

Informe Levetiracetam Comprimidos en Monoterapia para Epilepsia

Comité Provincial de Medicamentos- Comité Provincial de Biotecnologías
Autores: Dr. Santiago Hasdeu - Lic. Laura Lamfre

A. IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO

Denominación común internacional (DCI)
LEVETIRACETAM

B. PROBLEMA DE SALUD PARA EL QUE SE LO SOLICITA. (Prevalencia- incidencia del problema de salud en su país).

La epilepsia es una enfermedad neurológica que afecta a ambos sexos, puede presentarse en cualquier momento de la vida, teniendo dos picos de prevalencia, en los primeros 20 años y a partir de los 60 años. Se define como una descarga hipersincrónica de un grupo de neuronas a nivel de la corteza cerebral, y se expresa a través de cambios súbitos de conducta, cuyas manifestaciones clínicas va a depender del sitio de origen de la epilepsia y de la forma de propagación que adopte la descarga.

Es una de las enfermedades con mayor impacto en la vida cotidiana debido a la elevada repercusión social y psicológica, lo que hace que la persona con epilepsia sea altamente vulnerable a sufrir discriminación en todos los ámbitos.

Debido a que existen diversos tipos de crisis, el curso pronóstico será variable de acuerdo a las características particulares de cada paciente. Según Centurión et al (2008), la enfermedad es controlable en cerca del 70% de los casos con drogas antiepilépticas (DAEs). El 30% de los enfermos no responden a los diferentes medicamentos anticomiciales, comportándose como refractarios a la medicación. En estos casos, la cirugía es una alternativa.

De acuerdo a la OMS, la proporción estimada de la población general con epilepsia activa (es decir, ataques continuos o necesidad de tratamiento) en algún momento oscila entre 4 y 10 por 1000. Sin embargo, algunos estudios realizados en países en desarrollo indican que esa proporción es de 6 a 10 por 1000. En el mundo ha aproximadamente 50 millones de pacientes con epilepsia.

Se estima que la incidencia de epilepsia es de 23-54 casos por 100.000 habitantes por año, y en menores es eventualmente más alta con un rango de 25-840 casos por cada 100.000 niños.

En Argentina hay 2 estudios realizados en 2 ciudades con diferentes metodologías: uno representativo de los niños de 6-14 años (CABA con 97% de escolarización primaria) y otro poblacional realizado en la ciudad de Junín, Provincia de Buenos Aires. En este último, la prevalencia de epilepsia activa (última crisis en un lapso no mayor a 5 años de realizada la encuesta) fue de 3,8 por 1000 habitantes y la de epilepsia total de 6,2 por mil habitantes. La razón estandarizada de morbilidad de epilepsias (REM) fue de 2,45, dos veces y media más que la de la

población general. El estudio de población escolar primaria común revela una prevalencia de 3,2 cada mil habitantes y una prevalencia activa de 2,6 por cada mil habitantes.

En nuestro país hay aproximadamente 180.000 enfermos con diagnóstico de epilepsia. La mortalidad es de 1 a 8 casos por 100.000 habitantes por año y está relacionada fundamentalmente con el factor causal, tumores y patología vascular. Las defunciones por esta causa se registraron en todos los grupos etarios, siendo más frecuentes en los adultos jóvenes.

De acuerdo a guías internacionales (Nice 2012; ILAE) para el tratamiento farmacológico de la epilepsia se recomienda la monoterapia. En caso de fracaso de esta, incluso luego de llegar a la dosis máxima tolerada, se inicia una nueva droga retirando paulatinamente la primera. Recién ante reiterados fracasos se considera recomendable combinar más de una droga (“add-on”). El presente informe analiza el rol del levetiracetam en monoterapia para el tratamiento de epilepsia.

