



NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS
PARECER TÉCNICO

LAMITOR/DEPAKOTE - EPILEPSIA

PROCESSO: 0754448-95.2019.8.07.0016

1. PACIENTE:

1.1. Nome: WLA

1.2. Resumo da história clínica: De acordo com relatórios contidos no Processo, trata-se de paciente do sexo masculino, 35 anos de idade, com histórico de epilepsia de difícil controle (parciais/focais com generalização secundária). A médica assistente informa que o demandante recebeu tratamento com Ácido Valpróico e Lamotrigina, onde a mudança de laboratório resultou em modificação da frequência de crises convulsivas. A profissional, portanto, indica o uso de Ácido Valpróico 500mg 2x/d e Lamotrigina 100mg 3x/d, sempre das marcas Depakote ER e Lamitor CD, respectivamente.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA:

2.1. Tipo da Tecnologia: Medicamento

2.2. Princípio Ativo: Ácido Valpróico e Lamotrigina

2.3. Registro na ANVISA? Sim. Ambos.

2.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS? Sim. Ambos os princípios ativos. Porém, não há vinculação às marcas solicitadas pelo demandante: Depakote ER e Lamitor CD.

2.5. Outras tecnologias disponíveis no SUS: Carbamazepina, Clobazam, Clonazepam, Fenitoína, Fenobarbital, Gabapentina, Levetiracetam, Primidona, Topiramato e Vigabatrina.

2.6. Existe genérico ou similar: sim, para ambas as drogas.

2.7. CUSTO DA TECNOLOGIA (DF):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	Preço de fábrica	PMVC**
Divalproato de sódio	ABBOTT S DO BRASIL	Depakote ER	Caixa com 30 comprimidos de 500mg	R\$ 76,02	R\$ 105,09

Lamotrigina	TORRENT DO BRASIL	Lamitor CD	blister com 30cp de 50mg	R\$ 145,61	R\$ 201,30
-------------	-------------------	------------	--------------------------	------------	------------

*PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

**PMVC: Preço Máximo de Venda ao Consumidor

2.8. Fonte de custo da tecnologia: CMED

2.9. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

2.9.1. Sobre a Epilepsia:

É uma alteração temporária e reversível do funcionamento do cérebro e que não tenha sido causada por febre, drogas ou distúrbios metabólicos. Durante alguns segundos ou minutos, uma parte do cérebro emite sinais incorretos, que podem ficar restritos a esse local ou espalhar-se. Se ficarem restritos, a crise será chamada parcial; se envolverem os dois hemisférios cerebrais, generalizada.

É uma doença que está associada a uma maior mortalidade (risco de acidentes e traumas, crises prolongadas e morte súbita), a um risco aumentado de comorbidades psiquiátricas e também a inúmeros problemas psicossociais devido às repercussões associadas à doença.

Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa seja em torno de 0,5% a 1,0% da população. A prevalência da epilepsia difere com relação à idade, gênero, grupos étnicos e fatores socioeconômicos.

Muitas vezes a causa é desconhecida, mas pode ter origem em traumatismos cranianos, abusos de álcool e drogas, tumores e estar associada a outras doenças sistêmicas.

A avaliação da história clínica do paciente, de preferência com relato de algum observador externo, é muito importante para o diagnóstico. O eletroencefalograma (EEG) e exames de imagem como ressonância magnética ou tomografia do encéfalo são ferramentas que auxiliam no diagnóstico, mas não o excluem, caso os resultados sejam normais.

As crises convulsivas são classificadas em Parciais (focais) e Generalizadas.

Crises Parciais (focais):

As crises parciais (focais) são confinadas a áreas discretas do córtex cerebral; apenas uma determinada área do corpo geralmente está envolvida, pelo menos no início. As crises parciais podem ser simples ou complexas. As crises parciais simples causam sintomas motores, sensoriais, autonômicos ou psíquicos sem uma alteração óbvia na consciência. Essas convulsões também podem se manifestar como alterações na sensação somática (por exemplo, parestesias/formigamentos), visão, equilíbrio, função autonômica, alterações olfativas e audição. Já as convulsões parciais (focais) complexas são caracterizadas pela atividade focal de convulsões, acompanhada por prejuízo transitório da capacidade do paciente de manter contato normal com o ambiente. Convulsões parciais podem se espalhar para envolver ambos os hemisférios cerebrais e podem produzir uma convulsão generalizada, geralmente de variedade tônico-clônica (**crises focais, com generalização secundária**). A generalização secundária é frequentemente observada após crises parciais simples, especialmente aquelas com foco no lobo frontal.

