

## TECNOLOGÍA EN SALUD DE INTERÉS

### Oxcarbazepina, lacosamida, vigabatrina, topiramato y levetiracetam

#### 1. RESUMEN

**Título del reporte:** Efectividad y seguridad de oxcarbazepina, lacosamida, vigabatrina, topiramato y levetiracetam en pacientes con epilepsia refractaria.

**Información general de la tecnología:** 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. La tecnología cuenta con el registro sanitario para la indicación.

**Autores:** Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

**Declaración de conflictos de intereses:** el grupo desarrollador de la ETES declaró 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 de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

**Pregunta en formato PICO:** En pacientes con epilepsia refractaria, ¿cuál es la efectividad y seguridad de la terapia adjunta de segunda línea con Oxcarbazepina, Lacosamida, Levetiracetam, Vigabatrin y Topiramato comparado con Lamotrigina?

|              |   |
|--------------|---|
| Población    | Pacientes epilepsia refractaria   |
| Intervención | Oxcarbazepina, lacosamida, vigabatrina, topiramato y levetiracetam en terapia combinada de segunda línea  |
| Comparación  | Lamotrigina en terapia combinada de segunda línea   |
| Resultados   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Control de las crisis, medidas como disminución del número de crisis al mes.</li> <li>Número de hospitalizaciones.</li> <li>Disminución de la severidad. (reinserción escolar y reinserción laboral)</li> <li>Medición de eventos adversos especialmente los relacionados con efectos cognitivos y efectos psiquiátricos.</li> <li>Abandono del tratamiento por efectos adversos.</li> </ul> |

## Conclusiones:

### ▪ Efectividad:

#### ○ Epilepsia Focal refractaria:

A través de comparaciones directas el topiramato fue superior a la lamotrigina en el desenlace de tasa de respondedores 50% o más en reducción en frecuencia de crisis. No se encontraron diferencias significativas en la comparación directa de lamotrigina versus leviteracetam.

#### ○ Epilepsia Generalizada

LTG y Leviteracetam fueron superiores comparadas con placebo en el desenlace de tasa de respondedores 50% o más en reducción en frecuencia de crisis.

### ▪ Seguridad:

#### ○ Epilepsia Focal refractaria:

Para el desenlace abandono de terapia en comparaciones directas no hay diferencias entre LTG versus topiramato y LTG versus leviteracetam. Para este mismo desenlace a través de comparaciones indirectas de OZC, LAC, TOP y LEV versus todos los otros anticonvulsivantes, se evidencian diferencias estadísticamente significativas a favor de LEV versus los otros anticonvulsivantes, y OZC y TOP a favor de los otros anticonvulsivantes.

#### ○ Epilepsia Generalizada :

No es posible concluir que haya o no diferencias en seguridad entre los medicamentos bajo comparación.

### ▪ Costo-efectividad: actualmente se está desarrollando un estudio de costo-efectividad de antiepilépticos en el tratamiento de la epilepsia refractaria focal para Colombia a cargo del IETS.

Nota: esta ficha resumen no presenta las referencias bibliográficas, estas se encuentran en el informe técnico final.

## 2. EVIDENCIA DE EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y COSTO-EFECTIVIDAD

**Población afectada en Colombia:** la epilepsia es una enfermedad muy frecuente, se estima que en el mundo afecta a 50 millones y en América a 5 millones (1). En Colombia la prevalencia es de 11,3 a 23 por 1.000 habitantes, con una mayor prevalencia en la región oriental del país (2). El 34% de los casos se clasifican como epilepsia generalizada y el 64% se clasifican como epilepsia de origen parcial, la edad de inicio es principalmente en la infancia (2).

**Definición y gravedad de la enfermedad:** 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 unas 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 que se presume lesión por la sintomatología) e idiopática (en la cual la etiología se supone genética) (3).

**Carga de la enfermedad:** la epilepsia ocupa la posición 29 en la carga de enfermedad para Colombia y genera una pérdida de 1,975 Años de Vida Ajustados por discapacidad -AVISA- por cada 1.000 mujeres de 5 a 14 años; 2,534 en las mujeres de 15 a 29 años y 2,468 en las mujeres de 30 a 44 años. En total en la población femenina de todos los grupos de edad se pierden 2,003 AVISA. Por cada 1.000 hombres en edades entre los 5 a 14 años y los 15 a 29 años se pierden 2,054 y 2,863 AVISA respectivamente, así mismo en los hombres entre los 30 y 44 años se pierden 2,605 AVISA a causa de la epilepsia.

