

Lacosamida como terapia aditiva  
em pacientes com epilepsia focal  
refratários aos tratamentos prévios  
com os fármacos antiepilépticos  
disponíveis no SUS

Nº 353  
Abril/2018



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1.    | RESUMO EXECUTIVO .....   | 2  |
| 2.    | A DOENÇA .....   | 4  |
| 2.1.  | ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA .....  | 4  |
| 2.2.  | TRATAMENTO RECOMENDADO.....  | 5  |
| 3.    | A TECNOLOGIA .....   | 6  |
| 3.1.  | DESCRIÇÃO.....   | 6  |
| 4.    | ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE .....   | 9  |
| 4.1.  | EVIDÊNCIA CLÍNICA.....   | 11 |
| 4.2.  | AVALIAÇÃO ECONÔMICA – DEMANDA 1 .....  | 19 |
| 4.3.  | ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....   | 23 |
| 4.4.  | AVALIAÇÃO ECONÔMICA – DEMANDANTE 2 .....   | 31 |
| 5.    | RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....   | 32 |
| 6.    | MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....   | 33 |
| 7.    | CONSIDERAÇÕES FINAIS.....  | 35 |
| 8.    | RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....  | 35 |
| 9.    | CONSULTA PÚBLICA.....  | 36 |
| 9.1.  | CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS.....   | 36 |
| 9.2.  | CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.....  | 39 |
| 9.3.  | AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES .....   | 42 |
| 10.   | RECOMENDAÇÃO FINAL.....  | 42 |
| 11.   | DECISÃO .....  | 43 |
| 12.   | REFERÊNCIAS.....   | 44 |
| 13.   | ANEXOS.....  | 52 |
| 13.1. | ANEXO 1 - DESCRIÇÃO DAS ESTRATÉGIAS DE BUSCA POR EVIDÊNCIA DO DEMANDANTES UCB BIOPHARMA S.A.....   | 52 |
| 13.2. | ANEXO 2 – DESCRIÇÃO DAS ESTRATÉGIAS DE BUSCA POR EVIDÊNCIA DO DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA (DAF)/SUBCOMISSÃO TÉCNICA DE ATUALIZAÇÃO DA RENAME..... | 53 |
| 13.3. | ANEXO 3 – CÁLCULOS PARA ESTIMATIVA DE CUSTOS PARA A INCORPORAÇÃO DA LACOSAMIDA POR 4 ANOS, APRESENTADOS PELO DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.....     | 55 |



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Lacosamida (Vimpat®)

**Indicação:** Terapia aditiva para o tratamento da epilepsia focal em pacientes refratários aos tratamentos prévios já disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

**Demandantes:** 1)UCB BIOPHARMA S.A. e 2)Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF)/ Subcomissão Técnica de Atualização da Rename.

**Contexto:** A epilepsia é uma doença cerebral crônica caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (MS) aproximadamente 30% dos pacientes, tratados adequadamente, continuam a ter crises, sem remissão. O tratamento disponível no SUS inclui os agentes antiepiléticos fenobarbital, fenitoína, primidona, topiramato, lamotrigina, carbamazepina e valproato de sódio. Recentemente foi avaliado e incorporado o levetiracetam.

**Perguntas:** 1) A lacosamida oral como terapia adjuvante é tão segura e eficaz quanto a lamotrigina, topiramato, vigabatrina e gabapentina no tratamento da epilepsia focal em pacientes já submetidos a duas linhas de monoterapia?

2) Qual a efetividade da lacosamida como tratamento adjuvante na epilepsia focal não controlada, em pacientes adultos, em comparação ao uso de esquemas terapêuticos convencionais, quanto à redução da frequência de crises epiléticas, eventos adversos e custos?

**Evidências científicas:** Não existem estudos de comparação direta entre a lacosamida e outro antiepilético. As evidências apresentaram comparações indiretas que apontam similaridade de eficácia e segurança entre a lacosamida e os medicamentos antiepiléticos disponíveis no SUS para o tratamento aditivo de pacientes com epilepsia focal, refratários a monoterapia.

**Avaliação econômica:** Foi apresentada análise de custo-minimização para o tratamento aditivo da epilepsia focal refratária com lacosamida, porém o custo do tratamento com lacosamida, por paciente, só foi inferior ao custo do tratamento utilizando a vigabatrina. Os demais medicamentos já disponíveis para esta condição apresentam menor custo ao sistema.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** A incorporação da lacosamida proporcionaria economia ao sistema de saúde apenas se comparado ao tratamento com vigabatrina.

**Experiência Internacional:** Em outros países a lacosamida é fornecida para o tratamento da epilepsia focal refratária, em similaridade de condições à carbamazepina, clobazam,



gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, valproato de sódio ou topiramato, se ocorrer refratariedade ou intolerância ao tratamento em primeira linha.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Há medicamentos em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento da epilepsia focal, com diferentes mecanismos de ação, em estágios avançados de pesquisa clínica.

**Recomendação preliminar:** De acordo com o exposto, a CONITEC em sua 62ª reunião, no dia 7 de dezembro de 2017, recomendou a não incorporação da lacosamida no SUS como terapia aditiva em pacientes com epilepsia focal, refratários aos tratamentos prévios com os fármacos antiepilépticos disponíveis. A matéria será disponibilizada em consulta pública.

**Consulta pública:** Foram recebidas 13 contribuições técnico-científicas e 23 contribuições de experiência ou opinião, sendo quase a totalidade discordante da recomendação preliminar da CONITEC. As contribuições técnico-científicas embasaram-se no fato das comparações indiretas se tratarem da melhor qualidade de evidência disponível, sobre a efetividade da lacosamida em resposta à pergunta de pesquisa realizada. As contribuições de experiência e opinião expressaram o desejo dos participantes em agregar mais um medicamento ao tratamento disponibilizado pelo SUS como uma alternativa a mais para os pacientes refratários. A CONITEC entendeu que não houve evidência adicional e/ou argumentação suficientes para alterar sua recomendação inicial.

**Recomendação final:** Os membros da CONITEC em 07/03/2018 deliberaram por não recomendar a lacosamida como terapia aditiva em pacientes com epilepsia focal, refratários aos tratamentos prévios com os fármacos antiepilépticos disponíveis no SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 335/2018.

**Decisão final:** O Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 20, de 27 de abril de 2018, publicada no DOU nº 82 de 30 de abril de 2018, Seção I, tornou pública a decisão de não incorporar a lacosamida como terapia aditiva em pacientes com epilepsia focal refratários aos tratamentos prévios com os fármacos antiepilépticos disponíveis no SUS no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.



## 2. A DOENÇA

### 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A epilepsia é uma desordem neurológica crônica e prevalente causada por diversas etiologias, caracterizada por crises convulsivas recorrentes, associadas a descargas elétricas cerebrais anormais (1, 2).

Esta condição tem consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais e prejudica diretamente a qualidade de vida do indivíduo (3).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (2), a prevalência mundial de epilepsia ativa está em torno de 0,5% a 1,0% da população(4) e que cerca de 30% dos pacientes são refratários, ou seja, continuam a ter crises, sem remissão, apesar de tratamento adequado com medicamentos anticonvulsivantes (5). 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 após os 60 anos de idade (6). No Brasil, estudos descrevem prevalências de 11,9/1.000 habitantes na Grande São Paulo e de 16,5/1.000 habitantes para epilepsia ativa em Porto Alegre (7,8).

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 epilépticas 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 (9). Nas epilepsias focais, as crises epilépticas 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 (10).

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) (11).





A epilepsia causa um grande impacto negativo na vida dos pacientes e daqueles ao seu redor, afetando tanto o bem estar físico quanto o psicológico. Um estudo aponta que comorbidades como depressão, ansiedade, psicose e dificuldades de memória e linguagem são comuns em pacientes com epilepsia, sendo ainda mais comuns em portadores de epilepsia refratária (12). Há também uma ocorrência aumentada de distúrbios comportamentais entre os pacientes com epilepsia, principalmente entre aqueles que apresentam fatores de risco como dano cerebral, uso de drogas, influência ambiental negativa e baixa capacidade cognitiva (13, 14). O risco de desenvolvimento dessas comorbidades é ainda maior quando ocorrem crises recorrentes ou quando estas são pouco controladas. Ao mesmo tempo, alguns fármacos antiepilépticos (FAE) têm como efeito colateral diminuição da capacidade cognitiva e distúrbios comportamentais, tornando evidente a necessidade do uso de medicamentos que consigam controlar as crises com o mínimo de efeitos colaterais cognitivos e comportamentais possíveis (14).

Deve-se levar em conta também os impactos sociais provocados pela epilepsia. Dados de um estudo de coorte que acompanhou pacientes por 34 anos (15) apontam que, em crianças, ocorrem impactos na capacidade de aprendizado e diminuição na participação em esportes coletivos, o que representa um grande entrave para a socialização destas crianças. Já para a população adulta, o estudo indica taxas maiores de desemprego e incapacidade de trabalhar para os portadores de epilepsia quando comparados com a população em geral (15). Outra fonte de problemas sociais causados pela epilepsia são os estigmas associados à doença: causados por desinformação e concepções erradas sobre a doença, estes estigmas causam discriminação e têm impacto na vida diária dos pacientes, além de ser um fator no processo de exclusão social destes pacientes (16). Em linha com o que já foi delineado em relação às comorbidades, evidências sugerem que pacientes com crises recorrentes têm maior chance de se sentirem estigmatizados, novamente ressaltando a importância do controle adequado das crises.

## **2.2. Tratamento recomendado**

O PCDT do MS descreve que o objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida para o paciente pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos (2). A seleção do fármaco deve levar em consideração a eficácia clínica na prevenção de crises do tipo específico de epilepsia, efeitos adversos, tolerabilidade individual para alguns grupos de pacientes (crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos) e facilidade de administração (2).



Em relação aos medicamentos indicados para monoterapia de pacientes com epilepsia focal, o PCDT cita, com base em revisão da literatura, os seguintes medicamentos: fenobarbital, fenitoína, primidona, topiramato, lamotrigina, carbamazepina e valproato de sódio. Entretanto, nem todos os pacientes atingem o controle completo das crises, sendo que neste caso o objetivo passa a ser a redução da frequência e gravidade das crises convulsivas, com a menor toxicidade possível (1,5).

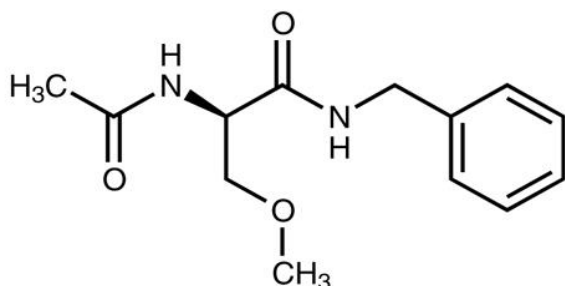
De acordo com o PCDT, após falha do tratamento com o primeiro fármaco, deve-se fazer a substituição gradual por outro fármaco de primeira escolha, mantendo a monoterapia. Ocorrendo falha na segunda tentativa de tratamento em monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos anticonvulsivantes (5, 17). Os medicamentos descritos no protocolo para terapia adjuvante (aditiva) para pacientes com epilepsia focal são clobazam, topiramato, ácido valpróico, vigabatrina, gabapentina, carbamazepina e lamotrigina (2).

Um terço dos pacientes com epilepsia têm doença refratária ao tratamento medicamentoso. Poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos, conduta não preconizada no PCDT (2)

### **3. A TECNOLOGIA**

#### **3.1. Descrição**

A Lacosamida (Figura 1) é uma molécula descrita como um aminoácido funcionalizado desenvolvido a partir de estudos de síntese química focados para sua utilização como fármaco antiepilético (FAE) (18 -21). Esse aminoácido funcionalizado tem substituição no carbono C (2) que apresenta um centro quiral possibilitando que a molécula exista como os enantiômeros (R) ou (S). Observou-se que a atividade anticonvulsivante reside exclusivamente nos enantiômeros (R), visto que os enantiômeros (S) são praticamente inativos (20), sendo a lacosamida caracterizada como análoga ao aminoácido D-serina (18).



**FIGURA 1: ESTRUTURA QUÍMICA DA LACOSAMIDA**

Fonte: Adaptado de de Biase et al., 2017 (18)

Apresenta características favoráveis, como biodisponibilidade oral elevada, perfil farmacocinético linear e baixa ligação com proteínas plasmáticas (22), que é especialmente relevante uma vez que apenas a lacosamida livre atravessa a barreira hematoencefálica, condição necessária para que uma concentração farmacologicamente relevante seja atingida no tecido alvo. Além disso, um baixo índice de ligação com proteínas também indica um baixo acúmulo da lacosamida nos tecidos (22). Não possui interações medicamentosas clinicamente relevantes documentadas. A não interação com contraceptivos orais é uma característica importante pois FAEs como a lamotrigina e o topiramato (23) podem interferir com a ação destes medicamentos, outros causam impactos na gravidez (24) e possuem ação teratogênica.

A falta de interação com contraceptivos orais é extremamente desejável, uma vez que outros FAEs interferem com a ação destes medicamentos, como a lamotrigina e o topiramato (23), fato especialmente preocupante uma vez que a epilepsia e a utilização de FAEs causam diversos impactos na gravidez (24), inclusive algumas drogas possuem ação teratogênica.

Possui meia vida de eliminação em torno de 13 horas, o que permite a administração duas vezes ao dia e a proporcionalidade entre a dose administrada e a concentração plasmática.

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Lacosamida

**Nome comercial:** Vimpat®

**Fabricante:** Unither Manufacturing LLC – Rochester - EUA

**Detentor do Registro:** UCB BIOPHARMA S.A.

**Demandantes:** 1) UCB BIOPHARMA S.A.; 2) Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF)/Subcomissão Técnica de Atualização da Rename.



**Indicação aprovada na Anvisa:** é indicada como terapia adjuvante no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em pacientes a partir de 16 anos de idade com epilepsia.

**Indicação proposta pelos demandantes:** 1) como terapia adjuvante para epilepsia focal em pacientes com falha no tratamento com monoterapia e uma terapia adjuvante prévia, anterior ao uso de vigabatrina; 2) terapia adjuvante na epilepsia focal não controlada pelos medicamentos disponibilizados pelo SUS, em pacientes adultos.

**Posologia e Forma de Administração:** A dose inicial recomendada é de 50 mg duas vezes por dia, a qual deverá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 100 mg duas vezes por dia após uma semana. O tratamento com lacosamida também pode ser iniciado com uma dose de ataque de 200 mg, seguida por uma dose de regime de manutenção, após aproximadamente 12 horas, de 100 mg duas vezes ao dia (200 mg/dia). A dose de ataque deve ser administrada sob supervisão médica considerando sua farmacocinética e o potencial para o aumento de incidência de reações adversas relacionadas ao SNC. A administração da dose de ataque não foi estudada em condições agudas em estados epiléticos.

**Preço proposto para incorporação (QUADRO 1):**

| APRESENTAÇÕES LACOSAMIDA                | PMVG*      | Preço proposto para incorporação** | Comercialização em 2016 *** |
|---|------------|------------------------------------|-----------------------------|
| 10 MG /ML SOL INFUS CT FA VD INC X 20ML | R\$ 112,93 |                                    | SIM                         |
| 10 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB 200 ML     | R\$ 102,56 |                                    | SIM                         |
| 50 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14    | R\$ 35,86  |                                    | SIM                         |
| 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14   | R\$ 71,79  | R\$ 48,58                          | NÃO                         |
| 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 28   | R\$ 143,58 | R\$ 97,16                          | SIM                         |
| 100 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 56   | R\$ 287,16 | R\$ 194,32                         | NÃO                         |
| 150 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14   | R\$ 107,69 | R\$ 72,87                          | NÃO                         |
| 150 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 28   | R\$ 215,38 | R\$ 145,74                         | NÃO                         |
| 150 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 56   | R\$ 430,76 | R\$ 291,48                         | SIM                         |
| 200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 14   | R\$ 140,17 | R\$ 97,16                          | NÃO                         |
| 200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 28   | R\$ 280,36 | R\$ 194,32                         | SIM                         |
| 200 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 56   | R\$ 560,71 | R\$ 388,64                         | NÃO                         |

\* Apresentações de Vimpat® comercializadas pela UCB BIOPHARMA S.A. - PMVG 18% = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED, com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP), com ICMS 18%, por não estar na lista do CONFAZ 87, conforme lista de preços da CMED de novembro de 2017. PIS/CONFINS: Negativa. \*\*Preço e formas farmacêuticas apresentadas pela demandante UCB BIOPHARMA S.A. e considerados em seu impacto orçamentário. \*\*\*Fonte: lista de preços da CMED de novembro de 2017.