Crises generalizadas:

As crises generalizadas surgem dos dois hemisférios cerebrais simultaneamente. Exemplos de crises generalizadas são:

- Ausência (pequeno mal): são caracterizadas por breves e bruscos lapsos de consciência sem perda do controle postural. A convulsão normalmente dura apenas alguns segundos; a consciência retorna tão rapidamente quanto foi perdida, e não há confusão pós-ictal (pós- crise);
- Mioclônica: Mioclonia é uma contração muscular súbita e breve que pode envolver uma parte do corpo ou todo o corpo;
- Tônico-clônica (grande mal): caracterizadas por perda da consciência seguida de contrações sustentadas (tônica) dos músculos seguida de períodos de contrações musculares alternadas com relaxamento (clônica). As convulsões tônico-clônicas generalizadas (anteriormente grande mal) são o principal tipo de convulsão em aproximadamente 20% de todas as pessoas com epilepsia. Eles também são o tipo de convulsão mais comum resultante de distúrbios metabólicos e, portanto, são frequentemente encontrados em diversos contextos clínicos;
- Atônica: as crises atônicas são caracterizadas pela perda repentina de tônus muscular postural, com duração de 1 a 2 segundos. A consciência é brevemente prejudicada, mas geralmente não há confusão pós-ictal (pós- crise).

2.9.2 Tratamento da Epilepsia:

O objetivo do tratamento da epilepsia é o adequado controle das crises, com o mínimo de efeitos colaterais das medicações, de forma a propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente. Um bom tratamento depende de fatores como o diagnóstico acurado do tipo de convulsão, da aferição objetiva da intensidade e frequência das crises e da consciência quanto aos potenciais efeitos colaterais dos anticonvulsivantes. Outros fatores a serem considerados são as potenciais interações com outras drogas, a presença de outras doenças, a idade, o sexo (incluindo planejamento familiar), o custo da medicação e o estilo de vida do paciente.

É adequado encaminhar o paciente ao neurologista, assim que o diagnóstico for estabelecido.

Em geral, metade dos pacientes recém-diagnosticados têm sucesso já com a primeira droga escolhida. Caso haja falha da medicação, ou intolerância à droga, deve-se tentar uma segunda opção. Quando possível, deve-se preferir medicamentos com mecanismos de ação diferentes. Havendo falha dessa segunda opção, pode-se tentar a associação entre anticonvulsivantes. Importante ressaltar que o tratamento em monoterapia (uma droga apenas) é preferido à associação, pela melhor adesão, menor custo e menor probabilidade de efeitos colaterais e de interações medicamentosas.

Nenhuma droga (em monoterapia) é claramente mais efetiva ou melhor tolerada.

Os anticonvulsivantes são a base do tratamento. Cada medicamento anticonvulsivante tem sua particularidade de acordo com o perfil do paciente (idade) e o tipo de crise convulsiva.

Exemplos de medicamentos (**disponíveis no SUS**) comumente utilizados para os tipos de crises mencionadas pelo médico assistente (**focal, com generalização secundária**) são: Lamotrigina, Levetiracetam, Topiramato, Clobazam, Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital e Ácido Valproico/Valproato.

De acordo com a *International League Against Epilepsy* (ILAE), a farmacoresistência (refratariedade de tratamento) da epilepsia equivale à falha de medicamentos anticonvulsivantes, em monoterapia ou terapia combinada, em atingir o sucesso no controle das crises convulsivas. A farmacoresistência pode gerar grande impacto na funcionalidade e na qualidade de vida cognitiva e comportamental do paciente.

De acordo com as diretrizes para o tratamento da epilepsia do Reino Unido, em casos pacientes que já esgotaram o tratamento com anticonvulsivantes de primeira linha, o paciente deve ser encaminhado para um centro de referência terciário de epilepsia para a reavaliação do diagnóstico e avaliação quanto ao uso de outros anticonvulsivantes, como a pregabalina e a vigabatrina. Em concordância, o encaminhamento para o centro de referência também é preconizado pelo PCDT sobre epilepsia do Ministério da Saúde.

Mesmo utilizando anticonvulsivantes adequados para o tipo específico de crise, um controle insatisfatório ocorre em cerca de 15% dos pacientes com epilepsia focal, sendo estes candidatos a tratamento cirúrgico da epilepsia, ou ainda, num segundo momento, se indicado, a tratamento de estimulação do nervo vago.

2.9.3. Sobre os medicamentos solicitados: DEPAKOTE ER (divalproato de sódio) e LAMITOR CD (Lamotrigina).

DEPAKOTE ER

O princípio ativo do DEPAKOTE é o Divalproato de sódio. O divalproato de sódio é um composto formado de valproato de sódio e ácido valproico em uma relação molar de 1:1. O ácido valproico e seu derivado, divalproato, são drogas orais usadas no tratamento de convulsões, enxaquecas e distúrbios bipolares. O princípio ativo, em ambos os produtos, é o ácido valproico. **Depakote (divalproato) é convertido em ácido valpróico no estômago.** Os cientistas não conhecem o mecanismo de ação do ácido valpróico. A teoria mais popular é que essa droga exerce seus efeitos aumentando a concentração de ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro. Embora divalproato e ácido valproico tenham o mesmo mecanismo de ação, podem se diferenciar em seus efeitos colaterais, especialmente no caso de formulações de liberação prolongada.

