Nota Técnica 59643

Data de conclusão: 04/01/2022 17:25:59

Paciente

Idade: 30 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Bento Gonçalves/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Bento Gonçalves

Tecnologia 59643

CID: G40.4 - Outras epilepsias e síndromes epilépticas generalizadas

Diagnóstico: Retardo mental moderado e Outras epilepsias e síndromes epilépticas generalizadas

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: LACOSAMIDA

Via de administração: VO

Posologia: lacosamida 100 mg, 1 cp de 12/12h (200 mg/dia)

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: LACOSAMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: especificamente para tratamento de adultos com epilepsia parcial, PCDT recomenda e disponibiliza pelo SUS carbamazepina, fenitoína e ácido valpróico como primeira linha de tratamento (1). Em caso de falha do primeiro fármaco, sugere-se a substituição gradual por outro medicamento, também de primeira escolha, mantendo-se a monoterapia. Diante de nova falha terapêutica, recomenda-se a combinação de dois fármacos antiepilépticos de primeira linha. Além da carbamazepina, da fenitoína e do ácido valpróico, há inúmeros medicamentos antiepilépticos disponíveis pelo SUS, como clobazam, levetiracetam, etossuximida, fenobarbital, gabapentina, topiramato e lamotrigina.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Não

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela do CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LACOSAMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 223,91

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LACOSAMIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LACOSAMIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A lacosamida é um fármaco desenvolvido para o tratamento de epilepsia que age promovendo aumento seletivo da inativação lenta dos canais de sódio dependentes de voltagem (5). Estima-se que, dessa forma, normalize os limiares de disparo neuronal, reduzindo frequência de crises epilépticas.
Realizou-se uma busca na base de dados PubMed, em 6 de junho de 2021, com as palavras-chave (lacosamide) AND (epilepsy). Foram encontradas 22 meta-análises. Todas com enfoque na utilização de lacosamida no tratamento de epilepsia focal, diferentemente do ocorrido com a parte autora, que apresenta crises generalizadas. Expandiu-se, então, a busca para estudos de menor qualidade de evidência, utilizando-se as palavras-chave ((lacosamide) AND (generalized seizures)) NOT (focal). Encontrou-se um ensaio clínico randomizado, de fase 3 e controlado por placebo (6). Vossler e colaboradores (2020) dividiram (1:1) 241 participantes em dois grupos: lacosamida até 400 mg/dia ou placebo. Os participantes possuíam diagnóstico de epilepsia com crises generalizadas e estavam em uso de, pelo menos, um medicamento anti-epiléptico sem controle adequado das crises. Após 24 semanas de tratamento, lacosamida, quando comparada a placebo, reduziu significativamente o risco de convulsões (odds ratio de 0,54 com intervalo de confiança de 95% de 0,377 a 0,774; P<0,001). Em contrapartida, pacientes em uso de lacosamida apresentaram mais frequentemente eventos adversos (79,3% versus 65,3%). Em especial, tontura (23,1%), sonolência (16,5%) e cefaléia (14%).
Não foram encontrados estudos de comparação direta entre a lacosamida e outro antiepiléptico, disponível no SUS, para o tratamento da epilepsia com crises generalizadas. Em função disso, optou-se pela generalização de resultados acerca da lacosamida no tratamento de epilepsia focal. Ainda, utilizaram-se comparações indiretas, realizadas por meio de meta-análise em rede. Por exemplo, Bodalia e colaboradores (2013) realizaram meta-análise em rede objetivando comparar a eficácia (redução de 50% na frequência das crises) e a tolerabilidade (interrupção prematura do tratamento devido a eventos adversos) de medicamentos antiepilépticos para o tratamento de epilepsia focal refratária (7). Foram incluídos 195 ensaios clínicos randomizados, totalizando 28.013 pacientes tratados com antiepilépticos e 17.908 participantes tratados com placebo. Dentre os ensaios clínicos randomizados incluídos, sete avaliaram a lacosamida. Dentre as alternativas disponíveis pelo SUS, 22 estudos avaliaram a gabapentina; 14, o levetiracetam; e 14, a lamotrigina. Lacosamida mostrou-se mais eficaz que placebo (odds ratio de 2,23; intervalo de confiança de 95% de 1,57 a 3,16) redução de 50% na frequência das crises; contudo, a eficácia foi equivalente aos medicamentos antiepilépticos disponíveis pelo SUS. Ademais, mais participantes em uso de

lacosamida interromperam precocemente o tratamento em decorrência de eventos adversos quando comparado a gabapentina e ao levetiracetam. Incertezas acerca da superioridade de um medicamento antiepiléptico sobre outros foram ratificadas por outra meta-análise em rede (8).