**Contraindicações:** contraindicado em casos de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.



**Precauções:** A lacosamida deve ser usada com cautela em pacientes com problemas de condução conhecidos ou insuficiência cardíaca grave, tais como histórico de infarto do miocárdio ou falha cardíaca.

Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de ideias e comportamento suicida e tratamento adequado deve ser considerado.

Não existem dados adequados sobre a utilização de lacosamida em mulheres grávidas. A lacosamida não deve ser usada durante a gravidez a menos que seja realmente necessária (se o benefício à mãe realmente for maior que o risco para o feto). Categoria de risco na gravidez: C.

Não se sabe se a lacosamida é excretada no leite humano materno.

O tratamento com lacosamida foi associado à tontura e visão borrada. Assim, pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou operar qualquer outra máquina perigosa até que esteja familiarizado com os efeitos da lacosamida para realizar tais tarefas.

**Eventos adversos:** distúrbios psiquiátricos; distúrbios no sistema nervoso; distúrbios oculares; distúrbios auditivos e do labirinto; distúrbios gastrintestinais; distúrbios na pele e tecido subcutâneo; distúrbios musculoesqueléticos e tecido conectivo; distúrbios gerais e reações no local da administração Injúria, envenenamento e complicações do procedimento.

#### **4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE**

**Demandantes:** 1) UCB BIOPHARMA S.A.; 2) Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF)/Subcomissão Técnica de Atualização da Rename

**Datas das solicitações:** 1) 16/06/2017; 2) 04/08/2017

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela UCB BIOPHARMA S.A e pelo DAF)/Subcomissão Técnica de Atualização da Rename sobre eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário da lacosamida em pacientes com epilepsia focal refratários a outros antiepilépticos, em monoterapia, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Os critérios definidos para a pergunta de pesquisa estabelecida pelos demandantes encontram-se nas tabelas 1 e 2.



**Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do parecer (PICO), estabelecida pela UCB BIOPHARMA S.A.**

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>População</b>                | Pessoas com epilepsia focal já submetidas a duas linhas de monoterapia, além de uma combinação prévia de FAEs, com idade superior a 16 anos.   |
| <b>Intervenção (tecnologia)</b> | Lacosamida oral adjuvante  |
| <b>Comparação</b>               | Lamotrigina; topiramato; vigabatrina; valproato; clobazam e gabapentina adjuvantes.  |
| <b>Desfechos (Outcomes)</b>     | Taxa de 50% de redução de frequência de surtos, taxa de abandono de tratamento, taxa de abandono por eventos adversos, ausência de crise e taxa de retenção (definida como probabilidade de continuar com o tratamento após um determinado período). |

**Pergunta:** A lacosamida oral como terapia adjuvante é tão segura e eficaz quanto a lamotrigina, topiramato, vigabatrina e gabapentina no tratamento da epilepsia focal em pacientes já submetidos a duas linhas de monoterapia?

**Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do parecer (PICO), estabelecida pelo Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF)/Subcomissão Técnica de Atualização da Rename.**

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>População</b>                | Pacientes com idade superior a 16 anos, com epilepsia focal não controlada (quanto à redução da frequência de crises epiléticas, eventos adversos e custo) |
| <b>Intervenção (tecnologia)</b> | Lacosamida como tratamento adjuvante   |
| <b>Comparação</b>               | Esquemas terapêuticos com outros fármacos antiepiléticos (FAE) atualmente disponibilizados pelo SUS, em monoterapia ou associação.                         |
| <b>Desfechos (Outcomes)</b>     | Redução da frequência de crises epiléticas, eventos adversos e custo   |

**Pergunta:** Qual a efetividade da lacosamida como tratamento adjuvante na epilepsia focal não controlada, em pacientes adultos, em comparação ao uso de esquemas terapêuticos convencionais, quanto à redução da frequência de crises epiléticas, eventos adversos e custos?

O demandante UCB BIOPHARMA S.A. descreve que utilizou como comparadores os fármacos indicados pelo PCDT do MS para a terapia adjuvante (aditiva) da epilepsia focal (2),



cobertos pelo Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF), por considerar que são os medicamentos efetivamente pagos pelo Ministério. Apontou que seu objetivo na busca de evidências clínicas foi avaliar a lacosamida para o tratamento da epilepsia focal após a falha a duas linhas de tratamento medicamentoso, em monoterapia, em pessoas acima de 16 anos de idade.

A demanda proveniente do DAF/Subcomissão Técnica de Atualização da Rename aponta que a epilepsia não controlada é definida como falha no controle de crises após tentativa de tratamento com FAE (em mono ou politerapia) utilizando, pelo menos, dois esquemas adequados, bem tolerados e com boa aderência (25). A pergunta PICO não restringiu a forma farmacêutica (comprimidos, solução oral ou intravenoso) que seria incluída na busca e seleção das evidências para a análise da solicitação por incorporação.

Dessa forma, a Secretaria executiva da CONITEC, considerou a linha de tratamento estabelecida no PCDT do MS (2), que determina a utilização da combinação de medicamentos para o tratamento de epilepsia focal, após falha a no mínimo dois fármacos de primeira escolha, em monoterapia, para sua análise de inclusão e exclusão dos estudos que seriam avaliados.

#### **4.1. Evidência Clínica**

A UCB BIOPHARMA S.A. realizou busca nas bases MEDLINE (via PubMed), Cochrane Library, na base CRD e LILACS. A estratégia de busca com os termos utilizados em cada uma das bases de dados se encontram no anexo 1. Foram apresentados 8 estudos entre ensaios clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas (RS).

Os estudos que não responderam à pergunta PICO, comparados por placebo (26-29) e estudo que avaliou a ocorrência de crises generalizadas tônico-clônicas secundárias (30), foram excluídos da presente análise.

O DAF/Subcomissão Técnica de Atualização da Rename realizou busca no Portal Pubmed (que inclui as revisões Cochrane), na base de dados Embase, no Portal Bireme - BVS (incluindo a base LILACS), na biblioteca Cochrane, nos sites das agências de avaliação de tecnologias em saúde, site de protocolos de ensaios clínicos (clinicaltrials.gov) e buscas manuais por estudos não publicados. As estratégias de busca e termos utilizados se encontram no anexo 2. Foram selecionados e apresentados seis revisões sistemáticas com metanálise, duas revisões sistemáticas, três estudos controlados randomizados pivotais, dois estudos derivados dos



pivotalis e quatro avaliações econômicas (28, 29, 31–44). Os estudos que não responderam à pergunta PICO foram excluídos da presente análise (28, 29, 33-44).

Os estudos incluídos nesta análise foram as revisões sistemáticas **Bodalia et al., 2013** (31) e **Costa et al., 2011** (32), coincidentes nas duas demandas avaliadas.

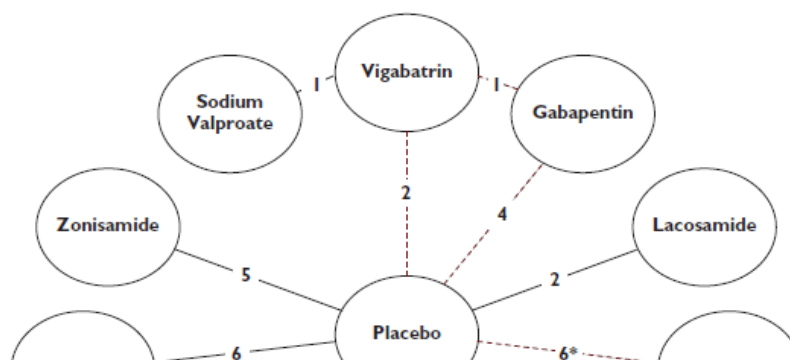
O Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), na competência de Secretaria-Executiva da CONITEC reproduziu as buscas realizadas pelos demandantes, e avaliou todas as referências encontradas e artigos relacionados, de modo a abranger as duas demandas, com o objetivo de localizar evidências adicionais sobre o tema. Nenhum estudo adicional foi incluído.

Abaixo estão descritas as revisões sistemáticas incluídas nesta análise.

### **Bodalia e colaboradores, 2013 (31)**

Trata-se de uma revisão sistemática (RS) de 43 estudos duplo-cegos, randomizados, que incluem 8.546 pacientes com epilepsia refratária onde foram avaliados 11 fármacos antiepilépticos (FAE). Dentre os estudos incluídos, 40 foram controlados por placebo e 3 estudos apresentaram comparadores ativos (2 estudos comparando valproato de sódio vs. vigabatrina; um estudo comparando gabapentina vs. vigabatrina e um estudo com três braços - pregabalina vs. lamotrigina vs. placebo) (28, 33, 45 – 85).

Foi realizada uma metanálise em rede com o objetivo de comparar a eficácia e segurança dos medicamentos como adjuvantes no tratamento da epilepsia focal (figura 2). Entre os FAE avaliados na RS estão presentes a lacosamida, a gabapentina, o topiramato e o valproato de sódio, comparadores estabelecidos pelo demandante, mas também a vigabatrina, e a lamotrigina, estabelecidos pelo PCDT para a terapia adjuvante da epilepsia focal e o levetiracetam, recentemente avaliado e incorporado. As associações incluíram até 3 medicamentos, com um acompanhamento de 8 a 24 semanas.







### **FIGURA 2 – MEDICAMENTOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE.**

As linhas entre os nós representam os dados de comparação direta, e os números representam a quantidade de estudos da comparação na rede. A linha pontilhada representa a relação dos dados com base nas evidências disponíveis de comparações diretas e indiretas, permitindo a comparação entre os tratamentos. \*inclui o estudo de 3 braços. FONTE: Bodalia *et al.* 2013.

Os desfechos de eficácia e segurança analisados foram, respectivamente, proporção de pacientes com 50% de redução de crises e incidência de abandono prematuro dos estudos devido a eventos adversos.

A metanálise convencional com modelo de efeitos aleatórios, realizada para avaliar a eficácia e segurança dos estudos controlados por placebo, demonstrou a superioridade dos FAE em relação ao placebo na redução das crises em pelo menos 50% com odds ratio (OR) de 3,78 (95% IC 3,14 a 4,55), com evidência de heterogeneidade moderada ( $Tau^2 = 0,15$ ;  $I^2 = 46\%$ ) atribuída aos FAE de classe específica (levetiracetam, pregabalina, tiagabina e zonisamida). Os resultados relacionados à segurança demonstraram OR de 3,27 (95% IC 2,37 a 4,52) devido à incidência de abandono prematuro dos estudos devido a eventos adversos relacionados aos FAE avaliados, comparados a placebo. Há evidência de heterogeneidade moderada ( $Tau^2 = 0,45$ ;  $I^2 = 55\%$ ) também atribuída à uma classe específica (tiagabina, topiramato e zonisamida).

Os autores relatam que foi realizada avaliação do risco de viés dos ensaios incluídos na análise e os dados não revelaram vieses de publicação (31).

Baseado nos dados da metanálise convencional, não há evidências fortes de eficácia e segurança que favoreçam qualquer um dos FAE avaliados (tabela 3).



TABELA 3 - EFICÁCIA E SEGURANÇA COMPARATIVAS ENTRE DROGAS ANTIEPILEPTICAS

| Intervenção   | Eficácia em OR vs. placebo<br>(IC 95%) | Segurança em OR vs. placebo<br>(IC 95%) |
|---------------|--|---|
| Lacosamida    | 2,13 (1,46 - 3,10)                     | 3,72 (1,95 - 7,10)                      |
| Lamotrigina   | 2,39 (1,42 - 4,05)                     | 3,61 (1,98 - 6,57)                      |
| Levetiracetam | 3,95 (2,71 - 5,76)                     | 1,71 [1,16 - 2,53]                      |
| Topiramato    | 6,37 (3,66 - 11,08)                    | 4,66 (1,77 - 12,26)                     |
| Vigabatrina   | 2,99 (1,79 - 5,00)                     | 2,07 (0,75 - 5,75)                      |
| Gabapentina   | 3,13 (1,78 - 5,50)                     | 1,72 (0,70 - 4,22)                      |

Fonte: adaptada de UCB BIOPHARMA S.A. e Bodalia *et al.* 2013 (31).

A metanálise em rede utilizando método Bayesiano de efeitos randômicos foi realizada para a avaliação da eficácia e a segurança entre os FAE. A mediana dos resultados de OR para estes desfechos estão apresentados na tabela 4.

TABELA 4 - COMPARAÇÃO DE EFICÁCIA E DE SEGURANÇA ENTRE DROGAS ANTIEPILEPTICAS

| Valproato          | 0,93 (0,36- 2,38)  | 0,74 (0,23- 2,62)  | 0,81 (0,24- 3,11) | 2,04 (0,59- 8,41) | 1,06 (0,33- 3,81) | 0,57 (0,16- 2,21) |
|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1,22 (0,41,-3,59)  | Vigabatrina        | 0,80 (0,38- 1,77)  | 0,89 (0,40- 2,16) | 2,21 (0,86- 5,96) | 1,62 (0,56- 2,56) | 0,62 (0,25, 1,64) |
| 1,23 (0,26-4,77)   | 0,97 (0,35, 2,46)  | Gabapentina        | 1,13 (0,50- 2,54) | 2,72 (1,16- 6,90) | 1,48 (0,70-2,98)  | 0,80 (0,31, 1,92) |
| 3,98 (0,69- 22,30) | 3,17 (0,88, 13,41) | 3,38 (0,99, 13,66) | Lamotrigina       | 2,46 (1,09- 5,92) | 1,33 (0,68- 2,48) | 0,69 (0,29, 1,66) |
| 3,47 (0,60- 15,44) | 2,84 (0,77, 8,58)  | 2,96 (0,91, 8,20)  | 0,90 (0,21, 2,63) | Topiramato        | 0,53 (0,24- 1,09) | 0,28 (0,11, 0,69) |
| 1,09 (0,23- 4,39)  | 0,88 (0,29- 2,28)  | 0,93 (0,35- 2,27)  | 0,29 (0,08- 0,73) | 0,32 (0,14- 0,83) | Levetiracetam     | 0,53 (0,25- 1,17) |
| 2,41 (0,41- 10,82) | 1,93 (0,51, 6,06)  | 2,00 (0,62, 6,17)  | 0,59 (0,14, 1,96) | 0,67 (0,24, 2,04) | 12,20(4,21-35,40) | Lacosamida        |

Resultados apresentados em *odds ratio* (OR). O tratamento definido pela coluna é comparado pelo tratamento definido pela linha. Para os resultados de eficácia (em cinza), OR maior que 1, favorecem o tratamento definido pela coluna. Para a segurança (em branco), OR menores que 1 favorecem o tratamento definido pela linha. Os resultados foram estatisticamente significantes onde IC 95% não ultrapassam a linha do não efeito.

Fonte: adaptada de UCB BIOPHARMA S.A. e Bodalia *et al.* 2013 (31).

De acordo com a análise, levetiracetam, vigabatrina, valproato de sódio e gabapentina apresentam a melhor combinação de eficácia e segurança, porém os autores relatam que o uso crônico de vigabatrina está associado a graves distúrbios visuais.

