



NOTA TÉCNICA nº 97/2019

Tecnologia: oxcarbazepina
Autor (a):
Processo nº:
Comarca/Subseção Judiciária:
Réu (s): Estado de Santa Catarina
Processo recebido em: 07/02/2019
Nota técnica emitida em:

É importante ressaltar que esta Nota Técnica foi elaborada com base no caso concreto do (a) autor (a), considerando suas comorbidades, tratamentos prévios e medicamentos pleiteados. A utilização desta Nota Técnica para casos semelhantes deve ser avaliada.

Cabe salientar que para este caso concreto, já foi emitido um ofício anterior (ofício nº 359/2018, fls. 20, datado de 21/12/2018), no qual foram solicitados por este Núcleo questionamentos médicos sobre o caso da autora, sendo estes respondidos parcialmente, no entanto, possibilitando a elaboração da Nota Técnica que segue.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO CONCRETO

A parte autora é do sexo feminino, possui 59 anos e segundo o médico em declaração médica acostada aos autos (fls. 33 e 34), apresenta “quadro de epilepsia há cerca de 24 anos, com crises focais e generalização secundária” e está em tratamento “muito prévio com oxcarbazepina 1.800 mg com controle de crises”. Além disso, foi informado no documento que a autora “já fez uso de carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e valproato sem sucesso no tratamento”. Sobre a carbamazepina, da mesma classe terapêutica do medicamento pleiteado oxcarbazepina, “o médico informou que este, ao contrário da carbamazepina é um fraco indutor do CYP3A4, (evitando o aumento de metabolismo da própria droga). A oxcarbazepina não possui o metabólito 10,11 epóxi da carbamazepina (este responsável pela toxicidade)”. Cabe salientar que conforme descrito no próprio documento, o laudo anexado foi emitido na ausência do médico assistente da autora, com base no relato da mesma. Adicionalmente importante salientar que não foi anexado aos autos receituário médico de controle especial para o medicamento pleiteado.



PERGUNTA DE PESQUISA ESTRUTURADA

P - população/problema	Epilepsia focal
I - intervenção	oxcarbazepina
C - controle	gabapentina, lamotrigina, primidona, topiramato e vigabatrina
O - desfechos (<i>outcomes</i>)	Prevenção de crises epiléticas

DESCRIÇÃO DA DOENÇA

Somente Descrição da Doença - Epilepsia

A epilepsia é uma doença cerebral crônica, caracterizada por convulsões recorrentes. Essas convulsões são episódios curtos de movimentos involuntários que podem afetar uma parte do organismo (convulsões parciais) ou todo o organismo (convulsões generalizadas) e às vezes acompanham a perda de consciência e do controle do esfíncter. Os episódios de convulsão ocorrem devido às descargas elétricas excessivas de aglomerados neurocelulares, que podem ocorrer em diferentes partes do cérebro, podendo variar de episódios muito breves de ausência ou contrações musculares para convulsões prolongadas e severas, bem como de frequência^{1,3}. Indivíduos epiléticos tendem a ter mais problemas físicos (como fraturas e contusões de trauma relacionado com convulsões) e maiores taxas de transtornos psicossociais, incluindo ansiedade e depressão, além de maior risco de morte prematura¹. As causas da patologia podem estar relacionadas com acidente vascular encefálico, traumas na região da cabeça, abuso de álcool, doenças neurodegenerativas, distúrbios neurocutâneos, encefalopatias, tumores cerebrais, infecções, anormalidades cromossômicas, distúrbios metabólicos hereditários e resposta autoimune. Pacientes com epilepsia podem apresentar comorbidades associadas, incluindo: problemas cardiovasculares e gastrointestinais, doenças pulmonares crônicas, fraturas e diabetes.

HISTÓRICO DE SOLICITAÇÕES DO (A) AUTOR (A)

Possui investida no SUS via CEAF*?	Não (X) Sim ()	Se sim, qual:
Possui investida judicial?	Não (X) Sim ()	Se sim, qual:



*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.

