

Análisis de impacto presupuestal de oxcarbazepina, lacosamida, vigabatrina, topiramato y levetiracetam para el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria

Grupo desarrollador

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Autores

Mabel Moreno Viscaya

Sandra Manrique

Fuentes de Financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Declaración de conflictos de intereses

Se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de análisis de impacto presupuestal de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia se puede definir como la manifestación de descargas excesivas anormales, paroxísticas y generalmente recurrentes de un grupo de neuronas, y dichas descargas tienden a propagarse dentro del sistema nervioso central. Se considera que una persona tiene epilepsia cuando presenta dos o más crisis convulsivas que se vuelven recurrentes y que no son asociadas a ninguna alteración médica, como ocurre en casos de crisis febriles o problemas metabólicos (1).

La epilepsia se clasifica de diferentes formas dependiendo del cuadro clínico y de la etiología de la enfermedad. Una clasificación está relacionada con la localización de una lesión en el cerebro que origina crisis de tipo parcial y, por otro lado, epilepsias no relacionadas con lesiones localizadas y que dan lugar a crisis generalizadas. Dentro de los tipos de epilepsia mencionados, se pueden subclasificar en sintomática (con evidencia de lesión cerebral), criptogénica (sin evidencia de lesión cerebral, pero donde se presume lesión por la sintomatología) e idiopática (en la cual la etiología se supone genética) (2). Alrededor del 60-80 % de los pacientes epilépticos responde a la administración de fármacos antiepilépticos; sin embargo, el restante 20-40 % presenta epilepsia farmacorresistente, intratable, grave o de difícil control (3).

Se considera que hay refractariedad al tratamiento, o que la epilepsia es farmacorresistente, cuando ha sido correctamente diagnosticada y se presenta persistencia de las crisis a pesar del tratamiento con dos antiepilépticos de elección, apropiados para el tipo de epilepsia diagnosticada por un término de 2 años (4-6). Si un antiepiléptico ha fallado debido a eventos adversos o no control de las crisis, se debe iniciar un segundo fármaco (que puede ser una alternativa de primera línea o un fármaco de segunda línea) administrado hasta una dosis tolerada máxima y adecuada. El manejo del paciente refractario en general se hace con politerapia empleando combinaciones de al menos 2 medicamentos antiepilépticos (7-9).

Este estudio tiene como objetivo estimar el impacto presupuestal que tendría la incorporación de la oxcarbazepina, lacosamida, vigabatrina, topiramato y levetiracetam al Plan Obligatorio de Salud (POS) para el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria.

TRATAMIENTO ACTUAL

Actualmente, y para la indicación para la cual se realiza este AIP, dentro de la cobertura del Plan Obligatorio de Salud (POS), se encuentra la Lamotrigina. A continuación se describen sus características (10,11).

Mecanismo de acción: bloquea canales de sodio voltaje dependientes. Bloquea las neuronas hiperexcitadas e inhibe liberación patológica del glutamato.

Indicaciones terapéuticas: tratamiento de epilepsia en adultos; tratamiento complementario o en monoterapia y en niños entre 2 y 12 años en tratamiento complementario, de crisis parciales y crisis generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut; monoterapia de crisis de ausencia típica; en adultos puede utilizarse como fármaco de inicio en el síndrome de Lennox-Gastaut.

Presentación: tabletas de 5, 25, 50, 100 y 200 mg.

TECNOLOGÍA EVALUADA

La oxcarbazepina, lacosamida, vigabatrina, topiramato y levetiracetam son medicamentos anticonvulsivantes. Todos a excepción de la oxcarbazepina son del grupo de “otros antiepilépticos”. La oxcarbazepina pertenece al grupo de los derivados de la carboxamida. Estos medicamentos se emplean en terapia combinada. Las tecnologías cuentan con el registro sanitario para la indicación. En la tabla 1 se describen las características de los medicamentos a evaluar.

Tabla 1. Descripción de Antiepilépticos.