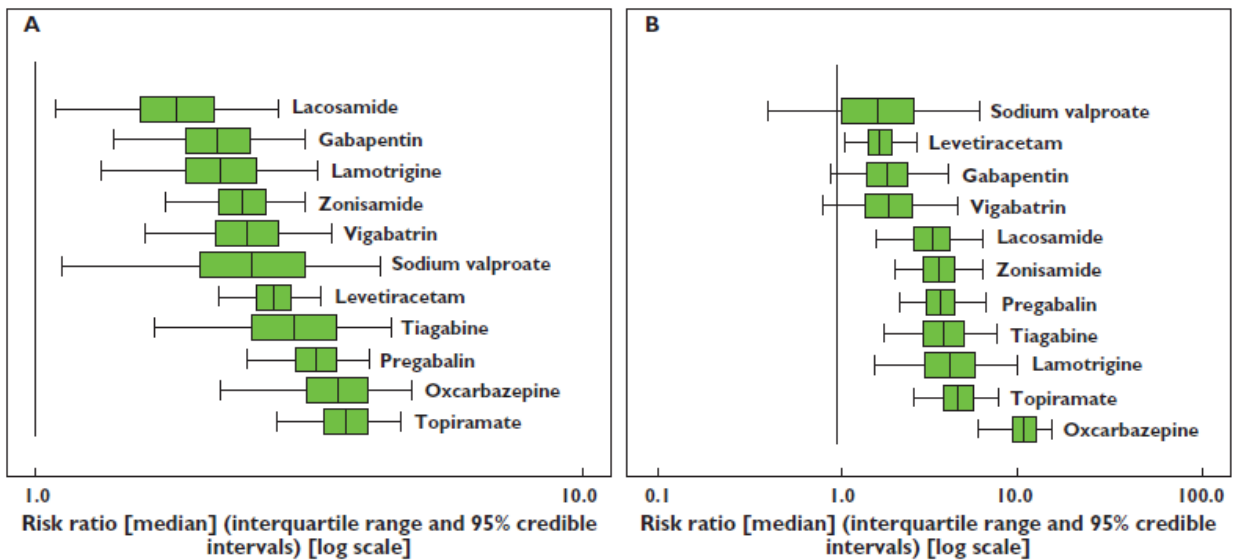
A lacosamida apresentou eficácia inferior ao levetiracetam e não apresentou diferença estatística quando comparado aos demais medicamentos, conforme apresentado na tabela 4.

A metanálise em rede também permitiu o ranqueamento dos FAE de acordo com a eficácia e segurança. Baseado na redução de 50% das crises, foi verificado que a lacosamida

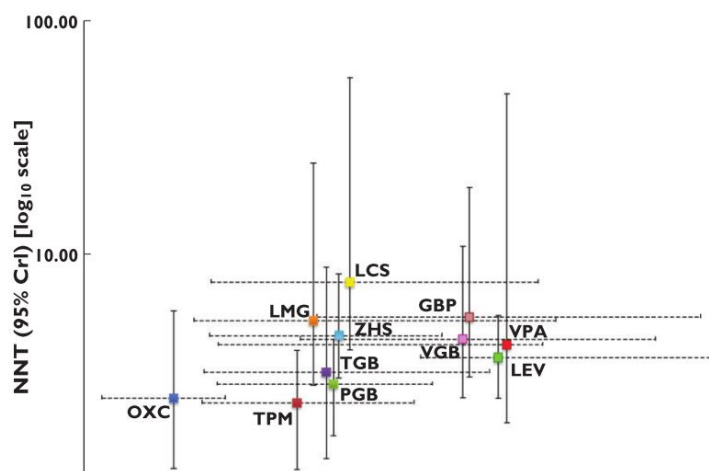


apresentou a menor eficácia e o topiramato a maior eficácia nas doses avaliadas (figura 3A). Quanto à segurança, valproato foi o melhor tolerado nas doses avaliadas (figura 3B).

Os autores estimaram também o NNT (número necessário para tratar) e NNH (número necessário para causar danos) para cada medicamento, devido ao fato de que a decisão de tratamento para epilepsia parcial deve ser baseada em um equilíbrio entre eficácia e segurança. Entre os FAE avaliados valproato, levetiracetam, gabapentina e vigabatrina demonstraram a melhor combinação a curto prazo de eficácia e tolerabilidade (figura 4). De acordo com o resultado topiramato, lamotrigina e lacosamida demonstraram eficácia e segurança intermediários.



**FIGURA 3 – BOX PLOTS (WINBUGS) DO RISCO RELATIVO (RR) DOS FAE EM COMPARAÇÃO À PLACEBO ESTIMADOS PELA METANÁLISE EM REDE EM RELAÇÃO À EFICÁCIA – TAXA DE 50% DE RESPOSTA (A) E TOLERABILIDADE – ABANDONO PREMATURO DO ESTUDO (B).** Para cada medicamento, a linha horizontal representa o intervalo de credibilidade de 95% e o intervalo interquartil (caixa verde, representando onde 25% e 75% dos dados estão). A linha vertical reflete o risco relativo (RR) mediano. Para a eficácia, um RR maior é indicativo de uma maior proporção de pacientes alcançando 50% de redução na frequência das crises, em relação ao placebo. Para a segurança, um RR maior é indicativo de uma maior proporção de pacientes abandonando o estudo prematuramente, em relação ao placebo. Os FAE estão ranqueados em ordem decrescente. Fonte: Bodalia *et al.* 2013 (31).





**FIGURA 4 – COMPARAÇÃO ENTRE O NNT E O NNH DOS FAE ANALISADOS EM REDE NA REVISÃO SISTEMÁTICA DE BODALIA E COLABORADORES.** A comparação do número necessário para tratar em relação ao número necessário para danos (IC 95%) para a avaliação de eficácia e segurança, respectivamente. Os medicamentos mais baixos à direita do gráfico apresetam maior eficácia e segurança. NNT – número necessário para tratar; NNH – número necessário para causar danos; gabapentina (GBP); lacosamida (LCS); lamotrigina (LMG); levetiracetam (LEV); oxcarbazepina (OXC); pregabalina (PGB); valproato de sódio (VPA); tiagabina (TGB); topiramato (TPM); vigabatrina (VGB); zonisamida (ZNS). Fonte: Bodalia *et al.* 2013 (31).

A discussão dos resultados, apresentada pela empresa UCB BIOPHARMA S.A. dá enfoque a não inferioridade da lacosamida em relação aos comparadores determinados em sua pergunta PICO, em termos de eficácia, e a sua equivalência à vigabatrina, gabapentina, lamotrigina e valproato em termos de segurança.

### **Costa e colaboradores, 2011**

Revisão sistemática de 62 ensaios clínicos randomizados, que compararam um FAE em tratamento adjuvante com placebo ou outro FAE, analisados através de metanálise convencional com modelo de efeitos aleatórios e comparação indireta quanto a sua eficácia e segurança. Os desfechos primários avaliados foram a taxa de pacientes que apresentaram taxa  $\geq 50\%$  de redução na frequência de crises e a taxa de abandono do estudo. Os desfechos secundários foram a proporção de pacientes livres de crises durante o tratamento, o abandono do tratamento devido a eventos adversos e proporção de pacientes que apresentaram qualquer um dos eventos adversos mais comuns.

Os FAE analisados foram oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato, gabapentina, pregabalina, levetiracetam, tiagabina, zonisamida, eslicarbazepina e lacosamida. Os estudos que avaliam a lacosamida, incluídos nesta revisão sistemática, são seus estudos pivotais.

A metanálise convencional demonstrou que a taxa de resposta  $\geq 50\%$  foi significativamente superior para os FAE em comparação ao placebo, independente da dose. Os resultados obtidos para os medicamentos avaliados nessa análise também não apresentaram heterogeneidade significativa (tabela 5).



TABELA 5 - COMPARAÇÃO ENTRE FAE E PLACEBO – TAXA DE RESPOSTA DE 50%

|               | OR (IC 95%)        |
|---------------|--------------------|
| Lacosamida    | 2,06 (1,54 - 2,76) |
| Lamotrigina   | 2,34 (1,66 - 3,30) |
| Topiramato    | 4,31 (3,07 - 6,06) |
| Gabapentina   | 2,08 (1,47 - 2,96) |
| Levetiracetam | 3,75 (2,71 - 5,20) |

Fonte: adaptada de UCB BIOPHARMA S.A. e Costa *et al.* 2011 (32).

As taxas de abandono do tratamento com topiramato e lacosamida, observadas no estudo, foram significativamente superiores ao placebo, mas não há diferença para os demais FAE analisados (tabela 6). No desfecho relacionado ao abandono do tratamento devido a eventos adversos, com exceção do levetiracetam, todos os FAE apresentaram taxas de abandono significativas, comparadas a placebo (tabela 6).

TABELA 6 - COMPARAÇÃO ENTRE FAE E PLACEBO – ABANDONO DE TRATAMENTO

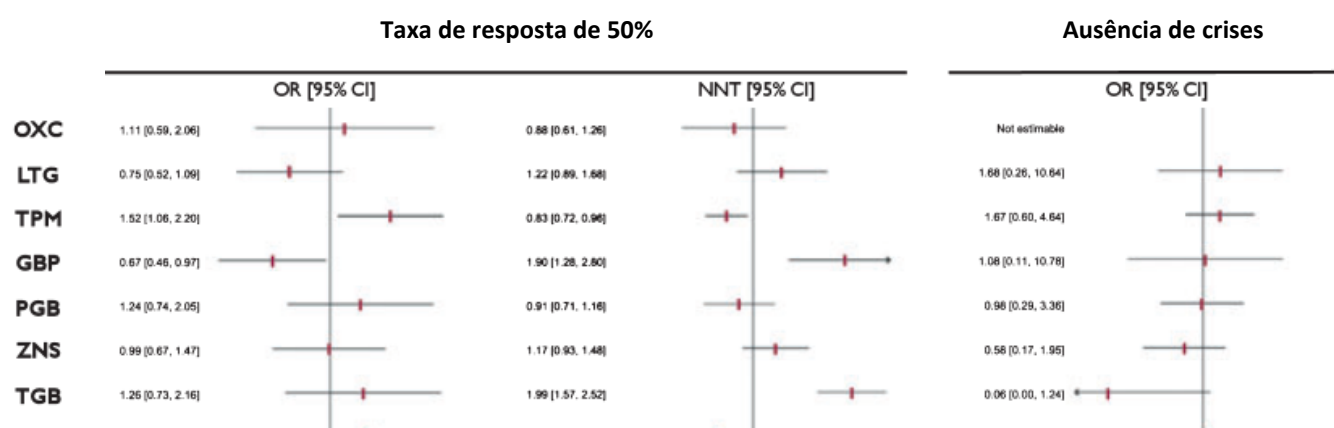
|               | Abandono do estudo em OR vs placebo (IC 95%) | Abandono do estudo devido a eventos adversos em OR vs placebo (IC 95%) |
|---------------|--|--|
| Lacosamida    | 1,80 (1,26-2,56)                             | 2,97 (1,79–4,94)   |
| Lamotrigina   | 1,19 (0,90-1,57)                             | 2,34 (1,13–4,84)   |
| Topiramato    | 2,38 (1,54-3,65)                             | 3,23 (1,82–5,72)   |
| Gabapentina   | 0,99 (0,66-1,50)                             | 2,31 (1,19–4,47)   |
| Levetiracetam | 0,97 (0,69-1,36)                             | 1,08 (0,58–1,99)   |

Fonte: adaptada de UCB BIOPHARMA S.A. e Costa *et al.* 2011 (32).

As diferenças encontradas são de magnitude relativamente pequena e não permitem uma conclusão definitiva sobre qual FAE apresenta eficácia superior, entretanto, a ponderação entre eficácia e taxa de abandono apontam para um melhor desempenho de levetiracetam e topiramato.

A figura 5 apresenta o resultado das comparações indiretas realizadas entre cada um dos FAE avaliados em comparação a todos os outros FAEs.

#### FAE X todos os outros FAEs





**FIGURA 5 – COMPARAÇÕES INDIRETAS ENTRE CADA FÁRMACO ANTIEPILÉPTICO (FAE) VERSUS TODOS OS OUTROS FAES: TAXA DE RESPOSTA E ABANDONO DO ESTUDO.** Os valores entre parênteses representam o intervalo de confiança de 95% (IC). Para os desfechos primários (taxa de resposta de 50% e abandono do estudo), os resultados estão apresentados em odds ratio (OR - razão de chances), número necessário para tratar (NNT) e número necessário para causar dano (NNH). Os NNT/NNH foram calculados tendo como base o percentual de respondedores ou a taxa de abandono encontrados no grupo placebo. Não houve diferenças significativas na meta-análise entre alguns FAEs (GBP, LEV e EBZ) e o placebo para o desfecho abandono do estudo, e nestes casos, o NNH não foi estimado. As estimativas do desfecho ausência de crises são menos precisas, porque muitos dos estudos não disponibilizaram este dado. OXC - oxcarbazepina; LTG - lamotrigina; TPM - topiramato; GBP - gabapentina; PGB - pregabalina; ZNS - zonisamida; TGB - tiagabina; LEV - levetiracetam; EBZ - eslicarbazepina; LCS – lacosamida. Fonte: Costa *et al.* 2011 (32).

Os autores da revisão sistemática relatam que não é possível estabelecer conclusão definitiva sobre superioridade de qualquer um dos FAE em relação a outro. Discutem sobre as limitações das comparações indiretas e sobre homogeneidade, similaridade e consistência dos estudos incluídos na análise.



### ***Discussão sobre a Evidência Clínica:***

Os demandantes da proposta de incorporação da lacosamida assumiram equivalência de eficácia e segurança da mesma, em relação aos FAE, comparadores determinados em sua pergunta PICO, avaliados nas revisões sistemáticas incluídas.

A evidência apresentada foi obtida por comparações indiretas. Os métodos de comparação indireta são uma ferramenta de grande utilidade na ausência de estudos head-to-head (comparações diretas entre as intervenções), porém oferecem maior grau de incerteza.

Entre os motivos que oferecem incertezas para estas análises estão a variabilidade entre os estudos utilizados e a variância da comparação, ou seja o intervalo de confiança (IC 95%) em comparação indireta é maior que o de uma comparação direta.

Portanto, os resultados obtidos com as comparações indiretas permitem sugerir 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.

### **4.2. Avaliação Econômica – Demanda 1**

A UCB BIOPHARMA S.A. apresentou análise de custo-minimização baseada na metanálise de Bodália e colaboradores (2013) (31) considerando que não existem diferenças estatisticamente significantes de eficácia e segurança da lacosamida adjuvante (terapia aditiva) e seus comparadores, para o tratamento da epilepsia focal refratária.

Relata que os custos relacionados aos eventos adversos associados às intervenções não foram considerados na perspectiva do SUS (86, 87). Portanto consideram a análise mais conservadora, pois custos adicionais dos comparadores, topiramato e lamotrigina, favoreceriam a lacosamida.

O objetivo do estudo foi comparar os custos de tratamento dos medicamentos: lacosamida, lamotrigina, topiramato, gabapentina e vigabatrina.

Os valores propostos para a lacosamida foram:



|                                    |            |
|------------------------------------|------------|
| Lacosamida 100mg – 14 comprimidos: | R\$ 48,58  |
| Lacosamida 100mg – 28 comprimidos: | R\$ 97,16  |
| Lacosamida 100mg – 56 comprimidos: | R\$ 194,32 |
| Lacosamida 150mg – 14 comprimidos: | R\$ 72,87  |
| Lacosamida 150mg – 28 comprimidos: | R\$ 145,74 |
| Lacosamida 150mg – 56 comprimidos: | R\$ 291,48 |
| Lacosamida 200mg – 14 comprimidos: | R\$ 97,16  |
| Lacosamida 200mg – 28 comprimidos: | R\$ 194,32 |
| Lacosamida 200mg – 56 comprimidos: | R\$ 388,64 |

A análise apresentada considerou apenas os custos de aquisição de drogas. Os preços utilizados foram extraídos do Banco de Preços em Saúde e se encontram na tabela 7. A posologia para cada intervenção se encontra na tabela 8.