Slater e colaboradores (2018) conduziram meta-análise avaliando a eficácia e a tolerabilidade de medicamentos antiepilépticos utilizados no tratamento adjuvante de crises parciais refratárias (9). Foram incluídos exclusivamente ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, com oito a 14 semanas de tratamento de manutenção. Novamente, a eficácia foi avaliada pela porcentagem de pacientes que apresentaram redução de, pelo menos, 50% na frequência das crises, enquanto que a tolerabilidade foi inferida pela porcentagem de pacientes que interrompeu prematuramente o tratamento devido a eventos adversos. Foram incluídos na meta-análise 29 estudos acerca de 11 medicamentos antiepilépticos (eslicarbazepina, ezogabina, gabapentina, lacosamida, levetiracetam, perampanel, pregabalina, tiagabina, topiramato, vigabatrina e zonisamida). Quando comparado a placebo, a chance de obter, pelo menos, 50% de redução na frequência de crises foi de 3,17 (IC 95% de 2,76 a 3,64) para todos os medicamentos antiepilépticos e de 1,93 (IC 95% de 1,28 a 2,92) para lacosamida na dose de 200 mg/dia. Ou seja, a lacosamida apresentou eficácia inferior a, por exemplo, tiagabina na dose de 56 mg/dia (OR de 8,82, IC 95% de 2,77 a 28,11), pregabalina na dose de 600 mg/dia (OR de 8,08, IC 95% de 5,45 a 11,98) e vigabatrina na dose de 3000 mg/dia (OR de 6,23, IC95% de 1,46 a 26,20). A tolerabilidade para lacosamida equiparou-se a tolerabilidade aos demais medicamentos antiepilépticos (OR de interromper tratamento de 2,63; IC95% de 2,21 a 3,13).

O uso de lacosamida como terapia aditiva em pacientes com epilepsia parcial, refratários aos tratamentos prévios com os fármacos antiepilépticos disponíveis no SUS, foi avaliado pelo CONITEC (4). Após consulta pública, os membros deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a lacosamida como terapia aditiva em pacientes com epilepsia parcial, refratários aos tratamentos prévios com os fármacos antiepilépticos disponíveis no SUS. Justifica-se tal decisão, bem como parecer desfavorável da presente nota técnica, pela inexistência de estudos evidenciando superioridade (no que tange eficácia e tolerabilidade) da lacosamida às alternativas disponíveis pelo SUS. Em acréscimo, a lacosamida possui custo elevado em comparação às alternativas disponíveis pelo SUS.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Redução na frequência das crises quando comparada ao placebo e eficácia e tolerabilidade comparáveis às alternativas disponíveis pelo SUS

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: LACOSAMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Baseia-se o parecer desfavorável em três justificativas principais:

1- O uso de lacosamida como terapia aditiva em pacientes com epilepsia generalizada mostrou-se superior ao placebo; contudo, não há evidências de superioridade às alternativas disponíveis pelo SUS.

2- A lacosamida foi extensamente estudada no tratamento de epilepsia focal. Situação na qual não foi considerada alternativa custo-efetiva de tratamento e, portanto, a CONITEC não