Medicamento	Mecanismo de acción	Indicación terapéutica	Presentación	Numero registros INVIMA
Topiramato	Bloquea los canales de sodio estado-dependientes en las neuronas y potencia la actividad del GABA	Tratamiento concomitante en adultos y niños (≥ 2 años) con crisis epilépticas de inicio parcial, crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut y crisis tónico-clónicas generalizadas, no controlados con otros fármacos antiepilépticos de primera línea	Tabletas de 15,25, 50 y 100 mg	31 registros sanitarios (septiembre 2013)
Levetiracetam	Reduce la liberación de Ca^{2+} intraneuronal y se une a la proteína 2A de las vesículas sinápticas, involucrada en la exocitosis de neurotransmisores	Monoterapia: crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en mayores de 16 años □ Terapia concomitante: crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños > de 1 mes con epilepsia; en adultos y niños mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con epilepsia generalizada idiopática	Tabletas de 250,500,750 y 1000 mg	Levetiracetam cuenta con 36 registros sanitarios
Lacosamida	Aumenta la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje, produciendo estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables.	Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización ^{ria} en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años.	Tabletas de 50.100.150 y 200 mg	Lacosamida cuenta con 6 registros sanitarios (septiembre 2013)
Oxcarbazepina	Estabiliza las membranas neuronales	Crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria con crisis tonicoclónicas, en	Tabletas de 150,300 y 600mg;	Oxcarbazepina cuenta con 20 registros

	hiperexcitadas bloqueando canales de sodio voltaje dependientes.	monoterapia o combinado, en adultos. y niños ≥ 6 años	Suspensión 6%	sanitarios (septiembre 2013)
Vigabatrina	Aumenta los niveles cerebrales de GABA.	Epilepsia parcial resistente, con o sin generalización secundaria (combinado con otros antiepilépticos). Espasmos infantiles (en monoterapia).	Tabletas de 500 mg	2 registros sanitarios

Fuente Construcción propia. (10,11)

INSUMOS Y MÉTODOS

A continuación se presentan los hallazgos y estimaciones sobre los parámetros del modelo (población, tratamiento y costos), también se presentan los métodos utilizados para llegar a los datos propuestos:

- *Método de consulta de la información*

Se realizó la revisión de las Guías de Práctica Clínica para epilepsia. Con respecto a la población colombiana, aún no existe una guía al respecto. Por lo tanto, se revisaron otras guías de práctica clínica para epilepsia. De igual manera, se realizó una revisión de la literatura especializada obteniéndose los siguientes resultados.

Tabla 2. Resultados de la revisión de la literatura.

TITULO	REFERENCIA	INFORMACION
Prevalencia de las enfermedades neurológicas en el Valle del Cauca. Estudio Neuroepidemiológico Nacional (EPINEURO)(12)	Yuri Takeuchi, , Juan Guillermo Guevara, M.D. Colombia Medica 1999; 30: 74-81	Prevalencia de la Epilepsia en la región suroccidental de Colombia: 3.9/1.000
Prevalence of epilepsy in Bogotá, Colombia(13)	JG Gómez, E Arciniegas, et al Torres J. Neurology 1978; 28: 90-94.	En Bogotá prevalencia de 19,5/ 1.000, Tasa en las mujeres: : 22,9/1.000 y 15,5/1.000, en hombres

Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano(14)	Gustavo Pradilla , Boris E. Vesga ,Fidias E. León-Sarmiento Revista Panamericana de Salud Pública 14(2), 2003	En Colombia : número de casos por 1000 habitantes: En hombres:31; mujeres: 61/1000 habitantes- Prevalencia general:10.3/1000 habitantes
Epilepsy in Colombia: Epidemiologic Profile and Classification of Epileptic Seizures and Síndromes (15)	Alberto Vélez; Jorge Eslava-Cobos. Epilepsia, 47(1):193–201, 2006	En Colombia la Prevalencia para todo el territorio nacional 11.3/1000 habitantes.
Caracterización de pacientes adultos mayores con epilepsia en dos hospitales de Bogotá (16)	Alberto Vélez, Ángela Gutiérrez-et al. Revista Ciencias de la Salud. 9 (3): 259-269 / 259	Prevalencia en adultos mayores de 65 años: 1.2%
Guía Clínica EPILEPSIA EN EL ADULTO .Santiago Chile. MINISTERIO DE SALUD. 2009(6)		En Chile los datos de prevalencia varia de 10.8 a 17 por mil habitantes y la incidencia de 114 por 100.000 habitantes por año
Guía para asistencia y tratamiento de las personas con epilepsia para el personal de la salud. Guías clínicas de intervención en el primer nivel de atención(17)	Ministerio de Salud de Uruguay	La prevalencia de epilepsia en Uruguay es alrededor del 1%, existen aproximadamente 30000 personas con Epilepsia en Uruguay
Guía Ápice de Epilepsia, algunos la padecen, entre todos la tratamos. Sevilla España .Asociación andaluza de Epilepsia. 2011(18)		La incidencia de la epilepsia en España se estima en 50 casos nuevos por 100000

Definición de la población: la población total a partir de la cual se estimará la potencial demanda del servicio proviene de los registros de la base de datos única de afiliados (BDUA).