**TABELA 7. PREÇOS DE DROGAS UTILIZADOS NA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO**

| <b>Apresentação</b>  | <b>Preço (R\$)</b> |
|----------------------|--------------------|
| Lacosamida 100 mg    | 3,47               |
| Lacosamida 150 mg    | 5,21               |
| Lacosamida 200 mg    | 6,94               |
| Lamotrigina 60 mg    | 0,28               |
| Lamotrigina 100 mg   | 0,14               |
| Topiramato 25 mg     | 0,12               |
| Topiramato 50 mg     | 0,12               |
| Topiramato 100 mg    | 0,24               |
| Gabapentina 300 mg   | 0,16               |
| Gabapentina 400 mg   | 0,20               |
| Vigabatrina 500 mg   | 2,36               |
| Valproato 250 mg     | 0,16               |
| Valproato 500 mg     | 0,43               |
| Carbamazepina 200 mg | 0,08               |
| Carbamazepina 400 mg | 0,14               |

Fonte: UCB BIOPHARMA S.A.

**TABELA 8. POSOLOGIAS CONSIDERADAS NA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO**

| <b>Medicamento</b> | <b>Dose diária (mg)</b> | <b>Consumo anual (mg)</b> |
|--------------------|-------------------------|---------------------------|
| Lacosamida         | 300                     | 109.500                   |
| Lamotrigina        | 400                     | 146.000                   |
| Topiramato         | 250                     | 91.250                    |
| Gabapentina        | 1200                    | 438.000                   |
| Vigabatrina        | 2500                    | 912.500                   |
| Valproato          | 1200                    | 438.000                   |
| Carbamazepina      | 1000                    | 365.000                   |

Fonte: UCB BIOPHARMA S.A.





De acordo com o elaborador da análise além da necessidade da adoção de mais uma opção terapêutica para esta população de pacientes, devido à respostas individuais à farmacoterapia da epilepsia, um rol diverso de opções se apresentaria como algo positivo para pacientes e médicos, as combinações com lacosamida são menos custosas do que as combinações com vigabatrina.

O custo anual, por paciente, por combinação de tratamento pode ser visto na tabela 9.

**TABELA 9 - CUSTO POR PACIENTE POR COMBINAÇÃO DE TERAPIAS**

| Regime   | Custo de aquisição da droga (R\$) |
|--|-----------------------------------|
| <b>Monoterapia</b>                                       |                                   |
| Lacosamida   | 3.799,65                          |
| Lamotrigina  | 436,37                            |
| Topiramato   | 288,53                            |
| Gabapentina  | 226,26                            |
| Vigabatrina  | 4.313,76                          |
| CBAF   | 233,48                            |
| <b>Combinação</b>  |                                   |
| Custo médio da combinação de medicamentos com lacosamida | 4.119,95                          |
| TPM+LMT  | 724,90                            |
| TPM+GBT  | 514,80                            |
| LMT+GBT  | 662,63                            |
| VGT+LMT  | 4.750,13                          |
| VGT+TPM+LMT  | 5.038,67                          |
| VGT+TPM  | 4.602,30                          |
| VGT+GBT  | 4.540,03                          |
| VGT+LMT+GBT  | 4.976,40                          |
| TPM+LMT+GBT  | 951,17                            |
| VGT+TPM+LMT+GBT  | 5.264,93                          |
| LMT+CBAF   | 669,85                            |
| GBT+CBAF   | 459,74                            |
| TPM+CBAF   | 522,01                            |
| VGT+CBAF   | 4.547,24                          |

TPM: topiramato; LMT: lamotrigina; VGT: vigabatrina; GBT: gabapentina; CBAF: medicamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Fonte: UCB BIOPHARMA S.A.

### ***Cenário alternativo considerando custos de eventos adversos***

Foi apresentada análise de custo-minimização alternativa, levando em conta os custos relacionados aos eventos adversos mais comuns, como forma de análise de sensibilidade.

Para obtenção da frequência de eventos adversos específicos as frequências foram obtidas em estudos clínicos de cada um dos medicamentos (93, 94, 95, 96, 97). Os valores estão



na tabela 10. Para as combinações assumiu-se a frequência mais alta dos medicamentos associados.

**TABELA 10 - FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS**

| Medicamento | Sonolência | Nausea | Tontura | Ataxia | Fatiga | Cefaleia |
|-------------|------------|--------|---------|--------|--------|----------|
| Lacosamida  | 4%         | 4%     | 7%      | 0%     | 1%     | 6%       |
| Lamotrigina | 0%         | 15%    | 26%     | 15%    | 9%     | 23%      |
| Topiramato  | 12%        | 0%     | 7%      | 0%     | 6%     | 4%       |
| Gabapentina | 14%        | 0%     | 8%      | 0%     | 6%     | 8%       |
| Vigabatrina | 17%        | 9%     | 22%     | 7%     | 26%    | 33%      |

Fonte: UCB BIOPHARMA S.A.

O elaborador da análise relatou informações obtidas com uma especialista em neurologia sobre os eventos adversos persistirem por até quinze dias após o início do tratamento, período que foi considerado. Caso perdurem por mais tempo, podem gerar a descontinuação do tratamento. Estes eventos, os mais frequentes, alvos de tratamento, são náusea e cefaleia tratados por medicamentos antieméticos e analgésicos, respectivamente.

O custo total destes eventos, foi obtido no Banco de Preços em Saúde (BPS). O preço pago pelos medicamentos ondansetrona e paracetamol, unitários, são R\$ 1,27 e R\$ 0,05, respectivamente. Demonstrados na tabela 11, os custos de eventos adversos foram considerados irrelevantes para a análise de custo-minimização.

**TABELA 11 - RESULTADO DO CENÁRIO ALTERNATIVO DA ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO**

| Regime                                   | Custo de aquisição da droga (R\$) | Custo de eventos adversos (R\$) |
|--|-----------------------------------|---------------------------------|
| <b>Monoterapia</b>                       |                                   |                                 |
| Lacosamida                               | 3.799,65                          | 0,86                            |
| Lamotrigina                              | 436,37                            | 3,03                            |
| Topiramato                               | 288,53                            | 0,03                            |
| Gabapentina                              | 226,26                            | 0,06                            |
| Vigabatrina                              | 4.313,76                          | 1,96                            |
| CBAF                                     | 233,48                            | -                               |
| <b>Combinação</b>                        |                                   |                                 |
| Custo médio da combinação com lacosamida | 4.119,95                          | 1,59                            |
| TPM+LMT                                  | 724,90                            | 3,03                            |
| TPM+GBT                                  | 514,80                            | 0,06                            |
| LMT+GBT                                  | 662,63                            | 3,03                            |
| VGT+LMT                                  | 4.750,13                          | 3,11                            |
| VGT+TPM+LMT                              | 5.038,67                          | 3,11                            |
| VGT+TPM                                  | 4.602,30                          | 1,96                            |
| VGT+GBT                                  | 4.540,03                          | 1,96                            |
| VGT+LMT+GBT                              | 4.976,40                          | 3,11                            |
| TPM+LMT+GBT                              | 951,17                            | 1,96                            |
| VGT+TPM+LMT+GBT                          | 5.264,93                          | 3,11                            |



|          |          |      |
|----------|----------|------|
| LMT+CBAF | 669,85   | 3,03 |
| GBT+CBAF | 459,74   | 0,06 |
| TPM+CBAF | 522,01   | 0,03 |
| VGT+CBAF | 4.547,24 | 1,96 |

TPM: topiramato; LMT: lamotrigina; VGT: vigabatrina; GBT: gabapentina; CBAF: medicamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Fonte: UCB BIOPHARMA S.A.

#### **Limitações:**

- Não há referência à data dos valores utilizados, extraídos do Banco de Preços em Saúde.
- Na tabela 9, que apresenta as opções terapêuticas, as combinações com lacosamida são menos custosas apenas do que as combinações com vigabatrina.

### **4.3. Análise de Impacto Orçamentário**

O objetivo deste foi compreender o impacto que a incorporação no Sistema Único de Saúde da lacosamida no tratamento de pacientes com epilepsia focal já submetidos à duas monoterapias.

Os custos considerados no modelo de impacto orçamentário para o uso de lacosamida no tratamento de pacientes com epilepsia focal foram restritos ao custo de compra dos diferentes medicamentos antiepilépticos descritos e selecionados como comparadores e da própria lacosamida. Os tratamentos considerados não são associados com eventos adversos comuns que gerem custos adicionais ao sistema de saúde público.

Os custos relacionados à monitoração e ao acompanhamento por profissionais também foram desconsiderados pois assumiu-se que estes são similares entre todos os medicamentos antiepilépticos considerados.

Os custos relacionados à hospitalização e cirurgia não foram computados, por não serem diretamente decorrentes do tratamento e não possuem relevância no curto prazo. Apenas os custos médicos diretos de curto prazo e que são diretamente relacionados à tecnologia foram incluídos no estudo, seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde para elaboração de análises de impacto orçamentário (88).

De acordo com o elaborador da análise os preços de aquisição de cada antiepiléptico já coberto pelo CEAF, bem como preços da carbamazepina e do valproato, cobertos pelo CBAF, mas que podem eventualmente ser administrados junto com as drogas do CEAF, foram obtidos por meio de pesquisas no Banco de Preços em Saúde e podem ser encontrados na tabela 12.



Para o cálculo do custo de aquisição, foi feita uma média dos valores por miligrama de cada uma das apresentações. Possíveis variações foram tratadas na análise de sensibilidade.

Foi calculado o consumo anual de cada antiepiléptico por paciente (tabela 13). Como a amplitude de doses possíveis para cada droga é alta, foram usadas as doses médias utilizadas por pacientes que apresentaram resposta ao tratamento. Estas doses foram obtidas a partir de estudos publicados na literatura a respeito das diferentes drogas disponíveis (89 – 94).

**TABELA 12 - PREÇOS PRATICADOS PARA CADA UM DOS AGENTES ANTIEPILÉPTICOS**

| <b>Apresentação</b>  | <b>Preço (R\$)</b> |
|----------------------|--------------------|
| Lacosamida 100mg     | 3,47               |
| Lacosamida 150mg     | 5,21               |
| Lacosamida 200mg     | 6,94               |
| Lamotrigina 60mg     | 0,28               |
| Lamotrigina 100mg    | 0,14               |
| Topiramato 25mg      | 0,12               |
| Topiramato 50mg      | 0,12               |
| Topiramato 100mg     | 0,24               |
| Gabapentina 300mg    | 0,16               |
| Gabapentina 400mg    | 0,20               |
| Vigabatrina 500mg    | 2,36               |
| Valproato 250 mg     | 0,16               |
| Valproato 500 mg     | 0,43               |
| Carbamazepina 200 mg | 0,08               |
| Carbamazepina 400 mg | 0,14               |

Fonte: UCB BIOPHARMA S.A.

**TABELA 13 - DOSE DIÁRIA E CONSUMO ANUAL PARA CADA DROGA ANTIEPILÉPTICA**

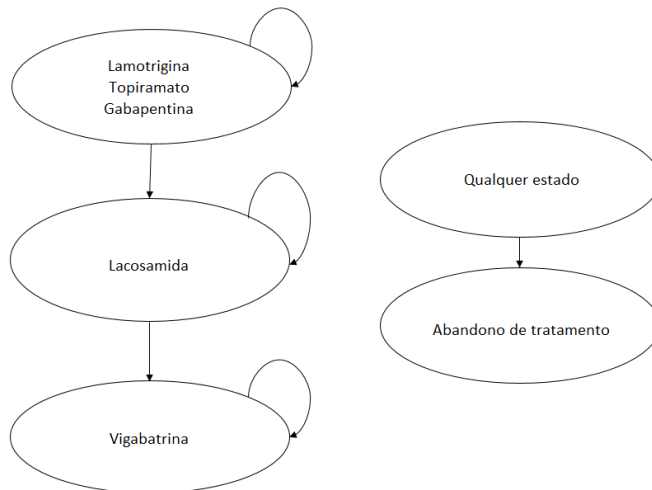
| <b>Medicamento</b> | <b>Dose diária (mg)</b> | <b>Consumo anual (mg)</b> |
|--------------------|-------------------------|---------------------------|
| Lacosamida         | 300                     | 109.500                   |
| Lamotrigina        | 400                     | 146.000                   |
| Topiramato         | 250                     | 91.250                    |
| Gabapentina        | 1200                    | 438.000                   |
| Vigabatrina        | 2500                    | 912.500                   |
| Valproato          | 1200                    | 438.000                   |
| Carbamazepina      | 1000                    | 365.000                   |

Fonte: UCB BIOPHARMA S.A.



## Estrutura do modelo de impacto orçamentário

Tendo em vista que a proposta de incorporação é voltada à população que já passou por tratamento prévio com medicamento adjuvante, antes de passar pela terapia com vigabatrina, construiu-se um modelo de Markov com três estados em que o paciente recebe tratamento (figura 5): primeira linha de terapia aditiva; lacosamida e vigabatrina. Os pacientes podem abandonar a terapia antiepiléptica a qualquer momento.



**FIGURA 5 - ESTRUTURA DO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

Fonte: UCB BIOPHARMA S.A.

O horizonte de tempo assumido foi de cinco anos (88), assumindo que 2018 seja o primeiro ano de incorporação.

## Dinâmica da população – probabilidades de transição

O número de pacientes recebendo lamotrigina, topiramato, vigabatrina e gabapentina com epilepsia parcial (CIDs G40.0; G40.1 e G40.2) em 2015 foi obtido na base de dados do DataSUS. Entre os pacientes com registro apenas de lamotrigina ou topiramato, assumiu-se que 20% deles receberiam em combinação algum medicamento do Componente Básico (carbamazepina ou ácido valpróico/valproato). Este valor de 20% foi considerado um valor conservador, visto que de 20 a 40% dos pacientes não apresentam resposta à monoterapia medicamentosa (10, 37, 38). Os demais 80% estariam em monoterapia, logo são desconsiderados do modelo. Para os pacientes com registro apenas de vigabatrina ou

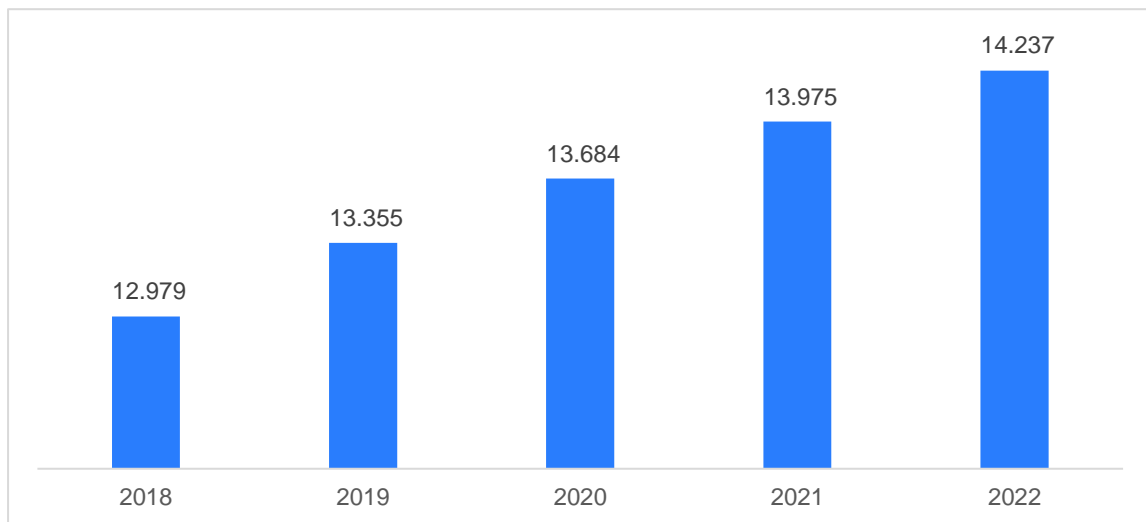


gabapentina, assumiu-se que 100% deles utilizariam medicamentos do CBAF, visto que, no PCDT de epilepsia (2), estas drogas não são indicadas para monoterapia.