C- OTROS DATOS

1. Nombre/s comercial/es: Callexe, Kepra, Lavaxon, Levecom, Levron, Molival, Vecetam.
2. En caso de sales o prodrogas especificar:.....
3. Laboratorio/s: Casasco, Glaxosmithkline, HLB Pharma, Baliarda, Astrazeneca, Temis Lostalo, Richmond.
4. Grupo terapéutico: Antiepiléptico (Código ATC N03A)

D. CARACTERISTICAS FARMACODINAMICAS. INDICACIONES CLINICAS APROBADAS.

Mecanismo de acción: El mecanismo de acción de levetiracetam no es todavía totalmente conocido. Estudios in vitro, han demostrado la unión de levetiracetam con alta afinidad a la proteína 2A de la vesícula presináptica (SV2A), proteína que parece estar involucrada en la fusión de las vesículas y la exocitosis de neurotransmisores. Otros mecanismos son la inhibición de la modulación negativa del GABA asociada a Zn²⁺, las corrientes de Ca²⁺ de tipo N dependientes de voltaje y la liberación de GABA.

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas

1. EMEA: 29/09/2000
2. FDA: 30/11/1999
3. Ministerio de salud del país: MSP Argentina (ANMAT) Aprobado
4. MSP Paraguay: no aprobado
5. Otras agencias reguladoras: AEM Y PS: 12/01/2001

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se definieron las siguientes preguntas PICO, con el fin de desarrollar la búsqueda bibliográfica que nos permita evaluar la eficacia y seguridad de la droga que se pretende incorporar:

¿En pacientes con epilepsia el levetiracetam en monoterapia es más efectivo que la monoterapia con ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital o fenitoína?

¿En pacientes con epilepsia el levetiracetam en monoterapia es más seguro que la monoterapia con ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital o fenitoína?

¿En niños con epilepsia el levetiracetam en monoterapia es menos costoso que la monoterapia con ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital o fenitoína?

De esta forma se realizó la búsqueda bibliográfica por dos investigadores en forma independiente a través de las bases de datos Cochrane, Medline y google académico. Como motores de búsqueda se utilizaron las siguientes en forma aislada o combinada: “levetiracetam”, “levetiracetam monotherapy”, “levetiracetam children”, “levetiracetam epilepsy”, “levetiracetam lamotrigine”, “levetiracetam carbamazepine”, “levetiracetam phenobarbital”, “levetiracetam valproic acid”.

Los criterios de inclusión utilizados fueron: artículos que contengan las palabras claves seleccionadas, que estén redactados en inglés, portugués o español y a los que se pudiera acceder al texto completo.

Se limitó la búsqueda a revisiones sistemáticas, meta análisis, ensayos clínicos randomizados, guías de práctica clínica basada en la evidencia y evaluaciones de tecnologías sanitarias.

Los criterios de exclusión utilizados fueron: publicaciones referidas al uso del Levetiracetam para otras indicaciones que no sean el tratamiento de epilepsia, publicaciones que no evaluaran como medidas de resultado los aspectos clínicos, publicaciones que sólo evaluaran el uso de Levetiracetam como terapia adjunta.

E. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD

Cada uno de los modelos de tablas presentes será completado con información sobre:

- EFICACIA
- SEGURIDAD
- CONVENIENCIA
- COSTO DEL TRATAMIENTO

ANALISIS RELACION BENEFICIO/RIESGO/ COSTO

COMPLETAR LAS TABLAS I, II, III y IV QUE CONSTITUYEN EL ANEXO Y LUEGO INCORPORAR ESA INFORMACION EN LOS ITEMS QUE SIGUEN

F. RESUMEN DE EFICACIA PARA VARIABLES SUBROGADAS Y/O PARA VARIABLES CLINICAS RELEVANTES (deberá consignar, en forma resumida, los resultados relevantes de cada estudio evaluado, incluyendo RR; RAR; RRR; OR; NNT; IC y p según corresponda)

A través de la búsqueda bibliográfica se encontró una revisión sistemática (Connock et al, 2006) que evalúa la efectividad de las nuevas drogas antiepilépticas en niños con epilepsia. Dicha revisión refiere que la calidad de los ensayos clínicos randomizados y controlados que fueron analizados es generalmente pobre. Para los subtipos de epilepsia considerada en los ensayos

clínicos identificados por esta revisión (epilepsia parcial con o sin generalización secundaria, síndrome Lennox-Gastaut, espasmos infantiles, ausencias y epilepsias benignas con espigas centrotemporales), hay alguna evidencia en ensayos controlados por placebo que las drogas nuevas analizadas son de algún valor en el tratamiento de estas enfermedades. Cuando se utilizan controles activos, la limitada evidencia disponible no indica diferencia en la efectividad entre las nuevas drogas y las tradicionales. La revisión concluye que la información no es suficiente para definir una estrategia de prescripción para cualquiera de los agentes más nuevos en cualquiera de estas enfermedades. En particular, no hay evidencia clínica que sugiera que las nuevas drogas deban ser consideradas como tratamiento de primera opción en ningún tipo de epilepsia en niños.

