Data: 25/03/2014

NTRR 53/2014

Medicamento	**X**
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Solicitante:

JUÍZ: DR FELIPE ALEXANDRE VIEIRA RODRIGUES
Comarca de Barão de Cocais.

Número do processo: 0054 14 000790-4

Réu: Estado de Minas Gerais e do Município de Barão de Cocais

TEMA: Levetiracetam (KEPPRA®).

Sumário

1. Resumo executivo 2
   1.1 Recomendação 4
2. Análise da solicitação 5
   2.1 Pergunta clínica estruturada. 5
   2.2 Contexto 5
   2.3 Descrição da tecnologia a ser avaliada 6
   2.4 Disponibilidade no SUS 8
   2.5 Preço do medicamento: 8
3. Resultados da Revisão da literatura 8
4. Conclusão 10

1. RESUMO EXECUTIVO

Solicitação

"Cuida-se de Ação Civil Pública, com pedido de tutela antecipada na modalidade de tutela específica liminar, proposta pelo Ministério Público em face do Estado de Minas Gerais e do Município de Barão de Cocais, em que requer o fornecimento, no prazo de 10 (dez) dias , do medicamento LEVETIRACETAM (forma genérica) ou KEPPRA (nome comercial da forma original), na dosagem de 05 (cinco) comprimidos de 500mg (quinhentos miligramas) ao dia, continuamente, por prazo indeterminado, em favor do menor V.

Narra que o menor V., 15 anos, filho de L.E.S.F. e M.D.D.S., possui histórico de mielomeningocele, tendo sido submetido à derivação do ventrículo peritonial no período neonatal. Em razão da doença, as crises convulsivas do menor começaram muito cedo e estão frequentes atualmente, pois ele costuma apresentar de 06 até 08 eventos ao dia, o que o deixa sonolento.

Segundo consta do relatório médico subscrito pelo neurologista Dr. Júlio Tércio de Alvarenga (CRM/MG 9461), o paciente já usou os medicamentos cortrosina, frisium, topiramato, virotril, depakene, etoxin, lamotrigina, mas não obteve sucesso, sendo que suas crises convulsivas evoluíram de espasmos para crises tônicas, as quais já foram, inclusive, presenciadas em consulta médica.

Narra que, ante ao quadro, foi iniciado o tratamento com o fármaco LEVETIRACETAM, tendo o menor apresentado excelente resposta, ficando mais alerta, melhorou a sua reabilitação, ficando menos sonolento e com crises mais espaçadas e leves.

Por conseguinte, diante da ausência de outro similar para o tratamento da enfermidade, foi prescrito ao adolescente o medicamento na forma genérica LEVETIRACETAM ou, na forma original, KEPPRA (nome comercial) na dosagem de 05 (cinco) comprimidos ao dia de 500mg (quinhentos miligramas), que deverá ser usado continuamente, por prazo indeterminado, constando o relatório médico como imprescindível para manutenção da saúde do menor V.

Alega que a família teria um custo mensal de U$1.000,00 (mil dólares), vez que

uma caixa do medicamento KEPPRA, que é importado, custa, em média U$800,00 (oitocentos dólares).

Contudo, o mesmo neurologista, sugeriu, como opção de tratamento para o caso específico do paciente em questão, o medicamento genérico LEVETIRACETAM, também importado, que teria um custo mensal de U$262,50 (duzentos e sessenta e dois dólares e cinquenta centavos) com o frete.

Todavia, explica que a família do menor V. não possui meios para arcar nem com o medicamento KEPPRA nem com o LEVETIRACETAM.

A Secretaria Municipal de Saúde negou o fornecimento dos medicamentos, justificando que tal medicamento não integra sua lista de medicamentos para distribuição, dizendo que a distribuição desse medicamento é de competência da Secretaria de Estado da Saúde, através da Gerência Regional em Itabira.

Contudo, em suas justificativas, não apontou nenhuma providência adotada junto à Regional ou perante a Secretaria Estadual de Saúde.

Afirma o Ministério Público que o não fornecimento do medicamento ao menor V., baseado nas conhecidas deficiências do Sistema Público de Saúde, a par de constituir flagrante omissão de socorro por parte da Administração Pública, seja Municipal ou Estadual, não tem razão de ser, pois, o direito à vida transcende a todas estas questiúnculas.