O elaborador da análise descreveu que com base nos dados históricos de 2011 a 2015, observou-se que, em média, 21% dos pacientes abandonam o tratamento, e são excluídos do modelo. 27% do número de pacientes do ano anterior iniciam o tratamento, logo entram no modelo. Assume-se uma taxa de troca de 5% dos medicamentos (saída da “primeira linha” de tratamento adjuvante e entrada na saída, ou seja, lacosamida). Todas estas taxas foram alvo de análise de sensibilidade.

A partir dos dados e premissas acima foi apresentado um número de pacientes variando de 12.979 em 2018 a 14.237 em 2022 (Figura 6).

**FIGURA 6 - PROJEÇÃO DO NÚMERO DE PACIENTES ANO A ANO**



Fonte: UCB BIOPHARMA S.A.

### **Market share dos comparadores**

A atual proporção de pacientes utilizando as diferentes combinações de medicamentos (95) pode ser encontrada na tabela 14.

Adicionalmente, foi necessário assumir quais drogas seriam administradas em combinação com a lacosamida. Esta premissa foi feita com base em dados da literatura (96) e pode ser observada na figura 7.

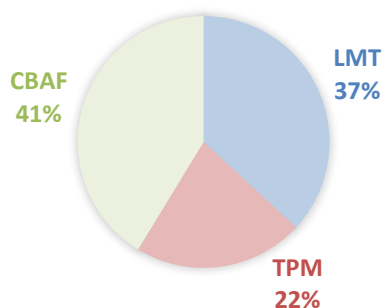


TABELA 14 - PARTICIPAÇÃO DAS DIFERENTES COMBINAÇÕES DE MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS

| Combinação      | Market share atual |
|-----------------|--------------------|
| TPM+LMT         | 7%                 |
| TPM+GBT         | 0%                 |
| LMT+GBT         | 1%                 |
| VGT+LMT         | 1%                 |
| VGT+TPM+LMT     | 0%                 |
| VGT+TPM         | 1%                 |
| VGT+GBT         | 0%                 |
| VGT+LMT+GBT     | 0%                 |
| TPM+LMT+GBT     | 0%                 |
| VGT+TPM+LMT+GBT | 0%                 |
| LMT+CBAF        | 26%                |
| GBT+CBAF        | 28%                |
| TPM+CBAF        | 23%                |
| VGT+CBAF        | 13%                |

TPM: topiramato; LMT: lamotrigina; VGT: vigabatrina; GBT: gabapentina; CBAF: medicamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Fonte dos dados: SIA DataSUS(95). Fonte (da figura): UCB BIOPHARMA S.A.

FIGURA 7 - DROGAS ADMINISTRADAS EM COMBINAÇÃO COM A LACOSAMIDA



TPM: topiramato; LMT: lamotrigina; CBAF: medicamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Fonte: UCB BIOPHARMA S.A.

### Custo total por intervenção

A partir dos dados acima explicitados, foi possível calcular o custo total por combinação de intervenções (tabela 15). Para a lacosamida, foi considerado um “custo mix” das três possíveis combinações, da seguinte forma: Custo total da lacosamida = custo da lacosamida + 0,41\*custo das drogas do CBAF + 0,22\*custo do topiramato + 0,37\*custo da lamotrigina.



## Resultados

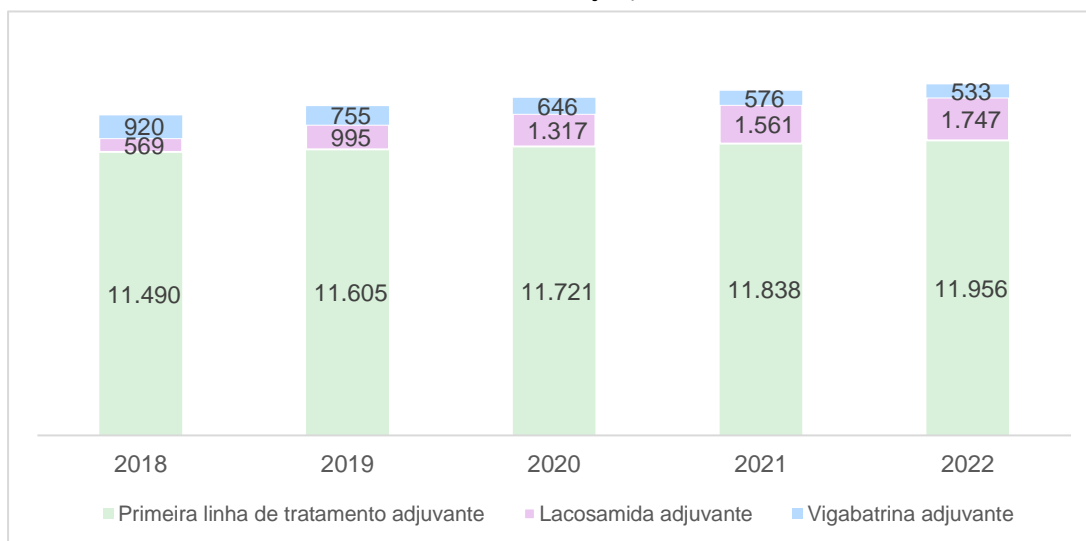
Calculou-se que, ao fim dos cinco anos projetados, que o número de pacientes em uso da lacosamida seria de 1.747 pessoas (Figura 8) e a economia gerada por sua incorporação ao longo de cinco anos seria de R\$ 2,6 milhões (Figura 9).

TABELA 15 - CUSTO TOTAL POR INTERVENÇÃO

| Combinação       | Custo total (R\$) |
|------------------|-------------------|
| Lacosamida (mix) | 4.119,95          |
| TPM+LMT          | 724,90            |
| TPM+GBT          | 514,80            |
| LMT+GBT          | 662,63            |
| VGT+LMT          | 4.750,13          |
| VGT+TPM+LMT      | 5.038,67          |
| VGT+TPM          | 4.602,30          |
| VGT+GBT          | 4.540,03          |
| VGT+LMT+GBT      | 4.976,40          |
| TPM+LMT+GBT      | 951,17            |
| VGT+TPM+LMT+GBT  | 5.264,93          |
| LMT+CBAF         | 669,85            |
| GBT+CBAF         | 459,74            |
| TPM+CBAF         | 522,01            |
| VGT+CBAF         | 4.547,24          |

TPM: topiramato; LMT: lamotrigina; VGT: vigabatrina; GBT: gabapentina; CBAF: medicamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Fonte: UCB BIOPHARMA S.A.

FIGURA 8 - NÚMERO PACIENTES POR INTERVENÇÃO, ANO A ANO

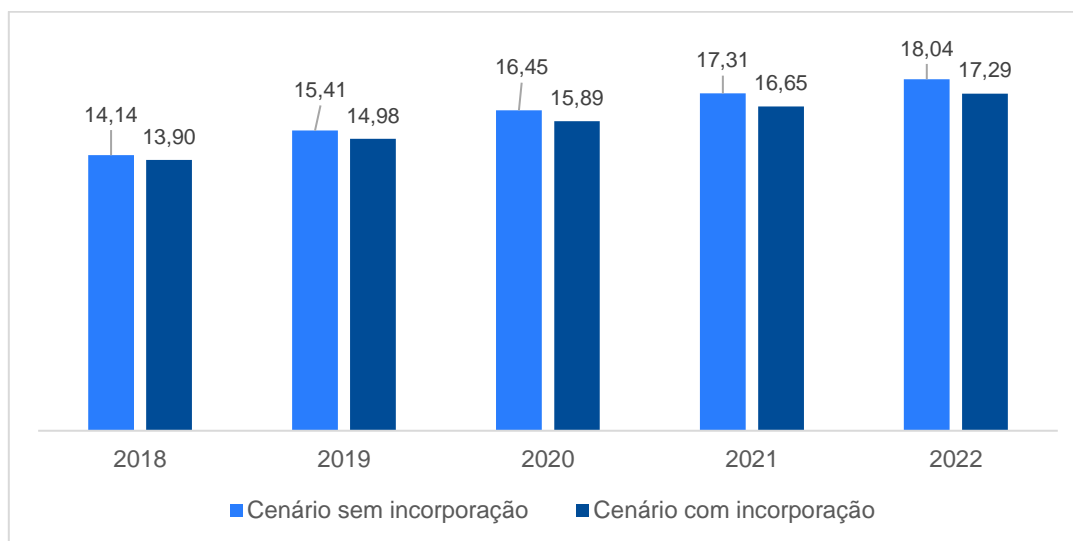


Fonte: UCB BIOPHARMA S.A.





FIGURA 9 - DIFERENÇA DOS CUSTOS DOS CENÁRIOS COM E SEM INCORPORAÇÃO, ANO A ANO (MILHÕES DE REAIS)



Fonte: UCB BIOPHARMA S.A.

### Análise de sensibilidade

A fim de compreender o impacto de cada uma das fontes de incerteza no resultado deste estudo, foi feita uma análise de sensibilidade univariada. As variáveis consideradas nesta análise, bem como seus limites inferior e superior estudados são apresentadas na Tabela 16.

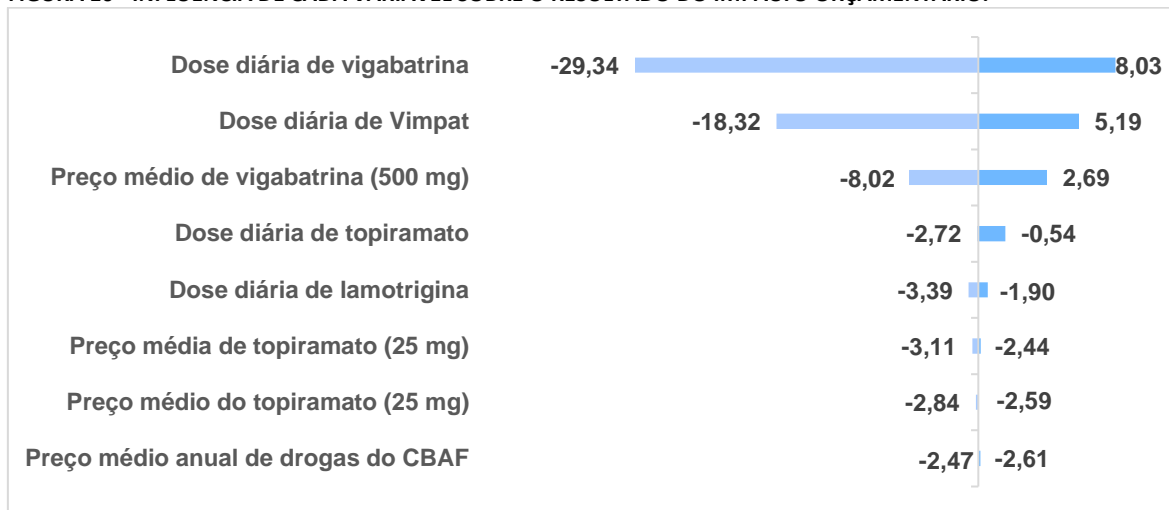
As variáveis mais impactantes para o resultado foram a doses diárias de vigabatrina e lacosamida (Figura 10).

TABELA 16 - VARIÁVEIS ABORDADAS PELA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA. Fonte: UCB BIOPHARMA S.A.

| Variável                             | Valor mínimo | Valor máximo |
|--------------------------------------|--------------|--------------|
| Taxa de saída                        | 0%           | 25%          |
| Taxa de entrada                      | 0%           | 40%          |
| Taxa de troca de linha de tratamento | 0%           | 40%          |
| Dose diária de Vimpat                | 100          | 400          |
| Taxa de troca                        | 0%           | 25%          |
| Dose diária de vigabatrina           | 1500         | 5000%        |
| % da pop com lamotrigina usando CBAF | 20%          | 40%          |
| % da pop com topiramato usando CBAF  | 20%          | 40%          |
| Dose diária de gabapentina           | 900          | 3600         |
| Dose diária de lamotrigina           | 100          | 700          |
| Dose diária de topiramato            | 200          | 1600         |



**FIGURA 10 - INFLUÊNCIA DE CADA VARIÁVEL SOBRE O RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.**



Fonte: UCB BIOPHARMA S.A.

#### **Discussão apresentada pela UCB BIOPHARMA S.A.**

O demandante considera necessária a existência de grande variedade de drogas antiepilépticas à disposição do Sistema Único de Saúde, pois cada paciente com epilepsia responde de forma diferente aos diferentes tipos de medicamentos. Devido a população reduzida que faz uso da terapia aditiva para a epilepsia focal, os gastos com a incorporação da lacosamida serão baixos.

Considera que a lacosamida mostra-se uma boa nova opção de terapia para esta doença, com resultados clínicos semelhantes aos apresentados pelos outros medicamentos já disponíveis no mercado e com um perfil de segurança ótimo para a combinação com outros FAEs disponíveis no SUS.

Calcula-se que a incorporação da lacosamida gere economia ao sistema de saúde no valor de cerca de R\$ 2,6 milhões nos primeiros cinco anos. Os resultados foram testados por meio de análise de sensibilidade e diferenças para o caso base podem ocorrer principalmente se as doses de lamotrigina observadas no mundo real forem muito inferiores àquelas dos estudos clínicos, ou se as doses de lacosamida forem muito superiores àquelas dos estudos clínicos.



#### 4.4. Avaliação econômica – Demandante 2

A demanda submetida pelo DAF/Subcomissão Técnica de Atualização da Rename realizou busca por avaliações econômicas, estabelecida para os últimos 5 anos e com foco na pergunta PICO apresentada. Foram selecionados quatro publicações, sendo uma revisão sistemática (97), três estudos de custo-utilidade (98, 99, 100) e um de impacto orçamentário (101).

Os estudos foram realizados no Reino Unido, Bélgica, Suécia e Finlândia e apresentam a heterogeneidade das avaliações econômicas realizadas em diferentes países. O próprio demandante considera não adequada a comparação dos valores monetários absolutos, porém destaca a importância dos resultados qualitativos e considera a incorporação da lacosamida boa aplicação de recursos para a saúde. Os estudos ponderam que o impacto econômico possa ser absorvido pelos sistemas de saúde frente sua efetividade no controle da epilepsia.

Considerando a realidade brasileira, foi apresentada uma estimativa dos custos da incorporação da lacosamida no Sistema Único de Saúde, tendo como premissas:

- Dose média da lacosamida para o tratamento adjuvante de paciente com epilepsia não controlada de 300mg/dia.
- Preço do medicamento (Vimpat® 100 mg, caixa com 56 comprimidos), pela tabela CMED (compras públicas, 20/06/2016, ICMS 18%) de R\$339,59. Custo diário do tratamento de R\$18,19 e custo anual de tratamento de um paciente de R\$6.639,35 (anexo 2 - Custo diário dos medicamentos para epilepsia) (102).
- Projeção da população brasileira acima de 16 anos em 2016, 2017, 2018 e 2019 (103).
- Prevalência brasileira de epilepsia (todos os tipos) em pessoas acima de 18 anos de 4,3 casos/1000 habitantes (6). Presumida a mesma prevalência para pacientes de 16 e 17 anos.
- Segundo estudos, os pacientes com crises focais representam 20 a 66% das epilepsias incidentais (104). Desta forma, consideramos que, dos pacientes com epilepsia, em média, 50% apresentaria epilepsia focal. Como a lacosamida não está indicada para epilepsias generalizadas, utilizamos esta informação para o cálculo da população alvo.
- Probabilidade da epilepsia focal não ser controlada com o tratamento medicamentoso de 30% (105).
- Experiência do Grupo de Epilepsia do Hospital de Clínicas da Unicamp com indicação de lacosamida em, aproximadamente, 10% dos casos de epilepsia não controlada. Este



percentual de indicação foi considerado para o primeiro ano após a incorporação do medicamento.

