



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juíza de Direito Dra. Sônia Maria Fernandes Marques

PROCESSO Nº.: 50027399520208130073

SECRETARIA: Juizado Especial

COMARCA: Bocaiuva

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: M. M. S. R.

IDADE: não informada

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Lacoten 100 mg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): G 40.2, I 69.3

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção terapêutica substituta à opção terapêutica disponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 19.444

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0002067

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

1. O medicamento "lacoten 100 mg" possui pertinência e/ou corresponde ao tratamento da doença "Epilepsia Crônica"? 2. Qual a competência administrativa para a realização do procedimento (União, Estado ou Município)?

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Conforme relatório médico de 09/11/2020, trata-se de MMSR, **idade não informada**, com quadro de **epilepsia crônica**, há **mais de 40 anos**, e **AVE isquêmico em 2018 documentado em TC de crânio**. Apresenta com **crises parciais complexas, as vezes com generalização, embotamento psíquico, falta de iniciativa, discreta hemiparesia, déficit visual agudo, estando incapacitada para o trabalho e atos da vida civil em caracter**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

definitivo. EEG de 01/12 identificação difusa, Tc de crânio de 02/12 com classificação patológica. RNM de 09/2019 esclerose mesial temporal esquerda, calcificações patológicas e área de infarto antigo cerebral. **Em uso de CMZ 800mg/dia, iniciado lacosamida 100mg, 2 vezes ao dia, na tentativa de controle das crises.**

A epilepsia é uma desordem que se caracteriza pela predisposição permanente do cérebro em originar crises epiléticas. A crise epilética é um distúrbio transitório da função cerebral, secundário a atividade neuronal anormal, paroxística resultando em sinais ou sintomas clínicos secundários transitórios. As crises causam consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. Afeta de 0,5% a 1,0% da população mundial, segundo a idade, sexo, etnia e condições socioeconômicas. Associa-se a aumento da mortalidade devido ao risco de acidentes e traumas, crises prolongadas e morte súbita e da elevação do risco de comorbidades psiquiátricas (depressão e a ansiedade) e de **problemas psicossociais tais como: perda da carteira de habilitação, desemprego, isolamento social**, efeitos adversos dos fármacos, disfunção sexual e **estigma social**.

Segundo a International League Against Epilepsy (ILAE), as crises epiléticas **são classificadas em: focais e generalizadas, conforme suas características clínicas e eletroencefalográficas (EEG).** As crises focais **iniciam-se de forma localizada em área específica do cérebro**, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e da propagação da descarga epileptogênica para outras áreas. **Podem ser com e sem perda da consciência.** As **generalizadas originam em um ponto da rede neural, capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais.** **Podem ser caracterizadas como ausência, ausência atípica,**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

mioclônica, tônica, clônica, tônico-clônica ou grande mal, atônica e status epiléptico que pode ocorrer tanto na focal como na generalizada. **Existem vários fatores etiológicos da epilepsia que são agrupados pela ILAE em 3 categorias: genéticas, estruturais/metabólicas e as de causas desconhecidas.** O grupo das estruturais enquadra a maioria dos casos, a saber as observadas na infância secundárias a anormalidades congênitas ou lesões perinatais; nas desordens metabólicas como nos erros inatos do metabolismo e alcoolismo; **na esclerose temporal mesial**; no traumatismo craniano; nos tumores e lesões expansivas intracranianas; nas doenças cerebrovasculares como no **acidente vascular encefálico (AVE)**; nas doenças degenerativas (Alzheimer); nas doenças infecciosas (cisticercose do sistema nervoso central) e nas autoimunes.

Na maioria dos casos, o **diagnóstico de epilepsia é feito clinicamente por meio da obtenção de história detalhada e de exame físico geral**, com ênfase nas áreas neurológica e psiquiátrica. Muitas vezes, o auxílio de uma testemunha ocular é importante para a descrição da crise. Idade de início, fatores precipitantes e ocorrência de aura, frequência de ocorrência e intervalos entre as crises incluindo o menor e o maior, devem ser caracterizados com o auxílio de diário de crises. **Os exames complementares são orientados pelos achados clínicos sendo o principal o EEG. O EEG auxilia no estabelecimento de um diagnóstico acurado, já que permite: identificar o tipo e a localização da atividade epileptiforme cerebral; orientar a classificação da síndrome epiléptica e direcionar o tratamento com fármaco antiepiléptico (FAE) adequado.** O ECG não é obrigatório, nem essencial para diagnosticar epilepsia. **Exames de imagem tais como ressonância magnética (RM) do encéfalo e**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

tomografia computadorizada (**TC**) de crânio são **indicados em** pacientes: jovens com primeiro episódio de crise convulsiva; **com evidência de progressão da doença e refratariedade ao tratamento**; com suspeita de causas estruturais. Achados de alterações à RM são comuns, em torno de 50% dos pacientes.