Ao final, requereu que o Estado e o Município de Barão de Cocais disponibilizem, solidariamente (o primeiro de forma direta e o segundo supletivamente), ao menor V., os medicamentos.

Alegou, por fim, a legitimidade do Ministério Público para propor a ação; a absoluta prioridade estabelecida pela lei aos menores; a legitimidade passiva do Estado de Minas Gerais e do Município de Barão de Cocais; o direito à vida e à saúde e o princípio da dignidade da pessoa humana; as razões do pedido de tutela antecipada.

Pediu determinação judicial para que o Estado e o Município de Barão de

Cocais, forneçam solidariamente (sendo o primeiro réu de forma direta e o segundo supletivamente), no prazo de 10 (dez) dias, ao paciente V., o medicamento LEVETIRACETAM (forma genérica) ou KEPPRA (forma original, nome comercial), na dosagem prescrita de 05 (cinco) comprimidos ao dia de
500 mg (quinhentos miligramas), continuamente, por prazo determinado, além de liberar demais medicamentos de que necessitar o mencionado paciente, tudo sob pena de multa diária a ser fixada para o caso de não ser atendida a ordem judicial, sem prejuízo de responsabilidade penal pelo crime de desobediência. Requereu, por fim, a citação dos réus e a procedência do pedido."

1.1 RECOMENDAÇÃO

Para uma resposta mais assertiva, faltam detalhes sobre o estado clínico do paciente:
- Os medicamentos já utilizados, o foram em que dosagem e durante quanto tempo?
- Houve tentativa de associação de drogas?
- Foram esgotadas todas as possibilidades terapêuticas com o uso da medicação disponibilizada pelo SUS, contempladas no Protocolo e Diretrizes Clínicas para tratamento da Epilepsia, do MS, versão 2013?

A falta de precisão no relato do caso – estado clínico do paciente e antecedentes de tratamento, limitam nossa recomendação a aspectos gerais da doença e do medicamento.
Assim sendo, consideramos que o medicamento proposto é eficaz para o tratamento de epilepsia refratária a outros tipos de tratamento. Seu uso está liberado na América do Norte e na maior parte dos países da Europa.
Entretanto, seu uso não está liberado pela ANVISA no território nacional, o que configura uso não autorizado pela legislação nacional.
Existem centros de referência em Minas Gerais para tratamento da epilepsia, sendo um deles o Hospital das Clínicas da UFMG. Uma resposta mais acurada sobre a imprescindibilidade do uso da medicação solicitada seria melhor embasada por avaliação interdisciplinar do paciente em um centro de excelência para tratamento da doença, onde o quadro clínico do paciente seria investigado assim como a história de terapias pregressas.

2. ANÁLISE DA SOLICITAÇÃO

2.1 PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA.

População: Paciente portador epilepsia de difícil controle.

Intervenção: levetiracetam (Keppra)

Comparação: Outros anticonvulsivantes disponíveis nos em protocolo do Ministério da Saúde ou com registro na ANVISA, mesmo não contemplado no protocolo do MS.

Desfecho: diminuição ou cessação das crises epilépticas, melhora da qualidade de vida e perfil de toxicidade.

Qual a eficácia, segurança e indicação do uso de levetiracetam para o tratamento de epilepsia?

2.2 CONTEXTO

As crises epilépticas variam de um portador de epilepsia para outro, mas existem alguns padrões gerais. Os especialistas dividem a epilepsia em quatro tipos principais: Epilepsia Parcial Simples, Parcial Complexa, Epilepsia tipo Grande Mal ou Tônico-Clônica e Epilepsia tipo Pequeno Mal ou Ausência.

A maioria dos portadores de epilepsia, por volta de 70% dos casos, consegue tratamento com sucesso, usando um medicamento ou uma combinação de medicamentos.

Às pessoas que não se encaixam dentro dessa faixa, considera-se a denominação de portadores de epilepsia de "difícil controle".

A mielomeningocele é uma doença congênita, decorrente de erro no fechamento do canal neural, durante a vida intrauterina, que compromete principalmente a medula. Com a exposição de estruturas neurais ao líquido amniótico, o mesmo líquido passa a agredir e lesar as células nervosas com consequências dramáticas para o feto.

