 5			R\$ 3.614	R\$ 4.219	R\$ 5.804
Combinação 6				R\$ 5.198	R\$ 6.198
Combinação 7					R\$ 5.679
Combinação 8					R\$ 6.263

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas).

Quadro 17. Custos anuais com levetiracetam (preço mínimo compras públicas).

	500/1000 mg	750/1500 mg	1000/2000 mg	1250/2500 mg	1500/3000 mg
Combinação 1	R\$ 1.051	R\$ 1.577	R\$ 2.102	R\$ 2.628	R\$ 3.154
Combinação 2	R\$ 1.387	R\$ 1.913	R\$ 2.438	R\$ 2.964	R\$ 3.489
Combinação 3		R\$ 1.015	R\$ 2.774	R\$ 2.066	R\$ 2.592
Combinação 4			R\$ 1.540	R\$ 3.300	R\$ 3.825
Combinação 5			R\$ 3.614	R\$ 4.139	R\$ 2.927
Combinação 6				R\$ 2.402	R\$ 4.161
Combinação 7					R\$ 5.001
Combinação 8					R\$ 2.029

No cabeçalho do quadro é mostrada a dose por tomada / dose diária (a dose diária é dividida em duas tomadas).