### Resumen de la evidencia

#### Efectividad:

Epilepsia focal: Los resultados de Costa y col demuestran la efectividad comparativa directa de LTG versus topiramato a favor de topiramato (OR: 0.51 IC 95% 0.29 – 0.91) en el desenlace de tasa de respondedores 50% o más en reducción en frecuencia de crisis. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en comparación directa entre LTG versus leviteracetam para el mismo desenlace. En comparaciones indirectas y mixtas los resultados se mantuvieron.

En el caso de las intervenciones que no contaron con comparaciones cabeza – cabeza, se utilizaron los reportes del meta-análisis de comparaciones indirectas del estudio de Costa y col. Se obtuvieron estimaciones de meta-análisis indirectos para Oxcarbazepina versus todos los anticonvulsivantes, LCS versus todos los anticonvulsivantes y LTG versus todos los anticonvulsivantes para el desenlace de tasa de respondedores 50% o más en reducción en frecuencia de crisis. La única comparación que mostró diferencias significativamente estadísticas fue la de lacosamida versus todos los anticonvulsivantes (OR 0.66 IC 95% 0.48-0.92) a favor de todos los anticonvulsivantes. Las otras comparaciones no demostraron diferencias oxcarbazepina versus todos los anticonvulsivantes (OR 1.11 IC 95% 0.59-2.06) y lamotrigina versus todos los anticonvulsivantes (OR 0.75 IC 95%

0.52-1.09). No se reportaron estimaciones de la comparación de LTG con los otros anticonvulsivantes como resultado de los meta-análisis indirectas .

Para otros desenlaces no se encontró evidencia directa ni indirecta.

Epilepsia generalizada: Se identificó un reporte de revisión sistemática en el cual se incluyeron estudios que compararon LTG versus placebo y LEV versus placebo (Maguire 2012). La efectividad de la terapia combinada de segunda línea para el manejo de la epilepsia generalizada se encuentra descrita para lamotrigina y levetiracetam. Con el uso de lamotrigina se presentó una respuesta de 64% en la reducción de por lo menos un 50% en el número de crisis, comparado con un 39% en el grupo placebo ( $P < 0.05$ ). Para el caso de lamotrigina de liberación extendida un 75% de los pacientes presentaron disminución en las crisis comparado con un 32% de los pacientes con placebo ( $P < 0.0001$ ).

La efectividad de levetiracetam para generar respuesta mayor al 50% en el número de crisis en pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas fue de 72% comparado con 45% en el grupo placebo ( $P < 0.001$ ). La proporción de pacientes libres de crisis fue de 13% comparado con 0% en el grupo placebo ( $P = 0.006$ ).

Para otros desenlaces no se encontró evidencia directa ni indirecta

### Seguridad:

Epilepsia focal: Para el desenlace de abandono de terapia, el estudio de Costa y col reportó bajo comparaciones directas de lamotrigina versus topiramato y lamotrigina versus leviteracetam, en las cuales no hay diferencias estadísticamente significativas, (OR 0.63 IC 95% 0.35 – 1.15 y OR 0.91 IC 95% 0.55 – 1.52 respectivamente).

Las comparaciones indirectas del estudio de Costa y col, reportaron el OR de abandono de terapia comparando anticonvulsivantes contra todos los demás encontrándose:

| Comparación Indirecta                | OR IC 95%          |
|--------------------------------------|--------------------|
| Oxacepina versus todos los demás     | 1.60 (1.12 – 2.29) |
| Lacosamida versus todos los demás    | 1.24 (0.85 – 1.81) |
| Topiramato versus todos los demás    | 1.68 (1.07 – 2.63) |
| Levetiracetam versus todos los demás | 0.62 (0.43 -0.83)  |

Epilepsia generalizada: La frecuencia de eventos adversos en el caso de lamotrigina fue de: Rash: 27% con lamotrigina versus 0% con placebo; mareo: 5% con lamotrigina versus 2% con placebo; náusea: 5% con lamotrigina versus 3% con placebo; somnolencia: 5% con lamotrigina versus 2% con placebo. El estudio no reporta la evaluación de la significancia, por lo anterior no es posible concluir si hay diferencias en eventos adversos.

Para el caso de leviteracetam se reportó una frecuencia de eventos adversos relacionados con medicamentos de 39% con leviteracetam versus 30% con placebo. El estudio no reporta evaluación de la significancia estadística, por lo anterior no es posible concluir si hay diferencias en eventos adversos.

Costo-efectividad: actualmente se está desarrollando un estudio de costo-efectividad de antiepilépticos en el tratamiento de la epilepsia refractaria focal para Colombia a cargo del IETS