recomendou a sua incorporação ao SUS. Tendo em vista a escassez de dados sobre lacosamida no tratamento de epilepsia generalizada, e a ampla gama de alternativas, baseadas em evidência de maior qualidade, disponíveis no SUS, pode-se imaginar que a lacosamida também não seria considerada custo-efetiva na situação em tela.
3- A lacosamida possui custo elevado em comparação às alternativas disponíveis pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia [Internet]. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia.pdf
2. Fernandes J, Schmidt M, Monte T, Tozzi S, Sander J. Prevalence of epilepsy: the Porto Alegre study. Epilepsia. 1992;33(Suppl 3):132.
3. Steven C Schachter. Overview of the management of epilepsy in adults [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 10 de janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-epilepsy-in-adults?search=epilepsy&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Lacosamida como terapia aditiva em pacientes com epilepsia focal refratários aos tratamentos prévios com os fármacos antiepilépticos disponíveis no SUS [Internet]. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatrio_Lacosamida_Epilepsia_Focal_Refratria_FINAL_353_2018_.pdf
5. Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, Krebsfänger N, Scharfenecker U, Stöhr T. Lacosamide: a review of preclinical properties. CNS Drug Rev. 2007;13(1):21–42.
6. Vossler DG, Knake S, O'Brien TJ, Watanabe M, Brock M, Steiniger-Brach B, et al. Efficacy and safety of adjunctive lacosamide in the treatment of primary generalised tonic-clonic seizures: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(10):1067–75.
7. Bodalia PN, Grosso AM, Sofat R, MacAllister RJ, Smeeth L, Dhillon S, et al. Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: systematic review and network meta-analysis reveals the need for long term comparator trials. Br J Clin Pharmacol. 2013;76(5):649–67.
8. Hu Q, Zhang F, Teng W, Hao F, Zhang J, Yin M, et al. Efficacy and safety of antiepileptic drugs for refractory partial-onset epilepsy: a network meta-analysis. J Neurol. 2018;265(1):1–11.
9. Slater J, Chung S, Huynh L, Duh MS, Gorin B, McMicken C, et al. Efficacy of antiepileptic drugs in the adjunctive treatment of refractory partial-onset seizures: meta-analysis of pivotal trials. Epilepsy Res. 2018;143:120–9.
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Lacosamide for Epilepsy [Internet]. 2011. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Vimpat_April-29-11.pdf
11. National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. [Internet]. 2012. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/1-Guidance#pharmacological-treatment
12. National Institute for Health and Care Excellence. Lacosamide for adjunctive treatment of primary generalised tonic-clonic seizures in epilepsy [ID1687]. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/1-Guidance#pharmacological-treatment

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico (Evento 1, LAUDO11, Página 1), a parte autora possui diagnóstico de epilepsia generalizada refratária a múltiplos tratamentos (lamotrigina, ácido valpróico e clonazepam). Em acréscimo, recebeu o diagnóstico de retardo mental. Atualmente, faz uso de lacosamida 200 mg/dia, de ácido valpróico 2.000 mg/dia e de clonazepam 2 mg/dia. Pleiteia-se em processo o fármaco lacosamida 200 mg/dia, da marca comercial Lacotem®, e o produto canabidiol. A presente nota técnica abordará o uso de lacosamida para o tratamento de epilepsia refratária.
A epilepsia caracteriza-se por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epilépticas (1). A crise epiléptica, por sua vez, consiste na ocorrência transitória de sinais e sintomas decorrentes de atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. As crises epilépticas podem ser classificadas em focais e em generalizadas. Enquanto que as crises epilépticas focais começam em área localizada do cérebro, gerando manifestações clínicas congruentes com o local acometido, as crises generalizadas originam-se de um ponto da rede neural capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais, gerando importantes manifestações motoras (como em convulsões tônico-clônicas) ou não motoras (por exemplo, crises de ausência) com perda de consciência. Em Porto Alegre, estimou-se que epilepsia acometa 16,5 indivíduos para cada 1.000 habitantes (2).
O objetivo do tratamento de pacientes com epilepsia é reduzir o número de crises epilépticas, evitar os efeitos colaterais do tratamento e manter ou restaurar a qualidade de vida do paciente (1,3). Em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde recomenda-se carbamazepina, fenitoína e ácido valproico como primeira linha de tratamento (1). Aproximadamente metade dos pacientes não terão suas crises epilépticas controladas pelo primeiro fármaco utilizado (3). Se constatada ineficácia após período de avaliação de resposta ao tratamento de, pelo menos, três meses em dose máxima tolerada, sugere-se substituição gradual por outro medicamento de primeira linha. Em caso de falha na segunda tentativa de monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos antiepilépticos. Destaca-se também a existência de tratamentos não-farmacológicos reservados a casos refratários a tratamentos farmacológicos, como a cirurgia da epilepsia e a estimulação do nervo vago.