



**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS
PARECER TÉCNICO**

DEMANDA TORVAL / EPILEPSIA

PROCESSO: 0714109-60.2020.8.07.0016

1. PACIENTE

1.1. Nome: R.F.S.

1.2. Resumo da história clínica:

De acordo com relatório médico emitido pelo Dr. Ricardo Luis Franco (CRM-DF 23.175), a paciente R.F.S., 49 anos, é portadora de epilepsia desde a infância (congenita), associada a transtorno afetivo bipolar. Não há referência quanto à descrição ou à classificação das crises epiléticas. Já fez uso de carbamazepina 200 mg de 8/8h e fenitoína 100 mg de 12/12h, porém não foram eficazes. O médico solicita a introdução da medicação Torval® (Valproato de Sódio), na posologia de 01 comprimido de 500 mg de 8/8h, para uso contínuo.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Tipo da Tecnologia: medicamento

2.2. Princípio Ativo: valproato de sódio

2.3. Registro na ANVISA? sim

2.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS? não

2.5. Outras tecnologias disponíveis no SUS? Os medicamentos indicados para o tratamento da Epilepsia pelo SUS, de acordo com a Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 - (Publicada em 27/06/2018) são: Carbamazepina, Clobazam, Clonazepam, Levetiracetam, Etossuximida, Fenitoína, Fenobarbital, Gabapentina, Lamotrigina, Levetiracetam, Vigabatrina, Ácido Valpróico/ Valproato de Sódio, Primidona e Topiramato. A Oxcarbazepina foi adicionada pela resolução nº. 171/2018 – CIB/CE.

2.6. Existe genérico ou similar? sim

2.7. Custo da tecnologia (DF – ICMS 17%):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	Preço de fábrica	PMVG*
Valproato de sódio	Torrent do Brasil	Torval	500mg – 30 comprimidos de liberação prolongada	R\$43,23	R\$34,55

*PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

O custo estimado anual do tratamento com o medicamento Torval, na posologia indicada pelo médico assistente e baseado no PMVG, será de R\$1.243,80.

2.8. Fonte de custo da tecnologia: Portal Anvisa (nos termos da Resolução CMED no 02, atualizada em 01/05/2020)

2.9. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia

2.9.1. Sobre a epilepsia

Epilepsia é uma doença cerebral crônica causada por diversas etiologias e caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas. Não se sabe ao certo a causa que inicia exatamente a crise convulsiva e o que leva o seu encerramento. É caracterizada pela recorrência de crises epiléticas, causada por descargas paroxísticas de neurônios cerebrais, identificadas e classificadas de acordo com a sua descrição clínica.

A epilepsia 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). Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5%-1,0% da população, e que cerca de 30% dos pacientes sejam refratários, ou seja, continuam a ter crises, sem remissão, apesar de tratamento adequado com medicamentos anticonvulsivantes. A incidência estimada na população ocidental é de 1 caso para cada 2.000 pessoas por ano. A incidência de epilepsia é maior no primeiro ano de vida e volta a aumentar após os 60 anos de idade. A probabilidade geral de ser afetado por epilepsia ao longo da vida é de cerca de 3%.

O diagnóstico preciso, de acordo com a classificação, parcial ou generalizada; é necessário para realização de um tratamento adequado e bem sucedido. A epilepsia causa impacto na qualidade de vida devido às limitações impostas exclusivamente pelas convulsões, alterando expressivamente a vida de muitos pacientes.

2.9.2. Sobre o tratamento habitual da epilepsia

O objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos, buscando, idealmente, uma remissão total das crises. Os fármacos antiepiléticos são a base do tratamento da epilepsia. Deve-se buscar um fármaco antiepilético com um mecanismo de ação eficaz sobre os mecanismos de geração e propagação, específicos das crises do paciente, individualmente. 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. Os tratamentos não medicamentosos são viáveis apenas em casos selecionados, e são indicados após a falha dos