O **tratamento da epilepsia objetiva propiciar uma melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de adequado controle de crises, com o mínimo de efeitos adversos, buscando, idealmente, a remissão total das crises. O controle satisfatório da epilepsia leva não só a melhoria da qualidade de vida, mas propicia maior possibilidade de reduzir o prejuízo e comprometimento do desenvolvimento neurológico do paciente. O uso de tratamento medicamentoso com FAE é a base da terapia da epilepsia.** A decisão de iniciar o tratamento baseia-se fundamentalmente em 3 critérios: risco de recorrência de crises, consequências da continuação das crises para o paciente, eficácia e efeitos adversos do FAE escolhido para o tratamento. Todas as FAE possuem vantagens e desvantagens em relação a farmacocinética, efetividade, farmacodinâmica, tolerabilidade, efeitos adversos e potencial de interações medicamentosas. Assim o **tratamento deve ser individualizado buscando a droga específica ideal para o controle dos fatores de geração e propagação das crises do paciente, determinando seu adequado controle. O adequado controle é obtido com o completo desaparecimento das crises pelo tempo mínimo de 2 anos.** A avaliação da resposta ao tratamento deve ser realizada em 3 meses, levando-se em conta a eficácia e segurança do tratamento, quanto a redução do número de crises e a tolerância às drogas, principalmente quanto aos efeitos adversos cognitivos e comportamentais..A maioria dos



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

pacientes responde bem a monoterapia com dose ajustada gradualmente, até o completo controle das crises e/ou a ocorrência de efeitos adversos. **A associação de fármacos constitui-se em uma das alternativas terapêuticas para o tratamento da epilepsia de difícil controle. A associação de mais de duas drogas na terapêutica da epilepsia em geral não é segura, devido ao aumento da toxicidade do tratamento, sendo reservados a casos de convulsões de diferentes tipos.** Poucos pacientes parecem obter benefícios com esta associação. **Descartado os principais problemas quanto a aderência ao tratamento e metabolismo individual das drogas, a não resposta a mais de duas drogas é considerada como refratariedade ao tratamento.** Aproximadamente 30% dos pacientes, tratados adequadamente, continuam a ter crises, sem remissão estando indicado o tratamento cirúrgico. A cirurgia, incluindo procedimentos de remoção de foco epileptogênico e calosotomia, é o tratamento de escolha nos casos de epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso, principalmente nas epilepsias focais, entretanto nem sempre é factível. Além disso, cerca de 20% dos pacientes operados não se tornam livres de convulsões após a cirurgia.

A terapia medicamentosa com os FAE apresenta drogas cujos os principais mecanismos de ação são: bloqueio dos canais de sódio, aumento da inibição GABAérgica, bloqueio dos canais de cálcio e ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica. Os principais efeitos adversos dos FAE são: sonolência, sedação, fadiga, alterações motoras, comportamentais e prejuízo cognitivo. A frequência e intensidade da ocorrência desses efeitos variam conforme a dosagem, interação medicamentosa, tolerância individual. Os FAE mais recentes apresentam



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

melhor perfil de efeitos adversos e de interações medicamentosas, porém pouco se sabe sobre seus efeitos a longo prazo.