Com relação ao tratamento da epilepsia (efeito anticonvulsivante), o ácido valproico (valproato/divalproato) é indicado em monoterapia, ou como terapia adjuvante, no tratamento de pacientes com crises parciais complexas, que ocorrem tanto de forma isolada ou em associação com outros tipos de crises.

O Depakote (**divalproato** de sódio) não é padronizado no SUS, porém o **ácido valproico/ valproato** de sódio é disponibilizado no Sistema Único de Saúde. Não encontramos evidências científicas de qualidade comparando o efeito das diferentes formulações (valproato/divalproato).

2.9.4. Sobre as medicações genéricas e os critérios de bioequivalência e biodisponibilidade:

Teste de bioequivalência:

O teste de bioequivalência é a demonstração de que o medicamento similar ou genérico e seu respectivo medicamento de referência apresentam a mesma biodisponibilidade no organismo. A bioequivalência, na grande maioria dos casos, assegura que o medicamento é equivalente terapêutico do medicamento de referência, ou seja, que apresenta a mesma eficácia clínica para resolução da doença que está sendo tratada.

De acordo com a Anvisa (<http://portal.anvisa.gov.br/genericos>):

“O medicamento genérico é aquele que contém o(s) mesmo(s) princípio(s) ativo(s), na mesma dose e forma farmacêutica, é administrado pela mesma via e com a mesma posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência, apresentando eficácia e segurança equivalentes à do medicamento de referência e podendo, com este, ser intercambiável.

A intercambialidade, ou seja, a segura substituição do medicamento de referência pelo seu genérico, é assegurada por testes de equivalência terapêutica, que incluem comparação in vitro, através dos estudos de equivalência farmacêutica e in vivo, com os estudos de bioequivalência apresentados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária”.

Artigo de revisão, publicado em importante periódico, em 2018, conclui que os estudos clínicos não relatam alterações na frequência e tolerabilidade das crises epilépticas atribuíveis aos genéricos. Evidências suficientes indicam que a maioria dos genéricos é bioequivalente às drogas antiepilépticas de referência, não representando, portanto, um risco relevante para pacientes com epilepsia. Mudanças para drogas antiepilépticas genéricas, com a finalidade de redução de custos, parecem ser seguras em pacientes com baixo risco, contudo devem ser acompanhadas por aconselhamento completo.

2.10. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: manutenção do controle das crises epilépticas.

2.11. Recomendações da CONITEC: Em PCDT publicado em 2013, a conitec dá as diretrizes sobre o tratamento da epilepsia no âmbito do SUS. De acordo com os elaboradores do protocolo, há evidências de sinergismo entre o ácido valproico e a lamotrigina, quando utilizados em combinação no tratamento de crises focais e generalizadas. Outras combinações possíveis carecem de evidências.

3. CONCLUSÕES:

3.1. Conclusão justificada:

Considerando as afirmações do médico assistente de que o paciente se encontra com bom controle das crises, por longa data;

Considerando a afirmação, contida em relatórios médicos, de que houve mudança na frequência das crises epilépticas com a troca de marcas dos medicamentos, sendo, portanto, indicado pelo médico assistente a manutenção dos medicamentos com as marcas Depakote ER (divalproato de liberação prolongada) e Lamitor CD (Lamotrigina dispersível);

Considerando que no SUS estão padronizados os princípios ativos Lamotrigina e Valproato;

Considerando que não há evidências científicas de qualidade indicando que haja diferença de efeito no controle das crises epilépticas entre as diferentes formas de ácido valproico (Valproato/Divalproato);

Considerando o pressuposto de que toda medicação genérica é submetida a testes de biodisponibilidade e bioequivalência, sendo, portanto, teoricamente intercambiáveis com as medicações de referência, desde que haja acompanhamento e ajuste de dose adequados.

Este NATJUS conclui por considerar a demanda pelas medicações Depakote ER e Lamitor CD como **não justificada**, pela existência no SUS de medicações com efeito equivalente.

3.2. Há evidências científicas? Sim.

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

3.4. Referências bibliográficas:

1. *Holtkamp M, Theodore WH. Generic antiepileptic drugs-Safe or harmful in patients with epilepsy? Epilepsia. 2018 Jul;59(7):1273-1281. doi: 10.1111/epi.14439. Epub 2018 Jun 12.*
2. *List of anti-epileptic drugs. Generic names with brand names. Disponível em: <https://www.epilepsysociety.org.uk/list-anti-epileptic-drugs#.Xgy3s25Fw2w>.*
3. *Medicamentos genéricos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/genericos>.*
4. *Regularização de Produtos - Bioequivalência e Biodisponibilidade. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/bio-equivalencia-e-biodisponibilidade/legislacao>.*

3.5. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

BSB, 19/12/2019.