antiepilépticos, dentre eles pode-se citar o tratamento cirúrgico, a estimulação do nervo vago e a dieta cetogênica.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a epilepsia recomenda monoterapia com drogas clássicas como fenobarbital, fenitoína, primidona, topiramato, lamotrigina, carbamazepina e valproato de sódio ou, em sua falha, a combinação de duas delas deve ser tentada. Os medicamentos descritos no protocolo para terapia adjuvante de pacientes com epilepsia e disponibilizados em segunda linha incluem: topiramato, vigabatrina, ácido valpróico, gabapentina, clobazam, carbamazepina, levetiracetam e lamotrigina. Na associação de fármacos, há evidências de sinergismo entre o ácido valpróico e a lamotrigina, quando utilizados em combinação para o tratamento de crises focais e generalizadas. O ácido valpróico tem indicações bem estabelecidas na epilepsia conforme o PCDT Epilepsia revisado em 2018. Todas as suas formulações, incluindo o divalproato de sódio são equivalentes com relação à eficácia e segurança, e não existe na literatura ensaio clínico randomizado que tenha demonstrado superioridade em eficácia antiepiléptica entre as diferentes formulações.

As recomendações da ILAE, baseadas em evidências de eficácia e efetividade para escolha de fármacos antiepilépticos, são as seguintes:

Adultos com epilepsia focal – carbamazepina, fenitoína e ácido valproico;

Crianças com epilepsia focal – carbamazepina;

Idosos com epilepsia focal – lamotrigina e gabapentina;

Adultos e crianças com crises tônico-clônicas generalizadas (TCG), crianças com crises de ausência, epilepsia rolândica e EMJ – nenhuma evidência alcançou níveis A ou B.

A seleção do fármaco deverá levar em consideração outros fatores além da eficácia, tais como efeitos adversos, especialmente para alguns grupos de pacientes (crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos), tolerabilidade individual e facilidade de administração. Em caso de falha do primeiro fármaco, deve-se tentar sempre fazer a substituição gradual por outro, de primeira escolha, mantendo-se a monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos antiepilépticos conforme evidências de benefício em estudos de nível I. Poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos, por isso, tal conduta não está preconizada no protocolo do Ministério da Saúde. Em um estudo prospectivo, 47% de 470 pacientes em tratamento inicial se beneficiaram com o primeiro fármaco em monoterapia, 13% com o segundo FAE em monoterapia e apenas 3% com associação de dois fármacos. Entretanto, outros autores relatam controle adicional de crises em 10% a 15% dos pacientes refratários a monoterapia com acréscimo de um segundo fármaco.

2.9.3. Sobre o Torval (valproato de sódio de liberação prolongada)

TORVAL CR® é indicado no tratamento de epilepsia parcial, generalizada ou outros tipos de epilepsia, particularmente com os seguintes tipos de crises: ausência complexa (ou atípica), mioclônicas, tônico-clônicas, atônicas, mistas, assim como epilepsia parcial, crises simples ou complexas, secundárias generalizadas, síndromes específicas (West, Lennox-Gastaut). É uma formulação em que o ingrediente ativo valproato de sódio é liberado de forma prolongada do comprimido, reduzindo as concentrações de pico do ingrediente ativo e assegurando uma concentração plasmática mais uniforme ao longo do dia.

O Depakene (valproato de sódio) e o Depakote (divalproato de sódio) são outras apresentações farmacológicas do mesmo medicamento. Todas as apresentações são terapêuticamente equivalentes, pois dissociam-se no trato gastrointestinal no íon valproato. Doses orais equivalentes das apresentações liberam quantidades equivalentes de íon valproato sistemicamente. As diferentes apresentações têm a mesma finalidade e eficácia terapêutica; a forma de apresentação solicitada é de liberação estendida.

2.9.4. Algumas evidências disponíveis até o momento

O valproato é o íon circulante no sangue responsável pelo efeito antiepilético das diferentes formulações farmacêuticas. Foi inicialmente comercializado sob a forma ácida e depois na de sal (de sódio ou de magnésio) e de amido. Todas essas formulações são equivalentes com relação à eficácia e segurança. Mais recentemente, foi desenvolvida a molécula de divalproato de sódio. Inexiste na literatura ensaio clínico randomizado (ECR) que tenha demonstrado superioridade em eficácia antiepilética entre as diferentes formulações, razão pela qual o valproato de liberação prolongada não está incluído no Protocolo do SUS.