DESCRIÇÃO E CONSIDERAÇÕES DA TECNOLOGIA SOLICITADA

DCB: oxcarbazepina		Forma farmacêutica: comprimidos revestidos		
Classe terapêutica: anticonvulsivante		Concentração: 600 mg e 300 mg		
Tempo de tratamento: uso contínuo		Posologia: 3 comprimidos ao dia de 600 mg e 1 comprimido ao dia de 300 mg		
Indicação em bula: indicada em adultos e crianças com mais de 1 mês de idade para o tratamento de crises parciais (as quais envolvem os subtipos simples, complexos e crises parciais evoluindo para crises com generalização secundária) e crises tônico-clônicas generalizadas. A oxcarbazepina é indicada como um medicamento antiepilético de primeira linha para uso como monoterapia ou terapia adjuvante, e pode substituir outros medicamentos antiepiléticos quando o tratamento usado não for suficiente para o controle da crise ⁴ .				
Registros: (X) ANVISA ⁵ (X) FDA ⁶ (X) EMA ⁷ (X) CANADÁ ⁸ (X) REINO UNIDO ⁹ (X) AUSTRÁLIA ¹⁰				
Uso off-label? () SIM (X) NÃO				
Cuidados no armazenamento: (X) Não () Sim				
Receituário de controle especial: () Não (X) Sim (Lista C1, Receituário Branco em duas vias ¹¹).				
CUSTO ESTIMADO DO TRATAMENTO (oxcarbazepina 600 mg)**				
PF	PMC* (ICMS 17%)	PMVG* (ICMS 17%)	Custo médio mensal (PMVG)	Custo médio anual (PMC)
R\$ 64,48	R\$ 89,14	R\$ 51,48	R\$ 154,38	R\$ 1852,56
CUSTO ESTIMADO DO TRATAMENTO (Oxcarbazepina 300 mg)**				
PF	PMC* (ICMS 17%)	PMVG* (ICMS 17%)	Custo médio mensal (PMVG)	Custo médio anual (PMC)
R\$ 33,20	R\$ 45,90	R\$ 26,51	R\$ 26,51	R\$ 318,12
PF: Preço Fabricante. PMC: Preço Máximo ao Consumidor. PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo * Tabela CMED atualizada em 22/01/2019 ** Considerando o princípio ativo de menor valor				

Fonte: Bula profissional do medicamento⁴; relatório médico (fls. 33 e 34)

DISPONIBILIDADE DA TECNOLOGIA NO SUS E/OU AVALIAÇÃO PELA CONITEC

O medicamento pleiteado oxcarbazepina não está elencado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME 2018¹² e não está disponível em nenhum dos Componentes da Assistência Farmacêutica. Até o presente momento não foi publicado pela Comissão Nacional de Tecnologias no SUS CONITEC relatório de avaliação desta tecnologia para o tratamento da epilepsia¹³.