- Evolução do percentual de uso de lacosamida em epilepsia não controlada, após sua incorporação no sistema público de saúde, de 20% no 2º ano, 30% no 3º ano e 50% no 4º ano (106).
- Considerando que os estudos mostram que 24,3% dos pacientes abandonam o tratamento com lacosamida, por diversos motivos tais como eventos adversos, ausência de eficácia, alterações laboratoriais, dentre outros, o cálculo do número de pacientes que permanecem em tratamento deve considerar esta taxa de abandono (37).

Com estas bases, foi apresentado que um custo anual do tratamento de um paciente, em uso contínuo de lacosamida, seria de R\$ 6.639,35. As estimativas dos custos da incorporação, ao longo de 4 anos, estão apresentadas no quadro abaixo e os cálculos detalhados no anexo 3.

**QUADRO 2 - CUSTO DA INCORPORAÇÃO DA LACOSAMIDA NOS PRIMEIROS 4 ANOS DA INCORPORAÇÃO, SEGUNDO ESTIMATIVA DO DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.** Fonte: relatório DAF/Subcomissão Técnica de Atualização da Rename.

| Percentual de pacientes com epilepsia focal não controlada com prescrição de lacosamida, após a incorporação | Nº estimado de pacientes <sup>1</sup> | Custo tratamento / ano (R\$) <sup>2</sup> |
|--|---------------------------------------|---|
| 1º ano: 10% dos pacientes <sup>3</sup>   | 7610                                  | R\$ 41.413.067,27                         |
| 2º ano: 20% dos pacientes <sup>4</sup>   | 15439                                 | R\$ 84.023.175,32                         |
| 3º ano: 30% dos pacientes <sup>4</sup>   | 23480                                 | R\$ 127.779.908,34                        |
| 4º ano: 50% dos pacientes <sup>4</sup>   | 39651                                 | R\$ 215.789.274,85                        |

<sup>1</sup> Cálculo com base na população brasileira acima de 16 anos, considerando prevalência brasileira de epilepsia focal, de casos não controlados e taxa de abandono (6, 8, 29, 45, 46).

<sup>2</sup> Custo anual do tratamento de um paciente multiplicado pelo número estimado de pacientes em tratamento de lacosamida, após a incorporação.

<sup>3</sup> Percentual de indicação de lacosamida pela experiência do Grupo de Epilepsia do Hospital de Clínicas da Unicamp.

<sup>4</sup> Percentual de uso de lacosamida em epilepsia não controlada, após a incorporação, segundo Pyadushkina et al. (47).

## 5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

O *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* possui uma diretriz clínica de diagnóstico e manejo da epilepsia (NICE guideline CG137)<sup>18</sup> de 2012, atualizada em fevereiro de 2016. Para o tratamento aditivo em crianças, jovens e adultos com epilepsia focal, refratária é oferecido carbamazepina, clobazam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina,



valproato de sódio ou topiramato, se ocorrer refratariedade ou intolerância ao tratamento em primeira linha. Nos casos de intolerância ou ineficácia destes, um especialista deve ser consultado. Entre os FAE que podem ser considerados estão a lacosamida, acetato de eslicarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, tiagabina, vigabatrina e zonisamida. Disponível em:

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/1-Guidance#pharmacological-treatment>

O **Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)** da **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)** possui um *Common Drug Review*, de 2011 que recomenda que a lacosamida seja relacionada como terapia aditiva em pacientes com crises epilépticas parciais que apresentam todos os critérios descritos:

- Estar submetido ao cuidado de um médico com experiência ao tratamento de epilepsia;
- Estar recebendo dois ou mais medicamentos antiepilépticos;
- Para o qual todos os outros medicamentos antiepilépticos são inefetivos ou não apropriados.

Disponível em: <https://www.cadth.ca/lacosamide-6>

A agência escocesa **Scottish Medicines Consortim (SMC)** não avaliou a lacosamida para a epilepsia. Disponível em:

[https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lacosamide\\_Vimpat\\_Non\\_Sub\\_FINAL\\_FEB\\_2017\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lacosamide_Vimpat_Non_Sub_FINAL_FEB_2017_for_website.pdf)

## 6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Alguns medicamentos estão em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento da epilepsia focal (Quadro 3). Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para essa indicação, com exceção do perampanel aprovado no ano de 2016.

As potenciais alternativas terapêuticas para epilepsia focal que estão no horizonte tecnológico são:



| Quadro 3 – Medicamentos potenciais para epilepsia focal |   |                      |  |  |
|---|---|----------------------|--|--|
| Nome do Princípio ativo                                 | Mecanismo de ação   | Via de administração | Estágio mais avançado de pesquisa clínica para a indicação | Aprovado para tratamento da epilepsia focal pela:  |
| Beprodon  | Agonista de receptor de melatonina*   | Oral                 | Fase 3 concluída   | <u>ANVISA</u><br>Sem registro<br><u>EMA</u><br>Sem registro<br><u>FDA</u><br>Sem registro                |
| Brivaracetam  | Inibidor da epóxido hidrolase; modulador da vesícula sináptica glicoproteína 2A         | Oral; intravenosa    | Fase 3 concluída   | <u>ANVISA</u><br>Sem registro<br><u>EMA</u><br>Registrado (2016)<br><u>FDA</u><br>Registrado (2016)      |
| Cenobamato (YKP3089)                                    | Estimulador de liberação de GABA; bloqueador de canal de sódio                          | Oral                 | Fase 3, não recrutando                                     | <u>ANVISA</u><br>Sem registro<br><u>EMA</u><br>Registrado<br><u>FDA</u><br>Sem registro                  |
| Eslicarbazepina   | Inibidor do canal de sódio voltagem-dependente  | Oral                 | Fase 3 concluída   | <u>ANVISA</u><br>Sem registro<br><u>EMA</u><br>Registrado (2009)<br><u>FDA</u><br>Registrado (2013)      |
| Perampanel  | Antagonista de receptor AMPA (ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico) | Oral                 | Fase 4 ativa, não recrutando                               | <u>ANVISA</u><br>Registrado (2016)<br><u>EMA</u><br>Registrado (2012)<br><u>FDA</u><br>Registrado (2012) |
| Retigabina  | estimulador de canal de potássio voltagem-dependente KCNQ; agonista de receptor de GABA | Oral                 | Fase 4 encerrada   | <u>ANVISA</u><br>Sem registro<br><u>EMA</u><br>Registrado (2011)<br><u>FDA</u><br>Sem registro           |
| Rufinamida  | Incerto; modulação de canais de sódio   | Oral                 | Fase 3 concluída   | <u>ANVISA</u><br>Sem registro<br><u>EMA</u><br>Registrado<br><u>FDA</u><br>Sem registro                  |

**Fontes:** [www.fda.gov](http://www.fda.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); ZACCARA, Gaetano; SCHMIDT, Dieter. Do traditional anti-seizure drugs have a future? A review of potential anti-seizure drugs in clinical development. *Pharmacological research*, v. 104, p. 38-48, 2016. \*; Cortellis™ da Clarivate Analytics.

**Atualizado em: 18/12/2017.**



**Legenda:** ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; KCNQ – canais para potássio retificadores tardios lentos; GABA – ácido gama-aminobutírico.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não existem estudos de comparação direta entre a lacosamida e outro antiepiléptico para o tratamento da epilepsia focal. A evidência que responde à pergunta de pesquisa desta análise é baseada em comparações indiretas entre a lacosamida e os medicamentos disponíveis no SUS, conforme estabelecido pelo PCDT, para o tratamento aditivo de pacientes com epilepsia focal, refratários ao tratamento prévio.

Os demandantes das solicitações pela incorporação da lacosamida assumiram equivalência entre os medicamentos avaliados. No entanto, as limitações destas análises oferecem incertezas não sendo possível afirmar equivalência, superioridade ou inferioridade da intervenção avaliada frente aos demais medicamentos.

Na análise de custo-minimização apresentada pela empresa UCB BIOPHARMA S.A., um dos demandantes da solicitação por incorporação, o custo do tratamento por paciente da lacosamida, em monoterapia e em terapias combinadas, só foi inferior ao custo da vigabatrina. Os demais medicamentos antiepilépticos já disponíveis, para esta condição, apresentam um custo menor que a lacosamida. A empresa calcula uma economia de aproximadamente R\$ 2,6 milhões, nos primeiros cinco anos, após a incorporação, apenas em comparação aos custos da vigabatrina.

O Departamento de Assistência Farmacêutica, também demandante da solicitação por incorporação da lacosamida, calculou que o custo anual do tratamento de um paciente, em uso contínuo desta, seria de R\$ 6.639,35. A estimativa dos custos da incorporação em 4 anos, considerando a utilização por 50% dos pacientes que apresentem epilepsia refratária aos tratamentos em monoterapia, já disponíveis, foi de R\$ 215.789.274,85.

## 8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 62ª reunião ordinária, no dia 07 de dezembro de 2017 recomendou a não incorporação no SUS da lacosamida como terapia aditiva em pacientes com epilepsia focal, refratários aos tratamentos prévios com os fármacos antiepilépticos disponíveis no SUS. A matéria será disponibilizada em consulta pública.



## **9. CONSULTA PÚBLICA**

A Consulta Pública nº 6/2018 foi realizada entre os dias 20/01 e 14/02/2018. Foram recebidas 36 contribuições, sendo 13 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 23 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: 1) as evidências clínicas, 2) a avaliação econômica, 3) o impacto orçamentário, 4) a recomendação inicial da CONITEC, e 5) outros aspectos além dos citados.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC ([conitec.gov.br](http://conitec.gov.br)).

### **9.1. Contribuições técnico-científicas**

Das 13 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 3 foram excluídas por se tratar de um contribuição quadruplicada. Duas contribuições discordantes não apresentaram a descrição, comentários e/ou justificativas.





## Perfil dos participantes

**TABELA 17 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 6 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.**

| <b>Característica</b>                   | <b>Número absoluto (%)</b> |
|---|----------------------------|
| Pessoa física                           | 11 (85%)                   |
| Pessoa jurídica                         | 2 (15%)                    |
| Paciente                                | 0 (0%)                     |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente | 1 (8%)                     |
| Profissional de saúde                   | 10 (77%)                   |
| Interessado no tema                     | 0 (0%)                     |
| Sexo                                    |                            |
| <i>Feminino</i>                         | 8 (73%)                    |
| <i>Masculino</i>                        | 3 (27%)                    |
| Cor ou Etnia                            |                            |
| <i>Amarelo</i>                          | 0 (0%)                     |
| <i>Branco</i>                           | 10 (91%)                   |
| <i>Indígena</i>                         | 0 (0%)                     |
| <i>Pardo</i>                            | 1 (9%)                     |
| <i>Preto</i>                            | 0 (0%)                     |
| Faixa etária                            |                            |
| <i>Menor de 18 anos</i>                 |                            |
| <i>18 a 24 anos</i>                     | 0 (0%)                     |
| <i>25 a 39 anos</i>                     | 0 (0%)                     |
| <i>40 a 59 anos</i>                     | 5 (45%)                    |
| <i>60 anos ou mais</i>                  | 6 (55%)                    |
| Regiões brasileiras                     |                            |
| Norte                                   | 0 (0%)                     |
| Nordeste                                | 5 (38%)                    |
| Sul                                     | 4 (31%)                    |
| Sudeste                                 | 4 (31%)                    |
| Centro-oeste                            | 0 (0%)                     |

As contribuições realizadas no formulário não trouxeram, na sua maioria, dados, estudos ou referências que embasassem os argumentos apresentados. Tratam-se de relatos de experiência clínica e opiniões e poderiam ser realizados no formulário para esse fim. Os relatos se basearam nos seguintes fundamentos principais: há dados robustos sobre a eficácia, tolerabilidade e segurança da lacosamida, com resposta clínica favorável; necessidade de



ampliar as possibilidades para os pacientes refratários ao tratamento disponível atualmente; a lacosamida proporciona menor interação medicamentosa com outros anticonvulsivantes; o arsenal terapêutico disponível é limitado e possui um perfil de segurança ruim.

Duas contribuições apresentaram argumentação técnico-científica. Ambas foram contrárias à recomendação inicial. Uma foi realizada por Instituição de saúde que participou da realização de parecer técnico-científico (PTC) solicitado pela Subcomissão Técnica de Atualização da Rename, um dos demandantes desta análise. A contribuição relata que os elaboradores concluíram pela recomendação da tecnologia frente aos benefícios clínicos e à análise de impacto orçamentário. O PTC foi anexado ao formulário. O conteúdo deste PTC foi submetido pelo Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF)/ Subcomissão Técnica de Atualização da Rename, discutido e analisado neste relatório. A outra contribuição será detalhada a seguir.

### ***Evidência Clínica***

A empresa fabricante da tecnologia apresentou contribuição discordante com esclarecimentos aos pontos levantados pelo relatório de recomendação inicial da CONITEC. Em resposta a inexistência de estudos de comparação direta entre a lacosamida e outro fármaco antiepiléptico para o tratamento da epilepsia focal, apresentaram um resumo de dados clínicos dos estudos pivotais da lacosamida, uma metanálise destes estudos e estudos de vida real. Porém os estudos não respondem à pergunta de pesquisa determinada pelo PICO e portanto não foram considerados para esta análise. Ressaltam que na ausência de ensaios clínicos cabeça a cabeça, a comparação de eficácia e segurança baseada em revisão sistemática e meta-análise de rede constitui o padrão ouro de evidência disponível. Trata-se da melhor qualidade de evidência disponível, mesmo que não consiga atestar superioridade, equivalência ou inferioridade entre os diferentes fármacos antiepiléticos analisados. Destacam que esta é uma limitação da classe de fármacos e que provavelmente não serão geradas evidências adicionais para a mesma.

### ***Avaliação Econômica***

Houve 4 contribuições sobre a análise da Avaliação Econômica. No entanto, somente 1 contribuição apresentou argumentação técnico-científica e foi considerada.

Trata-se de contribuição da empresa fabricante sobre o preço de tratamento com a lacosamida ser inferior ao da vagabatrina, medicamento já ofertado pelo SUS, e que ambos são necessários para os pacientes alvo desta demanda, que apresentam falha em diversos esquemas



antes de encontrar o melhor balanço entre o controle de crises e a toxicidade. Alegam o controle da oferta de vigabatrina através do fluxo de dispensação de medicamentos definido pelo PCDT de epilepsia e por laudo médico (LME), o que possibilita a oferta de tratamentos mais caros para pacientes que realmente necessitam.

### **Análise de Impacto Orçamentário**

Foram identificadas 4 contribuições a respeito da avaliação da Análise de Impacto Orçamentário apresentada pelo demandante. Destas, somente foram consideradas 2 contribuições por apresentarem argumentação técnico-científica.

Além da contribuição da Instituição de saúde, citada anteriormente, a empresa fabricante da tecnologia argumenta que sua estimativa apresenta uma economia da ordem de dois milhares de reais num horizonte temporal de cinco anos ao retardar a utilização de vigabatrina pelos pacientes que utilizam esses tratamentos.