O estudo SANAD comparou a escolha do tratamento medicamentoso padrão para epilepsia aos medicamentos mais novos, sejam eles carbamazepina versus gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina ou topiramato e valproato de sódio versus lamotrigina ou topiramato. Reunindo um total de 2.437 pacientes, o estudo SANAD demonstrou que a escolha do tratamento inicial não tem impacto na qualidade de vida (QV) após 2 anos de seguimento. O que influencia significativamente a QV dos pacientes com epilepsia são a persistência de crises, os efeitos adversos do fármaco e a falha do tratamento inicial. As evidências sugerem ainda que a lamotrigina pode ser uma alternativa clínica econômica ao tratamento padrão existente para pacientes com crises parciais. Já em pacientes com crises generalizadas ou com epilepsia não classificada, o valproato de sódio continua sendo a droga mais eficaz, embora o topiramato possa ser uma alternativa econômica.

Já revisão sistemática da Cochrane Library (Nevitt *et al*, 2017) comparou os efeitos de 10 drogas antiepiléticas por meio de metanálise em rede. As análises mostraram que, para indivíduos com crises parciais, o levetiracetam teve desempenho estatístico e significativamente melhor que o atual tratamento de primeira linha carbamazepina. A lamotrigina teve melhor desempenho que todos os outros tratamentos (exceto o levetiracetam); carbamazepina teve desempenho significativamente melhor que gabapentina e fenobarbitona (evidência de alta

qualidade). Para indivíduos com crises de início generalizado, o tratamento de primeira linha com valproato de sódio teve um desempenho significativamente melhor que carbamazepina, topiramato e fenobarbital (evidência de qualidade moderada a alta). Considerando o equilíbrio ideal de eficácia (controle de crises) e tolerabilidade (retenção do tratamento), para indivíduos com crises parciais, carbamazepina, lamotrigina e levetiracetam parecem ser as melhores opções de tratamento, enquanto para indivíduos com crises tônico-clônicas generalizadas (com ou sem outras crises) valproato de sódio, lamotrigina e levetiracetam parecem ser as melhores opções de tratamento.

2.10. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

Propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos, buscando, idealmente, uma remissão total das crises.

2.11.Recomendações da CONITEC

O Relatório de Recomendação da CONITEC de março/2019 recomenda os seguintes fármacos como opções terapêuticas de tratamento da epilepsia: ácido valproico (valproato de sódio), carbamazepina, clobazam, clonazepan, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, primidona, topiramato e a vigabatrina.

3. CONCLUSÕES

3.1. Conclusão justificada

Considerando o diagnóstico de epilepsia de início da infância, conforme relatório médico acostado aos autos emitido pelo Dr. Ricardo Luis Franco;

Considerando que as diversas apresentações farmacológicas do valproato de sódio são terapêuticamente equivalentes, pois dissociam-se no trato gastrointestinal no íon valproato;

Considerando que inexistente na literatura ensaio clínico randomizado (ECR) que tenha demonstrado superioridade em eficácia antiepiléptica entre as diferentes formulações do valproato de sódio;

Considerando que as diferentes apresentações do valproato de sódio têm a mesma finalidade e eficácia terapêutica;

Considerando que o Ácido Valproico e o Valproato de Sódio constam da RENAME sendo, portanto, usualmente fornecidos pelo SUS;

Considerando a existência de outras drogas disponíveis no SUS e ainda não experimentadas no paciente;

Este NATJUS conclui por considerar a demanda como **NÃO JUSTIFICADA**.

3.2. Há evidências científicas? sim

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

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia. Relatório de recomendação.* Março de 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP1_3_2019.pdf.
2. COSTA, A.R.; CORREA, P.C.; PARTATA, A.K. *Epilepsia e os fármacos mais utilizados no seu tratamento. Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.5, n.3, Pub.4, Julho 2012.*
3. MARSON A, APPLETON R, BAKER G, CHADWICK D, DOUGHTY J. *A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs The SANAD trial. Health Technol Assess 2007;11(37).*
4. NEVITT SJ, MARSON AG, WESTON J, TUDUR SMITH C. *Sodium valproate versus phenytoin monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 9;8.*
5. RANG, H. P; DALE, M. M. *Fármacos Antiepiléticos. In: Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. Cap. 40, p.575-587.*
6. TARGAS (2014) *Tratamento medicamentoso das epilepsias / editores Elza Márcia Targas Yacubian/Guilca Contreras-Caicedo/Loreto Ríos-Pohl – São Paulo: Leitura Médica Ltda., 2014. Disponível em: https://www.ilae.org/files/dmfile/Tratamento_Medicamentoso_das_Epilepsias.pdf.*

3.5. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

BSB, 02/06/2020.