



NOTA TÉCNICA Nº 123

Solicitante: Juiz (a) da 14ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0167024-2.2016.8.06.0001

Data: 29/05/2018

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento	2
4. Evidências científicas	2
5. Dos Riscos	5
6. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS	5
7. Sobre a incorporação pela CONITEC	8
8. Custo da medicação	9
9. Conclusões	10
10. Referências	10



NOTA TÉCNICA RÁPIDA

1) Tema:

Uso do NEURAL (lamotrigina) para o tratamento da doença codificada por CID G40.9 - Epilepsia, não especificada.

2) Considerações teóricas

Trata-se de nota técnica rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação((ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios bem estabelecidos na literatura.

3) Eficácia do medicamento

A lamotrigina age nos canais de sódio sensíveis à diferença de potencial (ddp), estabilizando as membranas neuronais e inibindo a liberação de neurotransmissores, principalmente de glutamato, um aminoácido excitatório que desempenha papel-chave no desencadeamento de crises epiléticas.

É uma droga antiepilética indicada como adjuvante ou em monoterapia para o tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas, para USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS. Após o controle epilético ter sido alcançado durante terapia combinada, drogas antiepiléticas (DAEs) concomitantes geralmente podem ser retiradas, substituindo-as pela monoterapia com lamotrigina.

Não há dose de lamotrigina recomendada pelo fabricante para crianças com menos de 12 anos.

4) Evidências científicas

A epilepsia é uma doença cerebral crônica causada por diversas etiologias e caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas. Esta condição tem



consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais e prejudica diretamente a qualidade de vida do indivíduo afetado. 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%. No Brasil, Marino e colaboradores e Fernandes e colaboradores encontraram prevalências de 11,9:1.000 na Grande São Paulo e de 16,5:1.000 para epilepsia ativa em Porto Alegre. De forma prática, as epilepsias podem ser classificadas segundo dois grandes eixos: topográfico e etiológico. No eixo topográfico, as epilepsias são separadas em generalizadas e focais. As generalizadas manifestam-se por crises epiléticas cujo início envolve ambos os hemisférios simultaneamente. Em geral, são geneticamente determinadas e acompanhadas de alteração da consciência; quando presentes, as manifestações motoras são sempre bilaterais. Crises de ausência, crises mioclônicas e crises tônico-clônicas generalizadas (TCG) são seus principais exemplos. Nas epilepsias focais, as crises epiléticas iniciam de forma localizada numa área específica do cérebro, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e da velocidade de propagação da descarga epileptogênica. As crises dividem-se em focais simples (sem comprometimento da consciência) e focais complexas (com comprometimento ao menos parcial da consciência durante o episódio). Por fim, uma crise focal, seja simples ou complexa, quando propagada para todo o córtex cerebral, pode terminar numa crise TCG, sendo então denominada crise focal secundariamente generalizada(9). No eixo etiológico, as epilepsias são divididas em idiopáticas (sem lesão estrutural subjacente), sintomáticas (com lesão) ou criptogênicas (presumivelmente sintomáticas, mas sem uma lesão aos exames de imagem disponíveis no momento). As causas lesionais mais frequentes das epilepsias focais sintomáticas são esclerose



temporal mesial, neoplasias cerebrais primárias, anomalias vasculares e malformações do desenvolvimento corticocerebral. Na infância, situações relativamente benignas, como epilepsia rolândica benigna da infância e convulsões febris simples, podem ocorrer. Encefalopatias epiléticas, tais como as síndromes de West e de Lennox-Gastaut, estão comumente associadas a alguma doença de base (são, portanto, sintomáticas na sua maioria) e geralmente apresentam mau prognóstico tanto do ponto de vista do controle medicamentoso de crises como no tocante ao desenvolvimento neuropsicomotor.

O principal mecanismo de ação da lamotrigina parece envolver a inibição dos canais de sódio voltagemdependentes, resultando em inibição dos potenciais elétricos pós-sinápticos. Não parece ter efeito GABAérgico e não tem semelhança química com os anticonvulsivantes indutores enzimáticos (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina). Alguns autores sugerem uma associação de lamotrigina com ácido valproico em pacientes refratários, a fim de se obter uma eficácia maior, devido às possíveis interações farmacodinâmicas favoráveis entre os dois medicamentos. Revisão sistemática da Cochrane, recentemente revisada, reafirmou a eficácia da lamotrigina como terapia adjuvante na redução da frequência de crises em pacientes com epilepsias focais refratárias. Foram revisados 1.243 pacientes em três estudos de lamotrigina como fármaco adjuvante e em oito estudos cruzados. Comparada ao placebo, a lamotrigina apresentou maior redução na frequência de crises (50% ou mais), com uma RC geral de 2,71 (IC95% 1,87-3,91). A efetividade da lamotrigina como tratamento de adição de convulsões TCG refratárias foi avaliada em revisão sistemática da Cochrane, tendo sido identificados apenas dois estudos de curto prazo mostrando algum benefício. Autores concluem que as evidências são insuficientes para resultar em recomendação, sendo necessários mais estudos de longo prazo. Há estudos demonstrando que a lamotrigina é mais bem tolerada do que a carbamazepina em idosos. Uma atualização dos parâmetros práticos recomendados pela ILAE no tratamento da epilepsia em mulheres, com foco na gestação, realizou uma revisão sistemática de artigos publicados entre 1985