O distúrbio produz disfunção de muitos órgãos e estruturas como hipotonia de membros inferiores, pés tortos e subluxação dos quadris, no trato geniturinário com gotejamento urinário contínuo e no trato gastrointestinal com incontinência fecal.

Etiologia: a causa é desconhecida, porém há evidências de que fatores como: radiação, drogas, ácido valpróico, desnutrição, predisposição genética e o uso de substâncias químicas.

O tratamento requer a correção cirúrgica do defeito o mais breve possível (nas primeiras horas de vida se possível) para a proteção, preservação das estruturas nervosas que se encontram expostas e prevenir infecções graves. Muitas crianças podem evoluir com hidrocefalia e requerem um tratamento cirúrgico adicional. O desenvolvimento intelectual na maioria das vezes é normal.

2.3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

Nome químico do medicamento: levetiracetam

Nome comercial: Keppra

O Keppra pode ser utilizado em monoterapia em doentes a partir dos 16 anos de idade, com diagnóstico recente de epilepsia, para tratamento de convulsões parciais com ou sem generalização secundária. Trata-se de um tipo de epilepsia em que se verifica hiperatividade elétrica num dos lados do cérebro e que causa sintomas como movimentos bruscos e súbitos («sacudidelas») num dos lados do corpo, distorção da audição, sensações odoríferas ou visuais, dormência ou medo súbito. A generalização secundária ocorre quando a hiperatividade elétrica se generaliza a todo o cérebro.
O Keppra também pode ser utilizado como adjuvante (terapêutica adicional) de outros medicamentos anti-epiléticos para tratar:

• crises parciais com ou sem generalização secundária em doentes a partir de um mês de idade;

• crises mioclónicas (abalos rápidos, tipo sacudidela, de um músculo ou grupo de músculos) em doentes a partir dos 12 anos de idade com epilepsia mioclónica juvenil;

. crises generalizadas tónico-clônicas primárias (crises major, incluindo perda de consciência) em doentes a partir dos 12 anos com epilepsia generalizada idiopática (tipo de epilepsia que se pensa ter causa genética).[a]

Efeitos adversos

KEPPRA pode causar efeitos colaterais graves:

- alterações de humor e de comportamento como agressividade, agitação, irritabilidade, ansiedade, apatia, labilidade de humor, depressão, hostilidade. Algumas pessoas podem apresentar sintomas psicóticos como alucinações, comportamento alterado.
- Extrema sonolência, cansaço ou fraqueza,
- Problemas com a coordenação motora
- Rash cutâneo (às vezes sérias reações cutâneas)

Os efeitos adversos mais comuns incluem:

- sonolência
- fraqueza
- infecção
- tonteira

Os efeitos adversos mais comuns em crianças são:

- cansaço
- agressividade
- congestão nasal
- perda de apetite
- irritabilidade

Esses efeitos podem ocorrer a qualquer tempo do uso do medicamento.[b]

---

[a] Avaliação da EMA- European Medicine Agency, 2013 [b] Food and drug Administration. FDA. Disponível em http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm152832.pdf

Registro na ANVISA e Indicações de Bula

Não tem

2.4 DISPONIBILIDADE NO SUS

Não

Para tratamento de epilepsia, o SUS disponibiliza fenitoína, carbamazepina, clobazam, fenobarbital, ácido valpróico, primidona, lamotrigina; vigabatrina; gabapentina; topiramato, etuossuximida[c]

Existe diretriz de utilização no SUS?

Sim, existe um Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para tratamento da epilepsia, revisto em 2013.[b]

2.5 PREÇO DO MEDICAMENTO:

Por não ter registro no Brasil, o medicamento não tem Preço Fábrica CMED disponível.

3. RESULTADOS DA REVISÃO DA LITERATURA

A busca na literatura localizou uma revisão sistemática da Colaboração Cochrane[d] que verificou que a levetiracetam diminui a frequência de convulsões quando associada a outras drogas anticonvulsivas no tratamento de epilepsia parcial em indivíduos que não apresentam controle com tratamento habitual (Nível de evidência I).

---

[c] Portaria SAS/MS-PORTARIA Nº 1.319, DE 25 DE NOVEMBRO DE 2013

[d] Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG.Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilapsy: an updated Cochrane Review. Cochrane Database Syst Rev. 2012 sept 12;9:CD001901. Doi:10.1002/14651858.CD001901.pub2.