POBLACIÓN CON LA CONDICIÓN DE SALUD

Población general: pacientes adultos y niños con epilepsia refractaria.

Al respecto fue consultado el Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) – en su componente de información del registro individual de prestaciones de servicios de salud

(RIPS) – para conocer el número de personas atendidas por epilepsia tanto focal como generalizada durante el año 2012. Inicialmente, se realizó la consulta general de personas atendidas según clasificación internacional de enfermedades - décima versión (CIE-10), y consecutivamente, se filtró la información con respecto a códigos CIE-10 relacionados con Epilepsia, obteniéndose el siguiente listado de atenciones para el año 2012.

Tabla 3. Casos de epilepsia atendidos en 2012.

Cie-10(epilepsia)	Atenciones
G400 - epilepsia y síndromes epilépticos idiopáticos relacionados con localizaciones (focales) (parciales) y con ataques de inicio localizado	681
G401 - epilepsia y síndromes epilépticos sintomáticos relacionados con localizaciones (focales) (parciales) y con ataques parciales simples	515
G402 - epilepsia y síndromes epilépticos sintomáticos relacionados con localizaciones (focales) (parciales) y con ataques parciales complejos	514
G403 - epilepsia y síndromes epilépticos idiopáticos generalizados	960
G404 - otras epilepsias y síndromes epilépticos generalizados	729
Total atenciones	3399

De manera que el número de casos reportados en SISPRO para epilepsia durante el año 2012 fue de 3399; solamente se tuvieron en cuenta los diagnósticos específicos de epilepsia focal o generalizada y se excluyeron diagnósticos relacionados con síndromes epilépticos o diagnósticos no específicos.

Dado que existen datos de estudios epidemiológicos para la población colombiana, se tomará como estimador de prevalencia el dato del estudio neuroepidemiológico de Vélez et al (2006), debido a que es el más reciente y refiere una prevalencia para todo el territorio nacional de 11.3/1000 habitantes. No se consideran los datos de SISPRO, ya que se presenta subregistro en la información.

Refinamiento de población: pacientes con epilepsia refractaria , es decir aquella en la cual se ha producido el fracaso a dos ensayos de antiepilépticos, en monoterapia o en combinación, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis, es decir, que no presenta crisis epilépticas durante un periodo de, como mínimo, 12 meses.

En ese sentido, alrededor del 60-80 % de los pacientes epilépticos responde a la administración de fármacos antiepilépticos; sin embargo, el restante 20-40 % presenta epilepsia

farmacorresistente, intratable, grave o de difícil control; algunos estudios plantean un 26% de pacientes que no presentan respuesta a la terapia (19). Para este análisis se empleará una tasa del 30 %, que representa la prevalencia de pacientes con epilepsia refractaria. En la tabla 4 se muestra población objetivo de este análisis de impacto presupuestal.

Tabla 4. Población Objetivo.

Población total BDUA a diciembre de 2012	42.884.476
Prevalencia Epilepsia	11.3/1000
Población con Epilepsia	484.705
% Población refractaria	30%
Población objetivo	145.417

TRATAMIENTOS

A continuación se describen los medicamentos suministrados para el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria. Estos medicamentos generalmente se suministran en 2 tomas al día. En la tabla 5 se presentan las dosis promedio-día para cada tecnología. La dosis media presentada aquí corresponde a la media de los tratamientos tanto para adultos como para niños (a excepción de lacosamida, que solo es suministrada en adultos).

Comparador

Lamotrigina

Tecnologías a evaluar

Levetiracetam

Lacosamida

Oxcarbazepina

Vigabatrina

Topiramato

Tabla 5. Dosis promedio Tratamiento.

Medicamento	Dosis media(mg/Día)	Dosis anual (mg)
Lamotrigina	330	120.450
Lacosamida	300	109.500
Levetiracetam	1647.5	601.155
Oxcarbazepina	1265	461.725
Topiramato	359.25	131.035
Vigabatrina	3181	1.161.065

- *Horizonte temporal*

El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente, se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1.

- *Perspectiva*

La perspectiva de este AIP corresponde al tercero pagador, que en este caso es el sistema General de Seguridad Social en Salud.