A empresa faz críticas à estimativa de custos da incorporação da lacosamida no SUS, apresentada pela demanda do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF)/Subcomissão Técnica de Atualização da Rename, quanto ao preço utilizado, projeção epidemiológica de pacientes, a dispensação insustentável da tecnologia sem restrições para a terapia adjuvante e o *market share* do modelo ignorando a posição da mesma no fluxograma de dispensação de medicamentos do PCDT, como alternativa anterior à vigabatrina. Considera que este impacto irreal coloca em risco a incorporação da tecnologia.

O plenário da CONITEC não considerou a estimativa apresentada pela demanda do DAF, por se tratar de uma estimativa irreal, com limitações e dados questionáveis. Todas as críticas apontadas pela empresa são pertinentes e foram consideradas. Ocorreu uma falha neste relatório, em não deixar claro, as limitações, questionamentos e críticas observadas e apontadas pela secretaria-executiva e pelo plenário.

### **9.2. Contribuições sobre experiência ou opinião**

Foram recebidas 23 contribuições sobre experiência ou opinião sobre a incorporação da lacosamida. Entre elas 2 contribuições concordaram totalmente com a recomendação preliminar, 15 contribuições discordaram totalmente e 6 discordaram parcialmente da recomendação preliminar.

### **Perfil dos participantes**



**TABELA 18 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 6 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.**

| <b>Característica</b>                   | <b>Número absoluto (%)</b> |
|---|----------------------------|
| Pessoa física                           | 22 (96%)                   |
| Pessoa jurídica                         | 1 (4%)                     |
| Paciente                                | 3 (14%)                    |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente | 7 (32%)                    |
| Profissional de saúde                   | 11 (50%)                   |
| Interessado no tema                     | 1 (4%)                     |
| Sexo                                    |                            |
| <i>Feminino</i>                         | 13 (59%)                   |
| <i>Masculino</i>                        | 9 (41%)                    |
| Cor ou Etnia                            |                            |
| <i>Amarelo</i>                          | 0 (0%)                     |
| <i>Branco</i>                           | 16 (73%)                   |
| <i>Indígena</i>                         | 0 (0%)                     |
| <i>Pardo</i>                            | 5 (23%)                    |
| <i>Preto</i>                            | 1 (5%)                     |
| Faixa etária                            |                            |
| <i>Menor de 18 anos</i>                 | 0 (0%)                     |
| <i>18 a 24 anos</i>                     | 0 (0%)                     |
| <i>25 a 39 anos</i>                     | 9 (41%)                    |
| <i>40 a 59 anos</i>                     | 9 (41%)                    |
| <i>60 anos ou mais</i>                  | 4 (18%)                    |
| Regiões brasileiras                     |                            |
| Norte                                   | 0 (0%)                     |
| Nordeste                                | 4 (17%)                    |
| Sul                                     | 6 (26%)                    |
| Sudeste                                 | 11 (48%)                   |
| Centro-oeste                            | 2 (9%)                     |

Foram recebidas 16 contribuições que relataram experiência com a tecnologia avaliada e 9 delas descreveram efeitos negativos com o tratamento, que se resumiram em: distúrbios do equilíbrio, aumento de enzimas hepáticas, tontura, sonolência, ataxia e reações adversas de modo geral. Quanto à experiência com outros medicamentos para a doença, 21 contribuições relataram possuir e 13 descreveram efeitos negativos dos mesmos. Em síntese, relataram sedação, alergias, ausência de controle das crises, refratariedade, perda de peso, interação medicamentosa entre os anticonvulsivantes e eventos adversos de modo geral.



Entre os profissionais de saúde que contribuíram com sua experiência pessoal ocorreram contribuições discordantes e parcialmente discordantes. Relataram que 25 a 30% dos pacientes são de difícil controle e não possuem possibilidade de cirurgia devido ao risco de vida e que existem casos graves com risco de morte súbita. Consideram a lacosamida eficaz, pois apresenta poucos efeitos colaterais e possibilita o controle das crises proporcionando melhor qualidade de vida para o paciente. Relatam que a lacosamida é uma medicação com perfil farmacocinético e farmacodinâmico interessante a ser adicionado ao atual arsenal terapêutico do SUS.

*“Há pouco tempo tivemos a aprovação local do dispensação da lacosamida pelo governo do DF. Para tal, elaboramos um protocolo em que limitamos o uso para pacientes atendidos na unidade terciária local e que já tenham passado por pelo menos 2 monoterapias adequadas e uma boa combinação. Devem tb ter passado por medicações de 1 e 2 geração. Acho que foi uma boa solução.”*

A Sociedade médica que contribuiu discordando da recomendação inicial, trouxe os mesmos pontos discutidos acima acrescentando que considera que a incorporação da lacosamida traria economia para o estado devido a diminuição da utilização de outros medicamentos e da diminuição do número de consultas e internações.

Um paciente contribuiu discordando parcialmente da recomendação inicial, pois considera que a lacosamida não deve ser receitada para mulheres grávidas ou em idade fértil, bem como aos pacientes já magros e portadores de problemas hepáticos e/ou gastrointestinais. Mas considera uma alternativa para epilepsia refratária a todos os outros medicamentos oferecidos.

Entre as 7 contribuições discordantes de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, 2 foram parcialmente discordantes. Fundamentalmente, versaram sobre o alto custo dos medicamentos, o desejo que se incorpore o maior número de medicamentos possível e a necessidade de controle rápido das crises. Uma das contribuições relata que a lacosamida foi efetiva para substituição da carbamazepina que gera perda do sódio e potássio ao longo do tempo.

Depoimento de familiar, amigo ou cuidador de paciente discordante:

*“Como mãe de uma criança com epilepsia totalmente refratária, sou a favor de testes já que tudo o que temos disponível no mercado não está sendo*



*satisfatório. Na epilepsia qualquer luz no fim do túnel é uma esperança de melhora.”*

Depoimento de familiar, amigo ou cuidador de paciente parcialmente discordante:

*“Embora não haja comprovação científica da eficácia da Lacosamida, certamente há chance de ser um princípio ativo que poderá beneficiar aos pacientes que não conseguiram controle através do uso das DAEs já disponibilizadas pelo SUS.”*

As 2 contribuições concordantes com a recomendação preliminar da CONITEC, foram de pacientes e uma delas não apresentou comentários e/ou justificativas, apenas descreveu os efeitos negativos de outros medicamentos utilizados no tratamento da doença. A segunda contribuição argumenta que, como portadora de epilepsia refratária, considera importante a disponibilidade de um novo medicamento, o que sugere que a mesma concorda com a incorporação. No entanto relata que foi operada há 11 anos e está sem crise há 9 anos, fazendo uso de fenobarbital.

### **9.3. Avaliação global das contribuições**

Após a apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial. As comparações indiretas, melhor qualidade de evidência disponível que responde à pergunta de pesquisa para esta solicitação de incorporação da lacosamida, demonstram a possível equivalência entre a lacosamida e os medicamentos disponíveis no SUS, para o tratamento aditivo de pacientes com epilepsia focal, refratários ao tratamento prévio.

Atualmente, o sistema de saúde disponibiliza vários medicamentos estabelecidos por PCDT para o tratamento de pacientes com epilepsia focal refratária. O PCDT para o tratamento da Epilepsia está sendo atualizado .

## **10. RECOMENDAÇÃO FINAL**

Os membros da CONITEC pelo exposto na 64ª reunião ordinária em 07 de março de 2018, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a lacosamida como terapia aditiva em pacientes com epilepsia focal, refratários aos tratamentos prévios com os fármacos antiepilépticos disponíveis no SUS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 335/2018.



## 11.DECISÃO

### PORTARIA SCTIE/MS Nº 20, DE 27 DE ABRIL DE 2018.

Torna pública a decisão de não incorporar a lacosamida como terapia aditiva em pacientes com epilepsia focal refratários aos tratamentos prévios com os fármacos antiepiléticos disponíveis no SUS no âmbito do Sistema Único de Saúde -SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar a lacosamida como terapia aditiva em pacientes com epilepsia focal refratários aos tratamentos prévios com os fármacos antiepiléticos disponíveis no SUS no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Publicada no DOU nº 82, de 30 de abril de 2018, Seção I.



## 12. REFERÊNCIAS

1. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. London: Royal College of Physicians (UK). National Clinical Guideline Centre.; 2012.
2. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Epilepsia, portaria SAS/MS no 1.319, . 25 de novembro de 2013. p. p. 233-63.
3. Fisher, RS, W v, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
4. Banerjee PN, WA. H. *Epilepsy: a comprehensive textbook*2008. 45-56 p.
5. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-319.
6. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(10):1376-81.
7. Marino R Jr, Cukiert A, E. P. [Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study]. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1986:243-54.
8. Fernandes JG, Schmidt MI, Monte TL, Tozzi S, JW S. Prevalence of epilepsy. The Porto Alegre Study *Epilepsia* [Internet]. 1992.
9. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
10. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav*. 2008;12(4):501-39.
11. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
12. EUCARE. European White Paper on Epilepsy - call for action. 2001.
13. GALLETI, F.; STURNIOLO, M. G. Counseling children and parents about epilepsy. *Patient Educ Couns*, v. 55, n. 3, p. 422-5, Dec 2004.
14. ALDENKAMP, A. P.; DE KROM, M.; REIJS, R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*, v. 44 Suppl 4, p. 21-9, 2003.
15. SHACKLETON, D. P. et al. Living with epilepsy: long-term prognosis and psychosocial outcomes. *Neurology*, v. 61, n. 1, p. 64-70, Jul 8 2003.





16. BEGHI, E.; CORNAGGIA, C. Epilepsy and everyday life risks. A case-referent study: rationale, study design, and preliminary results. Risk in Epilepsy Study Group. *Neuroepidemiology*, v. 16, n. 4, p. 207-16, 1997.
17. French, J. A. Faught, E. Rational polytherapy. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 8:63-8.
18. DE BIASE, S., VALENTE, M., GIGLI, G. L., MERLINO, G. Pharmacokinetic drug evaluation of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2017; 13(9):997-1005.
19. ROGAWSKI M.A, TOFIGHY A., WHITE H.S. MATAGNE A., WOLFF C. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res*. 2015; 110:189–205.
20. CHOI, D., STABLES, J.P., KOHN, H. Synthesis and anticonvulsant activities of N-benzyl-2-acetamidopropionamide derivatives. *J Med Chem*. 1996; 39:1907–1916.
21. KOHN, H., CONLEY, J.D., LEANDER, J.D. Marked stereospecificity in a new class of anticonvulsants. *Brain Res*. 1988; 457:371-375.
22. CAWELLO, W. et al. Advances in epilepsy treatment: lacosamide pharmacokinetic profile. *Ann N Y Acad Sci*, v. 1329, p. 18-32, Nov 2014. ISSN 0077-8923.
23. FRENCH, J. A. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, v. 62, n. 8, p. 1252-60, Apr 27 2004. ISSN 0028-3878.
24. CRAWFORD, P. M. Managing epilepsy in women of childbearing age. *Drug Saf*, v. 32, n. 4, p. 293-307, 2009. ISSN 0114-5916 (Print) 0114-5916. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.2165%2F00002018-200932040-00004>>.
25. KWAN P, ARZIMANOGLU A, BERG AT, BRODIE MJ, ALLEN HAUSER W, MATHERN G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069-77.
26. SAWH, S. C. et al. Lacosamide adjunctive therapy for partial-onset seizures: a meta-analysis. *PeerJ*, v. 1, p. e114, 2013.
27. NUNES, V. D. et al. Profile of lacosamide and its role in the long-term treatment of epilepsy: a perspective from the updated NICE guideline. *Neuropsychiatr Dis Treat*, v. 9, p. 467-76, 2013. ISSN 1176-6328 (Print) 1176-6328.
28. BEN-MENACHEM, E. BITON V, JATUZIS D, ABOUS D, RUDD D. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48: 1308–17.
29. CHUNG, S. et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*, v. 51, n. 6, p. 958-67, Jun 2010. ISSN 0013-9580.



30. HEMERY, C.; RYVLIN, P.; RHEIMS, S. Prevention of generalized tonic-clonic seizures in refractory focal epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia*, v. 55, n. 11, p. 1789-99, Nov 2014. ISSN 0013-9580.
31. BODALIA, P. N. 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*, v. 76, n. 5, p. 649-67, Nov 2013.
32. COSTA, J. et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, v. 52, n. 7, p. 1280-1291, 2011.
33. Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T (on behalf of the SP755 Study Group). Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009;50(3):443-53.
34. Villanueva V, Lopez-Gomariz E, Lopez-Trigo J, Palau J, Garcia M, Villarroja T, et al. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav* 2012;23(3):298-304.
35. Rudd GD, Haverkamp W, Mason JW, Wenger T, Jay G, Hebert D et al. Lacosamide cardiac safety: clinical trials in patients with partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand* 2015; 132: 355–363.
36. Rosenfeld W, Fountain NB, Kaubrys G, Ben-Menachem E, McShea C, Isojarvi J, et al. Safety and efficacy of adjunctive lacosamide among patients with partial-onset seizures in a long-term open-label extension trial of up to 8 years. *Epilepsy Behav* 2014;41:164-70
37. Weston J, Shukralla A, McKay AJ, Marson AG. Lacosamide add-on therapy for partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:Cd008841.
38. Paquette V, Culley C, Greanya ED, Ensom MH. Lacosamide as adjunctive therapy in refractory epilepsy in adults: a systematic review. *Seizure* 2015;25:1-17.
39. Husain A, Chung S, Faught E, Isojarvi J, McShea C, Doty P. Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: results from a Phase III open-label extension trial. *Epilepsia* 2012;53(3):521-8.
40. Zaccara G, Giovannelli F, Cincotta M, Verrotti A, Grillo E. The adverse event profile of perampanel: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Neurol* 2013;20(8):1204-11.
41. Sake JK, Hebert D, Isojarvi J, Doty P, De Backer M, Davies K, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2010;24(12):1055-68.
42. Sawh SC, Newman JJ, Deshpande S, Jones PM. Lacosamide adjunctive therapy for partial-onset seizures: a meta-analysis. *PeerJ* 2013;1:e114.
43. Gao L, Xia L, Zhao F, Li S. Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Research* 2013; 103: 31-44.



44. Simoens S. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset epileptic seizures: a review of the clinical and economic literature. *Curr Med Res Opin* 2011;27(7):1329-38.
45. UK Gabapentin Study Group. Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet* 1990; 335: 1114-7.
46. Sivenius J, Kalviainen R, Ylinen A, Riekkinen PJ. Double-blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* 1991; 32: 539-42.
47. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Sauermann W, Saunders M, Schmidt B. Gabapentin (neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 1994; 35: 795-801.
48. Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, Sase S. Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60: 507-15.
49. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abous D, Rudd D. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48: 1308-17.
50. Loiseau P, Yuen AW, Duche B, Menager T, Arne-Bes MC. A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res* 1990; 7:136-45.
51. Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD, Lineberry CG. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology* 1993; 43: 2284-91.
52. Messenheimer J, Ramsay RE, Willmore LJ, Leroy RF, Zielinski JJ, Mattson R, Pellock JM, Valakas AM, Womble G, Risner M. Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. *Epilepsia* 1994; 35: 113-21.
53. Biton V, Sackellares JC, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS, Messenheimer JA. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 2005; 65: 1737-43.
54. Naritoku DK, Warnock CR, Messenheimer JA, Borgohain R, Evers S, Guekht AB, Karlov VA, Lee BL, Rios Pohl L. Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures. *Neurology* 2007; 69: 1610-8.
55. Cereghino JJ, Biton V, Bou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55: 236-42.
56. Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1179-86.
57. Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 80-7.