TRATAMENTOS DISPONIBILIZADOS NO SUS PARA A PATOLOGIA

Em 2018, foi publicado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)³ da epilepsia o qual inclui pacientes com diagnóstico estabelecido de epilepsia, segundo a Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epilépticas e exclui pacientes com diagnóstico duvidoso ou que tenham intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso de medicamentos preconizados no referido PCDT. Este, elenca vários medicamentos para o tratamento desta condição, sendo que, dos elencados, o Estado de Santa Catarina, disponibiliza por meio do Componente Básico de Assistência Farmacêutica (CBAF), no município de residência da autora, qual seja São José, os medicamentos carbamazepina (200 mg e 20 mg/mL), fenitoína (100 mg e 50 mg/mL), fenobarbital (100 mg, 40 mg/ml e 200 mg/mL) e ácido valproico 250 mg, 500 mg e 50 mg/mL), (dos quais a autora já utilizou sem sucesso terapêutico). Além destes medicamentos, são disponibilizados por meio do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica de Santa Catarina CEAF/SC as opções: clobazam, etossuximida, gabapentina, lamotrigina, primidona, topiramato e vigabatrina. **Adicionalmente, sobre o medicamento pleiteado oxcarbazepina, o referido PCDT coloca que este medicamento não foi recomendado por não apresentar evidência de superioridade em termos de eficácia quando comparado as opções já disponíveis no SUS.** Cabe salientar, com relação ao caso da autora, que não há informações nos autos sobre o uso prévio ou motivos que tenham contraindicado o uso de medicamentos disponibilizados via CEAF/SC.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Em 2016, Campos e colaboradores¹⁴, publicaram uma revisão sistemática com meta-análise de rede, **sobre a eficácia e tolerabilidade de medicamentos antiepilépticos em pacientes com epilepsia focal**. O desfecho principal dessa revisão foi comparar a monoterapia com carbamazepina a outros medicamentos antiepilépticos, incluindo a **oxcarbazepina**, em um período de tratamento de manutenção de pelo menos 15 dias. A análise de eficácia dos tratamentos compreendeu os seguintes resultados: número de pacientes que se tornaram isentos de convulsão ao final do ensaio clínico e o número de pacientes que se retiraram do estudo, devido à ineficácia terapêutica. A tolerabilidade consistiu no resultado do número de pacientes que se retiraram do estudo devido à insuficiência cardíaca intolerável. A eficácia de 14 medicamentos antiepilépticos foi avaliada, considerando não apenas a capacidade de controlar a ocorrência de convulsões,



mas também o risco de interrupção do tratamento por falta de efeito e/ou piora das convulsões. Neste desfecho, carbamazepina, clobazam, levetiracetam, valproato, lamotrigina, topiramato e **oxcarbazepina** demonstraram resultados similares de eficácia, ou seja, a não ocorrência de convulsões ou desistência do estudo devido à ineficácia terapêutica, sendo eficazes entre 40 e 60% dos pacientes avaliados. Como conclusão, **os resultados evidenciaram que a oxcarbazepina, como monoterapia apresentou eficácia terapêutica comparada ao tratamento convencional com carbamazepina. Entretanto, a carbamazepina apresentou pior perfil de tolerabilidade, devido à maior probabilidade de os pacientes abandonarem o tratamento devido a reações adversas intoleráveis, incluindo insuficiência cardíaca. A lamotrigina foi o antiepiléptico com o melhor perfil de tolerabilidade, sugerindo que esta pode ser a melhor opção para o tratamento da epilepsia focal em crianças e adultos¹⁴.**

Nevitt e colaboradores¹⁵ (2017) publicaram uma revisão sistemática com meta-análise de rede, com o **objetivo comparar 10 medicamentos antiepilépticos com relação ao tempo de interrupção do tratamento, remissão e primeira crise epilética.** Foram avaliados, em monoterapia, os medicamentos carbamazepina, fenitoína, valproato de sódio, fenobarbital, **oxcarbazepina**, lamotrigina, gabapentina, topiramato, levetiracetam e zonisamida, para o tratamento da epilepsia incluindo epilepsia focal e generalizada (crises tônico-clônicas generalizadas, crises de ausência, crises mioclônicas) em crianças e adultos. Nesta revisão foram incluídos 36 estudos clínicos, abrangendo 12.391 pacientes. Entre as conclusões, foram selecionados os melhores tratamentos para as epilepsias focal e generalizada levando em consideração equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade dos tratamentos medicamentosos. **Obteve-se alto grau de evidência do uso dos medicamentos carbamazepina, lamotrigina e levetiracetam para epilepsia focal e do uso dos medicamentos valproato de sódio, lamotrigina e levetiracetam para epilepsia generalizada.** Em geral, a análise de rede mostrou que os fármacos mais antigos, fenobarbital e fenitoína, foram as melhores opções em termos de controle de crises, mas piores em termos de retenção a longo prazo (retirada do tratamento). **Nos indivíduos com convulsões parciais, a terapia com oxcarbazepina, carbamazepina e lamotrigina proporcionou melhor equilíbrio entre o controle das convulsões e eficácia do tratamento.** Dois estudos de análise qualitativa e meta-análise comparando a oxcarbazepina *versus* carbamazepina foram utilizados (555 pacientes). Nestes dois estudos, avaliou-se o tempo para a remissão das crises convulsivas ao longo de doze meses de tratamento. **Nesta comparação, a oxcarbazepina teve vantagem em relação**