Da falta de registro na ANVISA

Das sentenças do Tribunal Regional Federal[e], extraímos as seguintes considerações:

"Em relação à ausência de registro do medicamento LEVETIRACETAM na ANVISA, convém registrar que as atividades relativas à produção e comercialização de medicamentos não poderão deixar de submeter-se ao poder de polícia da ANVISA, ressaltando que essa atuação fiscalizatória abrange não só àquelas hipóteses em que o produto/medicamento comporta risco à saúde e qualidade de vida, mas, também, à eventual ausência de comprovação da sua eficácia com vistas a proteção aos direitos do consumidor.

Com efeito, a regra de registro do medicamento na ANVISA, para que seja comercializado no Brasil, tem como escopo garantir a segurança do próprio usuário. Repise-se, o registro em tela assegura que o remédio não oferece risco para a saúde e é eficaz para a finalidade a que se destina.

Nesse contexto, entendo que, para afastar-se, excepcionalmente, a exigência legal de registro na ANVISA para o fornecimento de medicamento pelo SUS, mostra-se necessária a prova inequívoca de que é o único medicamento existente para o tratamento da enfermidade em comento, do seu registro em outros países e da sua eficácia em pacientes com o mesmo quadro clínico da parte-Autora, sem riscos para a saúde e a vida dos usuários.

É vedado à administração Pública fornecer fármaco que não possua registro na ANVISA.

A Lei Federal nº 6.3960/76, ao dispor sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, determina, em seu artigo 12, que "nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde". O artigo 16 da referida Lei estabelece os requisitos para a obtenção do registro, entre eles o de que o produto seja reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se

[e] Pág. 145. Judicial - TRF. Tribunal Regional Federal da 2ª Região (TRF-2) de 01 de Julho de 2011

propõe. O art. 18 ainda determina que, em se tratando de medicamento de procedência estrangeira, deverá ser comprovada a existência de registro válido no país de origem.

O registro de medicamento, como ressaltado pelo Procurador-Geral da República na Audiência Pública, é uma garantia à saúde pública. E, como ressaltou o Diretor-Presidente da ANVISA na mesma ocasião, a Agência, por força da lei de sua criação, também realiza a regulação econômica dos fármacos. Após verificar a eficácia, a segurança e a qualidade do produto e conceder-lhe o registro, a ANVISA passa a analisar a fixação do preço definido, levando em consideração o benefício clínico e o custo do tratamento. Havendo produto assemelhado, se o novo medicamento não trouxer benefício adicional, não poderá custar mais caro que o medicamento já existente com a mesma indicação."

4. CONCLUSÃO

Há evidências que suportam a indicação do uso de levetiracetam no tratamento de epilepsia parcial de difícil controle como terapia associada, ou seja, em conjunto com o tratamento habitual. Para as outras indicações o nível de evidência é ainda baixo.

Entretanto o medicamento não tem registro na ANVISA, o que torna sua comercialização ilegal no país.

Uma terceira consideração é que não dispomos de relatório detalhado sobre o estado clínico do paciente e tipo de tratamento pregresso, dito ineficaz, portanto restando apenas o levetiracetam como alternativa para esse paciente.

Existem centros de referência em Minas Gerais para tratamento da epilepsia, sendo um deles o Hospital das Clínicas da UFMG. Uma resposta mais acurada sobre a imprescindibilidade do uso da medicação solicitada seria melhor embasada por avaliação interdisciplinar do paciente em um centro de excelência para tratamento da doença, onde o quadro clínico do paciente seria investigado assim como a história de terapias pregressas.

Recomendação:

- ✓ Considerando a falta de informação sobre o tratamento prévio ao uso do levetiracetam;
- ✓ Considerando que a tecnologia solicitada não tem registro no País;
- ✓ Considerando a existência do Ambulatório de Referencia em Epilepsias Refratarias do Hospital das Clinicas da UFMG,

Recomendamos encaminhar o paciente para este ambulatório para avaliação e acompanhamento. A secretaria municipal de saúde de Barão de Cocais deve solicitar o agendamento neste ambulatório pela secretaria municipal de saúde de Belo Horizonte, via Tratamento Fora de Domicilio (TFD).