58. Ben ME, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/day in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000; 41: 1276–83.
59. Boon P, Chauvel P, Pohlmann EB, Otoul C, Wroe S. Dose-response effect of levetiracetam 1000 and 2000 mg/day in partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2002; 48: 77–89.
60. Tsai JJ, Yen DJ, Hsih MS, Chen SS, Hiersemenzel R, Edrich P, Lai CW. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006; 47: 72–81.
61. Peltola J, Coetzee C, Jiménez F, Litovchenko T, Ramaratnam S, Zaslavasky L, Lu Z, Sykes DM. Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50: 406–14.
62. Zhou B, Zhang Q, Tian L, Xiao J, Stefan H, Zhou D. Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 305–10.
63. Xiao Z, Li JM, Wang XF, Xiao F, Xi ZQ, Ly Y, Sun HB. Efficacy and safety of levetiracetam (3,000 mg/day) as an adjunctive therapy in Chinese patients with refractory partial seizures. *Eur Neurol* 2009; 61: 233–9.
64. Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, Moore A, Flesch G, Kramer L, D'Souza J. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1597–607.
65. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003; 60: 1631–7.
66. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, Messmer S. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 20–7.
67. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology* 2005; 64: 475–80.
68. Lee BI, Yi S, Hong SB, Kim MK, Lee SA, Lee SK, Shin DJ, Kim JM, Song HK, Heo K, Lowe W, Leon T. Pregabalin add-on therapy using a flexible, optimized dose schedule in refractory partial epilepsies: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Epilepsia* 2009; 50: 464–74.
69. Uthman BM, Rowan AJ, Ahmann PA, Leppik IE, Schachter SC, Sommerville KW, Shu V. Tiagabine for complex partial seizures: a randomized, add-on, dose-response trial. *Arch Neurol* 1998; 55: 56–62.
70. Kalviainen R, Brodie MJ, Duncan J, Chadwick D, Edwards D, Lyby K. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three-times daily as add-on therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Res* 1998; 30: 31–40.



71. Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, Chodkiewicz J, Shorvon S, Henriksen O, Dam M, Reife R, Pledger G, Karim R. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 763–8.
72. Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, Mikkelsen M, Schmidt D, Reid S, Reife R, Kramer L, Pledger G, Karim R. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996; 37: 539–43.
73. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, Karim RM. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology* 1996; 46: 1684–90.
74. Privitera M, Fincham R, Penry J, Reife R, Kramer L, Pledger G, Karim R. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology* 1996; 46: 1678–83.
75. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, Weber M, Reife R, Pledger G, Karim R. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 25: 217–24.
76. Yen DJ, Yu HY, Guo YC, Chen C, Yiu CH, Su MS. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1162–6.
77. French JA, Mosier M, Walker S, Sommerville K, Sussman N. A double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin three g/day in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Neurology* 1996; 46: 54–61.
78. Bruni J, Guberman A, Vachon L, Desforges C. Vigabatrin as add-on therapy for adult complex partial seizures: a double-blind, placebo-controlled multicentre study. The Canadian Vigabatrin Study Group. *Seizure* 2000; 9: 224–32.
79. Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, Deisenhammer E, Klinger D, Despland A, Egli M, Bauer G, Stenzel E, Blankenhorn V. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res* 1993; 15: 67–73.
80. Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001; 57: 1774–9.
81. Brodie MJ. Zonisamide clinical trials: European experience. *Seizure* 2004; 13: (Suppl. 1): S66–S70.
82. Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne TR, III, Shellenberger MK. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 610–7.
83. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky V, Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 31–41.



84. Brodie MJ, Mumford JP. Double-blind substitution of vigabatrin and valproate in carbamazepine-resistant partial epilepsy. 012 Study group. *Epilepsy Res* 1999; 34: 199–205.
85. Lindberger M, Alenius M, Frisen L, Johannessen SI, Larsson S, Malmgren K, Torason T. Gabapentin versus vigabatrin as first add-on for patients with partial seizures that failed to respond to monotherapy: a randomized, double-blind, dose titration study. GREAT Study Investigators Group. Gabapentin in refractory epilepsy add-on treatment. *Epilepsia* 2000; 41: 1289–95.
86. FRENCH, J. A.; GAZZOLA, D. M. New generation antiepileptic drugs: what do they offer in terms of improved tolerability and safety? *Ther Adv Drug Saf*, v. 2, n. 4, p. 141-58, Aug 2011.
87. DELL'ORTO, V. G. et al. Metabolic disturbances and renal stone promotion on treatment with topiramate: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*, v. 77, n. 6, p. 958-64, Jun 2014.
88. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, T. E. I. E. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2009. ISBN 978-85-334-1574-4.
89. CHUNG, S.; WANG, N.; HANK, N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure*, v. 16, n. 4, p. 296-304, Jun 2007. ISSN 1059-1311 (Print) 1059-1311.
90. FISHER, R. S. et al. Rapid initiation of gabapentin: a randomized, controlled trial. *Neurology*, v. 56, n. 6, p. 743-8, Mar 27 2001.
91. CHRISTE, W. et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*, v. 26, n. 3, p. 451-60, Mar 1997. ISSN 0920-1211 (Print) 0920-1211.
92. TANGANELLI, P.; REGESTA, G. Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a randomized response conditional cross-over study. *Epilepsy Res*, v. 25, n. 3, p. 257-62, Nov 1996. ISSN 0920-1211 (Print) 0920-1211.
93. TOWANABUT, S.; RUNGREANGYINGYOD, L.; SUTHISANG, C. Efficacy and safety of gabapentin as an add-on therapy in refractory partial epileptic patients. *J Med Assoc Thai*, v. 84, n. 4, p. 554-61, Apr 2001. ISSN 0125-2208 (Print) 0125-2208.
94. YAMAUCHI, T. et al. Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry Clin Neurosci*, v. 60, n. 4, p. 507-15, Aug 2006.
95. Sistema de Informações Ambulatoriais. Departamento de Informática do SUS., Disponível em: < <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/ambulatoriais/sia> >. Acesso em: September 30th, 2016.
96. HUSAIN, A. et al. Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: results from a Phase III open-label extension trial. *Epilepsia*, v. 53, n. 3, p. 521-8, Mar 2012. ISSN 0013-9580.



97. Simoens S. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset epileptic seizures: a review of the clinical and economic literature. *Curr Med Res Opin* 2011;27(7):1329-38.
98. Nunes VD, Sawyer L, Neilson J, Sarri G, Helen Cross J. Profile of lacosamide and its role in the long-term treatment of epilepsy: a perspective from the updated NICE guideline. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013;9:467-76.
99. Simoens S, Naeyer LD, Dedeken P. Cost Effectiveness of Lacosamide in the Adjunctive Treatment of Patients with Refractory Focal Epilepsy in Belgium. *CNS Drugs* 2012; 26 (4): 337-350.
100. Bolin K, Berggren F, Forsgren L. Lacosamide as treatment of epileptic seizures – cost utility results for Sweden. *Acta Neurol Scand* 2010; 121: 406–412.
101. Simoens S. Budget impact analysis of adjunctive therapy with lacosamide for partial-onset epileptic seizures in Belgium. *Journal of Medical Economics* 2011; 14(3): 299-304
102. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Tabela CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) de compras públicas com PF18% <http://portal.anvisa.gov.br/web/cmed/lista-de-preco-de-medicamentos> - consulta em 12 julho de 2016
103. IBGE/Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060. Tabela Projeção da população por sexo e idades simples - população total - idades simples. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao\\_da\\_populacao/2013/default\\_tab.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default_tab.shtm)
104. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy - A review. *Epilepsy Research* 2009; 85, 31-45.
105. Brodie MJ. Road to refractory epilepsy: the Glasgow story. *Epilepsia* 2013;54 (Suppl 2):5-8.
106. Pyadushkina E, Avxentyeva M, Frolov M. The budget impact anal



## 13. ANEXOS

### 13.1. Anexo 1 - Descrição das estratégias de busca por evidência do demandantes UCB BIOPHARMA S.A.

TABELA 17 - PALAVRAS-CHAVE DE BUSCA NOS BANCOS DE DADOS E RESULTADOS DA BUSCA

| Base de dados    | Busca   | Resultados |
|------------------|---|------------|
| PubMed           | lacosamide AND (focal OR partial) AND epilepsy<br>AND (add-on OR adjunctive)          | 135        |
| Cochrane Library | lacosamide AND “focal epilepsy” AND (add-on<br>OR adjunctive)                         | 12         |
| CRD              | lacosamide AND (“focal epilepsy” OR “partial<br>epilepsy”) AND (add-on OR adjunctive) | 0          |
| LILACS           | Lacosamide OR lacosamida  | 4          |

FONTE: UCB BIOPHARMA S.A.







|                            |            |  |
|----------------------------|------------|--|
| <b>Embase</b>              | <b>156</b> | 'focal epilepsy'/exp OR 'focal epilepsy' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim AND [2011-2016]/py AND 'seizure'/exp OR 'seizure' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim AND [2011-2016]/py AND 'harkoseride'/exp OR 'harkoseride' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim AND [2011-2016]/py OR 'drug resistant epilepsy'/exp OR 'drug resistant epilepsy' AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim AND [2011-2016]/py |
| <b>Portal BV Salud</b>     | <b>7</b>   | (tw:(Epilepsy)) AND (tw:(Lacosamide or OR N-benzyl-2-acetamido-3-methoxypropionamide or N-benzyl-AcMeOPrNH2 or Vimpat )) AND (tw:(Drug Resistant Epilepsy)) (filtro; exclusão Medline)   |
| <b>Biblioteca Cochrane</b> | <b>34</b>  | Lacosamide AND MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees OR MeSH descriptor: [Drug Resistant Epilepsy] explode all trees   |
| <b>Buscas manuais</b>      | <b>77</b>  | Sites de agências de avaliação de tecnologias em saúde (busca otimizada INATHA), banco de teses capes, clinicaltrial.gov e google acadêmico  |
| <b>Total</b>               | <b>554</b> |  |

FONTE: relatório de solicitação de incorporação da lacosamida pelo DAF/Subcomissão Técnica de Atualização da Rename.



**13.3. Anexo 3 – Cálculos para estimativa de custos para a incorporação da lacosamida por 4 anos, apresentados pelo Departamento de Assistência Farmacêutica.**

| pctes >16 anos - 2016  | pctes >16 anos - 2017 | pctes >16 anos - 2018 | pctes >16 anos - 2019 |             |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|
| 3426771  | 3457009               | 3414922               | 3372581               |             |
| 3431424  | 3423418               | 3453699               | 3411725               |             |
| 3426721  | 3428073               | 3420160               | 3450480               |             |
| 3421232  | 3423384               | 3424826               | 3416998               |             |
| 3415922  | 3417130               | 3419376               | 3420912               |             |
| 3410450  | 3411042               | 3412364               | 3414711               |             |
| 3406137  | 3405597               | 3406298               | 3407724               |             |
| 3404013  | 3401297               | 3400876               | 3401688               |             |
| 3404132  | 3399191               | 3396598               | 3396284               |             |
| 3406449  | 3399208               | 3394393               | 3391921               |             |
| 3406728  | 3401410               | 3394306               | 3389619               |             |
| 3401004  | 3401690               | 3396507               | 3389542               |             |
| 3410540  | 3395979               | 3396794               | 3391741               |             |
| 3443880  | 3405506               | 3391092               | 3392031               |             |
| 3487811  | 3438400               | 3400230               | 3385966               |             |
| 3525909  | 3481855               | 3432674               | 3394707               |             |
| 3566223  | 3519889               | 3476061               | 3427102               |             |
| 3569695  | 3560130               | 3514038               | 3470431               |             |
| 3517160  | 3563601               | 3554210               | 3508348               |             |
| 3426569  | 3510432               | 3556934               | 3547728               |             |
| 3338484  | 3419300               | 3503141               | 3549715               |             |
| 3247500  | 3331425               | 3412222               | 3496048               |             |
| 3157794  | 3240662               | 3324555               | 3405335               |             |
| 3076595  | 3151171               | 3234007               | 3317866               |             |
| 3000388  | 3068977               | 3143528               | 3226319               |             |
| 2919124  | 2991784               | 3060364               | 3134886               |             |
| 2834826  | 2910783               | 2983406               | 3051977               |             |
| 2763580  | 2826747               | 2902657               | 2975250               |             |
| 2712092  | 2755733               | 2818886               | 2894745               |             |
| 2672077  | 2702624               | 2746305               | 2809431               |             |
| 2629563  | 2660971               | 2691616               | 2735335               |             |
| 2587576  | 2618657               | 2650157               | 2680890               |             |
| 2548124  | 2576862               | 2608034               | 2639612               |             |
| 2510342  | 2537593               | 2566425               | 2597677               |             |
| 2470158  | 2497612               | 2524976               | 2553909               |             |
| 2428392  | 2455272               | 2482847               | 2510332               |             |
| 2388677  | 2413787               | 2440793               | 2468472               |             |
| 2337744  | 2374338               | 2399577               | 2426695               |             |
| 2269932  | 2323738               | 2360385               | 2385747               |             |
| 2187959  | 2253358               | 2307087               | 2343771               |             |
| 2104953  | 2169056               | 2234244               | 2287862               |             |
| 2021984  | 2086798               | 2150690               | 2215659               |             |
| 1940047  | 2004572               | 2069161               | 2132837               |             |
| 1861469  | 1923369               | 1987659               | 2052013               |             |
| 1781617  | 1841976               | 1903577               | 1967544               |             |
| 1699045  | 1759548               | 1819543               | 1880761               |             |
| 1618137  | 1678028               | 1738147               | 1797772               |             |
| 1538381  | 1598148               | 1657647               | 1717383               |             |
| 1460071  | 1519398               | 1578767               | 1637871               |             |
| 1378972  | 1437618               | 1496421               | 1555277               |             |
| 1297863  | 1353461               | 1411460               | 1469630               |             |
| 1221825  | 1273886               | 1328871               | 1386223               |             |
| 1146529  | 1199278               | 1250774               | 1305149               |             |
| 1071155  | 1125402               | 1177549               | 1228476               |             |
| 992425   | 1046125               | 1099516               | 1150875               |             |
| 914662   | 964173                | 1016807               | 1069159               |             |
| 841559   | 888673                | 937198                | 988780                |             |
| 779356   | 817682                | 863852                | 911411                |             |
| 731164   | 757278                | 794877                | 840119                |             |
| 686687   | 704911                | 730485                | 767158                |             |
| 640734   | 656610                | 674482                | 699394                |             |
| 600754   | 612728                | 628324                | 645837                |             |
| 559595   | 574552                | 586393                | 601698                |             |
| 514651   | 535237                | 549906                | 561603                |             |
| 463039   | 486351                | 506214                | 520488                |             |
| 412750   | 431968                | 454158                | 473151                |             |
| 368271   | 385122                | 403451                | 424564                |             |
| 329293   | 343688                | 359758                | 377236                |             |
| 286471   | 307361                | 321112                | 336442                |             |
| 262932   | 271703                | 282045                | 295004                |             |
| 228938   | 236112                | 244387                | 254077                |             |
| 200293   | 205620                | 212406                | 220194                |             |
| 173347   | 179917                | 185006                | 191408                |             |
| 147375   | 155729                | 161894                | 166738                |             |
| 575570   | 616336                | 659136                | 701803                |             |
| <b>155851611</b>   | <b>158104049</b>      | <b>160293243</b>      | <b>162417847</b>      |             |
|  | <b>2016</b>           | <b>2017</b>           | <b>2018</b>           | <b>2019</b> |
| Nº estimado de pacientes adultos com epilepsia (todos os tipos) - Noronha 2007   | 670162                | 679847                | 689261                | 698397      |
| Nº estimado de pacientes adultos com epilepsia focal (50%)                       | 335081                | 339924                | 344630                | 349198      |
| Nº estimado de pacientes com epilepsia focal não controlada (30%)                | 100524                | 101977                | 103389                | 104760      |
| Nº estimado de pacientes que mantêm tratamento com lacosamida (- 24,3% abandono) | 76097                 | 77197                 | 78266                 | 79303       |
| % incorporação da  |                       | Custo total com       | laocamida 100mg/op    |             |