No Sistema Único de Saúde (SUS) o tratamento da epilepsia está previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica da Epilepsia (PCDT) atualizado em 2018. Na epilepsia focal o PCDT recomenda monoterapia com drogas clássicas como fenobarbital, fenitoína, primidona, topiramato, lamotrigina, **carbamazepina** e valproato de sódio. Diante da **falha do tratamento com o primeiro fármaco, este deve ser gradualmente substituído por outra droga de primeira escolha, mantendo-se monoterapia.** Ocorrendo **falha na segunda tentativa** de tratamento em **monoterapia, a combinação de dois FAE deve ser tentada.** Os medicamentos descritos no protocolo para terapia adjuvante de pacientes com epilepsia e disponibilizados no **Componente da Atenção Especializada da Assistência Farmacêutica (CEAF) inclui: topiramato, vigabatrina, ácido valpróico, gabapentina, clobazam, carbamazepina, levetiracetam, e lamotrigina.** O CEAF é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013 que responde pela linha de cuidado medicamentoso do sistema, assim como pela garantia às limitações de fragmentação do acesso, financiamento e fragilidades no elenco de medicamentos, por pactuação entre os entes federados. Os medicamentos referidos neste Componente fazem parte da estratégia da Política de Assistência Farmacêutica, que disponibiliza medicamentos destinados ao tratamento de doenças específicas, visando garantir a integralidade do cuidado medicamentoso, no nível ambulatorial, conforme os PDCT do Ministério da Saúde. São também chamados de Medicamentos de Dispensação Excepcional, sendo sua disponibilização de responsabilidade do Estado.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

O uso de combinação de mais de 2 FAE tem sucesso em poucos casos e não é recomendada no PCDT. Porém quando usada deve associar um fármaco de espectro amplo como ácido valproico, lamotrigina, topiramato, levetiracetam, **a um de espectro restrito**, como: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, evitando o uso de dois fármacos com o mesmo mecanismo de ação como a carbamazepina+fenitoína+fenobarbital+ácido valproico. Na associação de fármacos há evidências de sinergismo entre ácido valproico+lamotrigina, usados nas crises focais e generalizadas; assim como evidências do aparecimento de efeitos adversos neurotóxicos pela interações farmacodinâmicas adversas com o uso de carbamazepina+lamotrigina. **Casos de refratariedade ao tratamento medicamentoso** (persistência de crises epiléticas apesar do uso de 2 FAE de primeira linha, em doses adequadas), **obrigam a revisão da adesão ao tratamento com avaliação da efetiva administração da droga pela sua dosagem sérica, antes da incorporação de múltiplas terapias e:**

- **RM do encéfalo** para identificar a presença de lesão cerebral, forte preditor de refratariedade a tratamento medicamentoso em monoterapia;
- **diário de registro de crises**, importante para determinar refratariedade;
- **relatório médico**, com descrição das drogas e doses máximas usadas;
- **teste psicométrico** nos casos de efeitos cognitivos negativos provocados pelo uso de medicamentos convencionais.

A **Lacosamida lacoten**, é um **aminoácido funcionalizado com um novo mecanismo de ação, desenvolvido como um fármaco antiepilético** para uso oral e venoso. O principal mecanismo de ação da lacosamida é o **aumento seletivo da inativação lenta dos canais de sódio dependentes de voltagem, sem afetar a inativação rápida**, o que pode normalizar os limiares de disparo neuronal, **levando a inibição dos**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

potenciais elétricos pós-sinápticos. Não é GABAérgico e não tem semelhança química com os FAE indutores enzimáticos. É aprovado pela ANVISA e não está incluído na RENAME. Alguns autores sugerem sua associação com ácido valproico para o tratamento de pacientes refratários, a fim de se obter maior eficácia, com as possíveis interações farmacodinâmicas entre os mesmos. **Metanálises demonstraram** que seu uso **como terapia adjuvante em pacientes com crises epiléticas parciais aumentam a resposta em 50% mas com efeitos adversos superiores aos placebos. A CONITEC avaliou esse medicamento incluindo duas relevantes revisões sistemáticas sobre o tratamento da epilepsia refratária, já que inexistem estudos de comparação direta entre a lacosamida e outro FAE para o tratamento da epilepsia focal. A avaliação da eficácia e a segurança entre os FA, permitiu estabelecer a classificar os FAE de acordo com esses critérios. Os resultados obtidos com as comparações indiretas sugerem similaridade de eficácia e segurança entre todos os FAE, avaliados para o tratamento aditivo de pacientes com epilepsia focal, refratários a monoterapia, não sendo possível estabelecer superioridade entre eles. A lacosamida demonstrou eficácia inferior ao levetiracetam e não apresentou diferença estatística quando comparada aos demais medicamentos. Após análise das evidências disponíveis e avaliação econômica a CONITEC, deliberou pela não incorporação da lacosamida no SUS. Em outros países a lacosamida é fornecida para tratamento da epilepsia focal refratária, em similaridade à carbamazepina, gabapentina, topiramato lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, valproato de sódio ou clobazam nos casos de refratariedade ou intolerância ao tratamento em primeira linha.**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Conclusão: trata-se de paciente com **epilepsia crônica**, há mais de **40 anos**, e **AVE isquêmico em 2018** que apresenta com **crises parciais complexas**, as vezes com **generalização**, **embotamento psíquico**, falta de iniciativa, discreta **hemiparesia**, **deficit visual agudo**, estando incapacitada para o trabalho e atos da vida civil em **caracter definitivo**. Em uso de **CMZ 800mg/dia**, iniciado **lacosamida 100mg**, **2 vezes ao dia**, na tentativa de controle das crises.