- *Costos y métodos de costeo*

La estimación de costos se realizó de la siguiente forma:

- Búsqueda de los medicamentos en las circulares de tope de precios de medicamentos expedidas por el Ministerio de Salud, comenzando la búsqueda desde la circular más reciente y determinando el precio de acuerdo a la presentación del medicamento.
- Búsqueda de los precios de medicamentos en el SIMED durante el año 2012 estableciendo los siguientes filtros: tipo de precio- venta, tipo de entidad – LAB y canal – institucional. En caso de no encontrarse resultados para LAB se consideró mayoristas (MAY) y si no se encontraba en el canal institucional se consideró comercial (COM)

El precio base se estableció como el promedio ponderado de los precios promedio del SISMED para el medicamento establecido según la cantidad vendida. Los precios máximos y mínimos (análisis de sensibilidad) se determinan como el promedio ponderado según la cantidad vendida de los precios máximos y mínimos reportados en el SISMED respectivamente.

En caso que el valor promedio reportado por SISMED sea superior al valor de la circular, se utilizará el valor de la circular para el caso base y el valor máximo. En la tabla 6 se presentan los valores ponderados mínimo, promedio y máximo por mg, obtenidos de SISMED.

Tabla 6. Valores –SISMED.

Principio activo	Valor mínimo mg ponderado	Valor promedio mg ponderado	Valor máximo mg ponderado
Oxcarbazepina	\$ 1,62	\$ 1,76	\$ 1,78
Levetiracetam	\$ 3,32	\$ 3,88	\$ 5,97
Lamotrigina*	\$ 4,17	\$ 5,54	\$ 13,65
Vigabatrina	\$ 2,36	\$ 2,36	\$ 2,36
Topiramato	\$ 30,84	\$ 32,79	\$ 55,63
Lacosamida	\$ 56,46	\$ 56,46	\$ 56,46

En la tabla 7, se presentan los valores de tratamiento anual para cada uno de los antiepilépticos.

Tabla 7. Valores tratamiento anual.

Medicamento	Costo mínimo tratamiento año	Costo promedio tratamiento año	Costo máximo tratamiento año
Levetiracetam	\$ 1.993.835	\$ 2.333.402	\$ 3.586.755
Oxcarbazepina	\$ 746.851	\$ 813.506	\$ 821.876

Topiramato	\$ 4.041.069	\$ 4.296.984	\$ 7.289.477*
Lacosamida	\$ 6.182.305	\$ 6.182.305	\$ 6.182.305
Vigabatrina	\$ 2.744.098,72	\$ 2.744.099,723**	\$ 2.744.099,723**
Lamotrigina	\$ 502.517	\$ 667.140	\$ 1.473.705

*Cálculos a partir de circular 04 -2012

**Cálculos a partir de circular 04 - 2013

- *Modelo*

Siguiendo el Manual para la Elaboración de Análisis de Impacto Presupuestal, es necesario plantear escenarios por adopción o por análisis de mercado. Esta sección del documento va a definir los posibles escenarios de adopción de las tecnologías en la población colombiana. En la tabla 8 se muestran los datos del modelo.

Tabla 8. Datos del modelo.

Información	Parámetro
Población total	42.884.476
Tasa de Prevalencia	11.3/1000 habitantes
Población con Epilepsia	484.705
Proporción de pacientes con Epilepsia refractaria	30%
Población con epilepsia focal refractaria	145.417
Población objetivo	145.417
Escenario 1 Distribución de mercado	Aumento progresivo de participación en el mercado de las tecnologías nuevas a evaluar
Escenario 2 adopción de la tecnologías	Distribución homogénea de las nuevas tecnologías en el 10 %, 12 y 14% para cada uno de los años

En el escenario 1 se asume que el mercado de todos los antiepilépticos no incluidos en el plan de beneficios aumenta linealmente con el tiempo (20), y por lo tanto hay una ligera disminución

de la participación en el mercado de Lamotrigina. Cabe señalar que el escenario 1 para el año 1 es una aproximación de la actual participación de todas las tecnologías tanto POS como No Pos.

En el escenario 2, se plantea una distribución homogénea de las posibles tecnologías a incluir y por ende una disminución en la adopción de la tecnología cubierta por el POS. Se plantea una adopción homogénea en el mercado del 14%. En la tabla 9 se describen los posibles escenarios.

Tabla 9. Escenarios análisis de impacto presupuestal.