e 2007. Conclui-se que é altamente provável que a exposição intrauterina a ácido valproico, no primeiro trimestre da gestação, tenha maior risco para malformações congênitas importantes em relação a carbamazepina, e possivelmente em comparação com a fenitoína e com a lamotrigina. No entanto, convém lembrar que o uso de anticoncepcionais orais diminui a concentração plasmática de lamotrigina, além do que, durante a gestação, o metabolismo deste fármaco encontra-se aumentado. Recente estudo demonstrou que, com uma rigorosa monitorização do paciente, o risco de aumento da frequência de crises não foi maior do que com outros anticonvulsivantes. Por conta dos menores riscos de teratogênese e por proporcionar menor ganho de peso em relação ao ácido valproico, lamotrigina tem sido apontada como um medicamento de escolha no tratamento da epilepsia mioclônica juvenil em mulheres em idade fértil. Porém nem todos os tipos de crises são tratados com a mesma eficácia por lamotrigina, e alguns deles inclusive podem ser agravados, como determinadas crises mioclônicas.

As indicações da medicação conforme Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia são:

- Monoterapia para crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 12 anos de idade em situações de intolerância ou refratariedade a medicamentos de primeira linha;
- Monoterapia para crises primariamente generalizadas em pacientes com mais de 12 anos de idade em situações de intolerância ou refratariedade a medicamentos de primeira linha;
- Terapia adjuvante para crises focais em pacientes mais de 2 anos de idade;
- Terapia adjuvante para crises generalizadas da síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes com mais de 2 anos de idade.



5) Riscos

Reações muito comuns (>1/10): sonolência, ataxia, vertigem, dor de cabeça, diplopia, visão turva, náusea, vômito;

Reações comuns (>1/100 e <1/10): nistagmo, tremor, insônia, diarreia;

Reações raras (> 1/10.000 e <1/1000): alopecia, meningite asséptica (vide Advertências e Precauções), conjuntivite

Reações muito raras (<1/10.000): agitação, inconstância, distúrbios do movimento, piora da doença de Parkinson, efeitos extrapiramidais, coreoatetose, aumento na frequência das convulsões, pesadelos.

6) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O Sistema Único de Saúde (SUS) atualmente apresenta Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para o tratamento 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.

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.

São atualmente recomendados no PCDT:

Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400mg, suspensão oral de 20 mg/mL. Dose inicial:

- Adultos: 200 mg/dia • Crianças de 6-12 anos: 100 mg/dia • Crianças abaixo de 6 anos: 5-10 mg/kg/dia
- Escalonamento: • Adultos: 200 mg/dia/semana • Crianças de 6-12 anos: 100 mg/dia/semana • Crianças com menos de 6 anos: 5-10 mg/kg/dia/semana
- Dose máxima: • Adultos: 1.800 mg/dia • Crianças de 6 a 12 anos: 600-1.000 mg/dia • Crianças



com menos de 6 anos: 35 mg/kg/dia Intervalo de dose: 2 a 3 administrações/dia.

Clobazam: comprimidos de 10 e 20 mg Dose inicial: 5-10 mg/dia. Escalonamento: 5 mg/dia/semana. Dose máxima: 40 mg/dia. Intervalo de dose: 1 administração/dia (à noite).

Etossuximida: xarope de 50 mg/mL Dose inicial: 250 mg/dia Escalonamento: 250 mg/dia/semana Dose máxima: 1.500 mg/dia Intervalo de dose: 2-3 administrações/dia

Fenitoína: comprimidos de 100 mg, suspensão oral 20 mg/mL Dose inicial: 100 mg/dia Escalonamento: 100 mg/dia/semana Dose máxima: 500 mg/dia Intervalo de dose: 1-2 administrações/dia Fenobarbital: comprimidos de 100 mg e solução oral 40 mg/mL Dose inicial: 50 mg/dia Escalonamento: 50 mg/dia/semana Dose máxima: 300 mg/dia Intervalo de dose: dose única diária

Primidona: comprimidos de 100 e 250 mg Dose inicial: 100 mg/dia Escalonamento: 100 mg/dia/semana Epilepsia Epilepsia Dose máxima: 750 mg/dia Intervalo de dose: 3 administrações/dia.