Não há tratamento curativo para epilepsia, mas existem alternativas paliativas que resultem no controle da doença com **impacto na qualidade de vida**. A droga carbamazepina tem indicação bem estabelecida e conforme o **PCDT Epilepsia** pode ser usada na epilepsia generalizada, e estão disponíveis no **SUS** por meio do **CEAF**.

A **lacosamida**, aminoácido funcionalizado que pode normalizar os limiares de disparo neuronal, levando a **inibição dos potenciais elétricos pós-sinápticos**. Não é **GABAérgico** e não tem semelhança química com os **FAE indutores enzimáticos**. É aprovado pela **ANVISA** e não está incluído na **RENAME**. A **CONITEC** avaliou esse medicamento, incluindo duas relevantes revisões sistemáticas sobre o tratamento da epilepsia refratária, já que **inexistem estudos de comparação direta entre a lacosamida e outro FAE para o tratamento da epilepsia focal**. A avaliação da eficácia e a segurança entre os FA, permitiu estabelecer a classificar os FAE de acordo com esses critérios. **Os resultados obtidos com as comparações indiretas sugerem similaridade de eficácia e segurança entre todos os FAE**, avaliados para o tratamento aditivo de pacientes com epilepsia focal, refratários a monoterapia, não sendo possível estabelecer superioridade entre eles. A **lacosamida demonstrou eficácia inferior ao levetiracetam** e não apresentou



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

diferença estatística quando comparada aos demais medicamentos. Após análise das evidências disponíveis e avaliação econômica a CONITEC, deliberou pela não incorporação da lacosamida no SUS. Em outros países a lacosamida é fornecida para tratamento da epilepsia focal refratária, em similaridade à carbamazepina, gabapentina, topiramato lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, valproato de sódio ou clobazam nos casos de refratariedade ou intolerância ao tratamento em primeira linha.

IV - REFERÊNCIAS:

- 1) Relatório de Recomendação nº 290/2017. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Levetiracetam para o tratamento da Epilepsia. Brasília, Julho/2017. 27p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relat%C3%B3rio_levetiracetam_Epilepsia_290_FINAL_2017.pdf.
- 2) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Brasília, Março/2019. 94p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf.
- 3) Papadaxis MA & Mcphee SJ. Currents Medical Diagnosis & Treatment 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.
- 4) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Relatório de Recomendação nº 290/2017. Lacosamida como terapia aditiva em pacientes com epilepsia focal refratários aos tratamentos prévios com os fármacos antiepilépticos disponíveis no SUS. Brasília.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Dezembro/2017. 54p. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Lacosamid_a_EpilepsiaFocalRefrataria_CP06_2018.pdf.

5) Sawh SC, Newman JJ, Deshpande S, Jones PM. Lacosamide adjunctive therapy for partial-onset seizures: a meta-analysis. **PeerJ**. 2013; 1: e114-e40. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3740140/pdf/peerj-01-114.pdf>.

6) De Biase S, Valente M, Gigli GL, Merlino G. Pharmacokinetic drug evaluation of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**. 2017; 13(9):997-1005. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17425255.2017.1360278?needAccess=true>.

7) Cawello W, Stckis A, Andreas JO, Dimova S. Advances in epilepsy treatment: lacosamide pharmacokinetic profile. **Ann N Y Acad Sci**. 2014; 1329:18-32. Disponível: https://journals.lww.com/drug-monitoring/Abstract/2018/10000/Therapeutic_Drug_Monitoring_of_Antiepileptic_Drugs.2.aspx.

8) Patsalos PN, Spencer EP, Berry D. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. **Ther Drug Monit**. 2018; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29957667/>.

V – DATA:

30/11/2020 NATJUS – TJMG