ao tempo para a ocorrência de crise convulsiva. Sonolência e fadiga foram os efeitos adversos mais comumente relatados pelos pacientes que usaram oxcarbazepina. Entre as conclusões, os autores ressaltaram a **recomendação dos medicamentos carbamazepina e lamotrigina como primeira linha no tratamento de epilepsia focal, e o valproato de sódio como primeira linha de tratamento para a epilepsia generalizada em adultos e crianças. Já o tratamento com levetiracetam é preconizado como coadjuvante nas convulsões tônico-clônicas generalizadas para crianças, jovens e adultos se os tratamentos de primeira linha forem ineficazes ou não tolerados¹⁵.**

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A autora é portadora de epilepsia, fez tratamento com medicamentos do CBAF: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e valproato sem sucesso no tratamento. O PCDT da epilepsia no SUS elenca, além dos medicamentos já utilizados pela autora, outras alternativas farmacoterapêuticas, as quais são disponibilizadas via CEAF, quais sejam, clobazam, etossuximida, gabapentina, lamotrigina, primidona, topiramato e vigabatrina. Entretanto, não foi mencionado nos autos contra-indicação ou motivos que tenham desabonado o uso destes medicamentos. Ainda, os estudos mencionados ao longo desta Nota Técnica, evidenciaram que o medicamento pleiteado oxcarbamazepina não demonstrou superioridade em relação a outras opções disponibilizadas no SUS (via CBAF ou CEAF).

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Epilepsia. Nota descritiva, fevereiro 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>. Acesso em: 07/02/2019.
2. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): serviços de informação do EBSCO. 1995 -Record No. 115086, Epilepsia em adultos; [atualizado em 2017, 05 de julho [cerca de 31 telas]. Disponível em <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=115086&site=dynamed-live&scope=site>. Acesso em 07/02/2019.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Tecnologias no SUS. CONITEC. Portaria Conjunta nº17, de 21 de junho de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/junho/28/Portaria-Conjunta.pdf>. Acesso em: 07/02/2019.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico Oxcarbazepina. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8147492017&pIdAnexo=6394228. Acesso em: 07/02/2019.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351061069200816/?substancia=7183>. Acesso em: 07/02/2019.
6. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=077747>. Acesso em: 07/02/2019.
7. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2017/05/WC500227379.pdf. Acesso em: 07/02/2019.



ESTADO DE SANTA CATARINA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO – NAT-Jus/SC

8. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: <https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=1376&query=OXCARBAZEPINE>. Acesso em: 07/02/2019.
9. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=Oxcarbazepine>. Acesso em: 07/02/2019.
10. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: <https://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=Oxcarbazepine&collection=tga-artg>. Acesso em: 07/02/2019.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Atualização da Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/3233591/61+-+RDC+N%C2%B0+192-2017-DOU.pdf/a1e4eff9-3d57-42a0-9633-4fc47beca2e3>. Acesso em 07/02/2019.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/07/Rename-2018-Novembro.pdf>. Acesso em 06/02/2019.
13. Comissão Nacional de Tecnologias no SUS. CONITEC. Ficha do medicamento oxcarbazepina. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Oxcarbazepina_Epilepsia.pdf. Acesso em 06/02/2019.
14. Campos, M. S. A., et al. Efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy: Systematic review and network meta-analyses. *Pharmacotherapy* 36(12):1255-1271, 2016.
15. Nevitt, S. J. et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis, of individual participant data (Review). *Cochrane Library*, 6: 1-237, 2017.

Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário - NAT-Jus/SC
Portaria nº 643, de 12/07/2017
Convênio TJ/SES/SC nº 174/2015