Ácido valproico: comprimidos ou cápsulas de 250 mg, comprimidos de 500 mg e solução e xarope de 50 mg/mL Dose inicial: 250 mg/dia Escalonamento: 250 mg/dia a cada 3 dias Dose máxima: 3.000 mg/dia Intervalo de dose: 2 administrações/dia

Gabapentina: cápsulas de 300 e 400 mg Dose inicial: 15 mg/kg/dia ou máximo de 300 mg/dia Escalonamento: 300 mg/dia (15 mg/kg/dia) Dose máxima: 3.600 mg/dia (50-100 mg/kg/dia) Intervalo de dose: 3 administrações/dia

Topiramato: comprimidos 25, 50 e 100 mg • Adultos: Dose inicial: 25 mg/dia

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



Escalonamento: 25-50 mg/semana Dose máxima: 300 mg/dia Intervalo de dose: 2 administrações/dia • Crianças e adolescentes de 6-16 anos: Dose inicial: 1-3 mg/kg/dia Escalonamento: 1-3 mg/kg/semana Dose máxima: 9 mg/kg/dia Intervalo de dose: 2 administrações/dia • Crianças de 2-6 anos: Dose inicial: 0,5-1 mg/kg/dia Escalonamento: 1-3 mg/kg/semana Dose máxima: 9 mg/kg/dia Intervalo de dose: 2 administrações/dia
Nota: Em pacientes com insuficiência renal recomenda-se utilizar a metade da dose.

Lamotrigina: comprimidos 25, 50 e 100 mg • Monoterapia: Dose inicial: 25 mg/dia por 2 semanas; 50 mg/dia por mais 2 semanas Escalonamento: 50-100 mg a cada 1-2 semanas Dose máxima: 500 mg/dia (1-5 mg/kg/dia) Intervalo de dose: 1 a 2 administrações/dia • Terapia adjuvante com ácido valproico: Dose inicial: 25 mg a cada 2 dias por 2 semanas (0,15 mg/kg/dia); 25 mg/dia por mais 2 semanas (0,3 mg/kg/dia) Escalonamento: 25-50 mg a cada 1-2 semanas (0,3 mg/kg) Dose máxima: 500 mg/dia (1-5 mg/kg/dia) Intervalo de dose: 1 a 2 administrações/dia • Terapia adjuvante com fármacos anticonvulsivantes indutores enzimáticos: Dose inicial: 50 mg/dia por 2 semanas (0,6 mg/kg/dia); 100 mg/dia por mais 2 semanas (1,2 mg/kg/dia) Escalonamento: 100 mg a cada 1-2 semanas (1,2 mg/kg) Dose máxima: 700 mg/dia (5-15 mg/dia) Intervalo de dose: 2 administrações/dia

Vigabatrina: comprimidos de 500 mg Dose inicial: 500 mg/dia. Escalonamento: 500 mg/semana. Dose máxima: 3.000 mg/dia (150-200 mg/kg)

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo



de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, o que antes era o que antes era feito pela extinta Comissão de feito pela extinta Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde, antiga e inexistente CITEC/MS. antiga e inexistente CITEC/MS. TEC/MS.

A Conitec ratifica em seu site oficial o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Epilepsia. Portaria SAS/MS no 1.319, de 25 de novembro de 2013.

8) Custo da medicação

Não há dose padrão definida para população pediátrica definida pela ANVISA. Por isso, foi utilizado a dose recomendada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia. Além disso, a dose do tratamento deve ser escalonada, podendo chegar a 14 vezes a dose inicial. Por isso, foi considerada a dose mediana para cálculo do custo, de 200 mg por dia. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 15 de maio de 2018, para o ICMS com o imposto desonerado (ICMS de 0%), para compras públicas.

Tabela 1. Preço estimado do tratamento mensal e anual com NEURAL (lamotrigina).

ICMS	Dose diária recomendada	Apresentação	Valor Mensal	Valor Anual
0 %	200 mg	100 MG COM CT BL AL PLAS	R\$ 50,84	R\$ 610,08

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



INC X 30

9) Conclusões

De acordo com as evidências disponíveis das drogas até o momento usadas no manejo clínico da Epilepsia, percebe-se que a lamotrigina é eficaz no tratamento de crises focais em pacientes com mais de 2 anos de idade e no tratamento de crises generalizadas da síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes com mais de 2 anos de idade, ainda que este uso a partir de 2 anos não conste na bula da medicação, sendo autorizado o uso pela ANVISA somente a partir dos 12 anos.

Ainda assim, considerando o caso em questão, com as evidências disponíveis no relatório médico ajuntado, não se pode com certeza determinar a categorização topográfica da epilepsia, não sendo possível, portanto, concluir a favor da utilização neste caso.

10) Referências

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Epilepsia. Portaria SAS/MS no 1.319, de 25 de novembro de 2013.

Tjia-Leong E, Leong K, Marson AG. Lamotrigine adjunctive therapy for refractory generalized tonic-clonic seizures. Cochrane Database Syst Rev. 2010(12):CD007783. doi: 10.1002/14651858. CD007783.pub2. 251

Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, Gjerstad L, Group LS. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release



carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia*. 2007;48(7):1292-302.

Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(2):157-61.

Sabers A, Petrenaite V. Seizure frequency in pregnant women treated with lamotrigine monotherapy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2163-6

Bula da medicação NEURAL (lamotrigina). Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda. 23/10/2017.