Tecnología	ESCENARIO 1			ESCENARIO 2		
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 1	Año 2	Año 3
Lamotrigina	32,3	18,0	9,0	55,5	40,0	30,0
Oxcarbazepina	32,8	24,0	26,0	24,5	12,0	14,0
Lacosamida	5,0	7,0	9,0	5,0	12,0	14,0
Vigabatrina	5,9	4,0	5,0	5,0	12,0	14,0
Topiramato	12,0	23,0	25,0	5,0	12,0	14,0
Levetiracetam	12,0	24,0	26,0	5,0	12,0	14,0

RESULTADOS

Los resultados de este análisis de impacto presupuestal, en el caso base (costo promedio) y escenarios planteados, se presentan en la tabla 10. Para la financiación de la tecnología evaluada en este documento, el gobierno nacional incurriría en un esfuerzo estimado de 142 mil a 83 mil millones de acuerdo con los supuestos de cada escenario.

Tabla 10. Resultados análisis de impacto presupuestal

Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1	Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 67,7%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 44,5%
\$ 142.385.152.056,26	\$ 83.990.270.593,58

REFERENCIAS

1. J. M. Izquierdo, Rojo JBA. Fisiopatología de la excitabilidad neuronal. In: Oviedo Ud, editor. Lecciones de Neurocirugía. p. 489
2. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Informe de Efectividad y seguridad de oxcarbazepina, lacosamida, Vigabatrina, Topiramato y Levetiracetam en pacientes con epilepsia refractaria. Bogotá D.C. 2013. Recuperado de: <http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Transparencia%20en%20la%20Actualizacin%20del%20POS/Antiepilepticos.pdf>
3. Diaz S, Argumosa A, Horga JF, Vera M, Dukes E, Rejas J. [Analysis of the cost-effectiveness of treatment for refractory partial epilepsy: a simulation model for pregabalin and levetiracetam]. Revista de Neurología. 2007; 45(8):460-7.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults : a national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2003.
5. Consalvo, D.Saidon, P. Guías para el tratamiento farmacológico de la epilepsia en adultos. Bs Aires.Argentina: Revista Neurológica Argentina; 2005. Recuperado de: <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/proepi/files/2013/02/GuiaFarmacoAdultos.pdf>.
6. Ministerio de Salud. Guía Clínica EPILEPSIA EN EL ADULTO. Santiago Chile. 2009. Recuperado de <http://www.minsal.cl/portal/url/item/95542bbbc250eeb8e04001011f01678c.pdf>
7. Ministerio de Salud GUIA EPILEPSIA EN EL NIÑO. Santiago Chile. 2008. Recuperado de from: <http://www.minsal.cl/portal/url/item/7220fdc4342444a9e04001011f0113b9.pdf>.
8. NICE. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and Children in primary and secondary care. 2012.
9. Sociedad Española de Neurología. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología . Guía oficial de práctica clínica en epilepsia MADRID, 2012. Recuperado de <http://www.epilepsiasen.net/system/files/GUIA%20OFICIAL%20SEN%20EPILEPSIA.pdf>.
10. Sanz J. Vademécum Internacional: medicamentos, productos y artículos de parafarmacia, métodos de diagnóstico. ed. Madrid: MEDICOM; 2008.
11. INVIMA. Búsqueda registro sanitario. INVIMA; 2013; Recuperado de http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
12. Akeuchi, Y. Guevara J. Prevalencia de las enfermedades neurológicas en el Valle del Cauca. Estudio Neuroepidemiológico Nacional (EPINEURO Colombia Medica; 1999 30: 74-81
13. Gómez, JG. Arciniegas E, et al. Prevalence of epilepsy in Bogotá, Colombia J. Neurology 1978; 28: 90-94
14. Pradilla, G. Vesga, Boris E. et al. Estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) colombiano Revista Panamericana de Salud Pública 14(2), 2003

15. Vélez, A; Eslava, J. Epilepsy in Colombia: Epidemiologic Profile and Classification of Epileptic Seizures and Síndromes Epilepsia, 47(1):193–201, 2006 .
16. Vélez A, Gutiérrez Á,-et al. Caracterización de pacientes adultos mayores con epilepsia en dos hospitales de Bogotá Revista Ciencias de la Salud. 9 (3): 259-269; 2011
17. Guía para asistencia y tratamiento de las personas con epilepsia para el personal de la salud. Guías clínicas de intervención en el primer nivel de atención. Ministerio de salud Uruguay
18. Guía Ápice de Epilepsia, algunos la padecen, entre todos la tratamos. Sevilla España Asociación andaluza de Epilepsia. 2011
19. Berg, A. Identification of Pharmacoresistant Epilepsy. Neurology Clinician. 2009 Noviembre; 27(4): 1003–1013
20. Simoens, S. Budget impact analysis of adjunctive therapy with lacosamide for partial-onset epileptic seizures in Belgium. Journal Medical Economic. 2011; 14(3):299-304.