Un reporte de respuesta rápida realizado por la Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías en Salud en el año 2011 expone que el levetiracetam puede incrementar la eficiencia del sueño sin mayores efectos en la estructura del sueño y con efectos totales en los parámetros de sueño comparables a los de carbamazepina. La frecuencia de convulsiones es similar a la de la terapia adjunta con lamotrigina. Las tasas de casos libres de convulsiones son similares en la monoterapia con levetiracetam o con carbamazepina.

La actualización de la revisión de evidencia de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) (Gaiser et al 2013) concluye que en la población de niños sólo se encontró información relacionada a ausencias, la respuesta de levetiracetam no fue significativamente mejor que en el grupo placebo. En los niños con epilepsia benigna con espigas centrotemporales, las tasas de libre de convulsiones fueron similares en el grupo levetiracetam que en el de oxcarbazepina. Si bien en el Formulario Terapéutico de la Provincia de Neuquén no se incluye la oxcarbazepina, un informe local y una revisión sistemática de Cochrane (Koch 2009) establecen que no hay diferencias significativas en la eficacia y seguridad comparado con carbamazepina, por lo que se realiza una comparación indirecta entre levetiracetam y carbamazepina.

Al analizar los ensayos clínicos controlados y randomizados (ECCR) en el tratamiento de **epilepsia benigna con espigas centrotemporales (BECTS)** no se encontraron diferencias significativas en las tasas de niños libres de convulsiones en un seguimiento promedio de 18,5 meses en su tratamiento con Levetiracetam y **Oxcarbazepina** (Copola et al, 2007). En pacientes mayores de 12 años con diagnóstico reciente de **epilepsia focal, generalizada o no clasificada** tratados con levetiracetam o con **lamotrigina** tampoco se encontraron diferencias significativas en términos de tasas de pacientes libres de convulsiones después de 6 semanas de tratamiento, ni a las 16 o a las 26 semanas. En pacientes adultos con diagnóstico reciente de **epilepsia parcial o generalizada con claro origen focal o convulsiones tónico clónicas sin origen focal** en tratamiento con levetiracetam con **carbamazepina de liberación controlada** (Brodie et al 2007) las tasas de pacientes libres de convulsiones a los 6 meses o al año de tratamiento son similares en el grupo de levetiracetam y en el de carbamazepina.

G. RESUMEN DE SEGURIDAD (EFECTOS ADVERSOS MÁS SIGNIFICATIVOS)

Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad y de ser posible el análisis estadístico de los mismos)

En términos de seguridad, la Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías en Salud en su revisión sistemática del año 2011 informa que los retiros debidos a efectos adversos fueron un 5% menor en el grupo de levetiracetam que en el de carbamazepina y que las tasas de efectos adversos son similares en el grupo de levetiracetam y en el de oxcarbazepina. Al comparar levetiracetam con oxcarbazepina, las tasas de efectos adversos reportados son similares y leves, relacionadas con pérdida de apetito y cefalea. Al comparar levetiracetam con lamotrigina, Rosenow et al (2012) informan que no existen diferencias significativas en las tasas de efectos adversos entre los grupos. Asimismo, Brodie et al (2007) indican que una proporción similar de pacientes en Levetiracetam y Carbamazepina-CR experimentaron al menos un EA durante el período de tratamiento, siendo la mayoría de los eventos de intensidad leve o moderada.

French et al (2001) analiza el perfil de seguridad en pacientes expuestos a levetiracetam en ensayos clínicos de epilepsia, trastornos cognitivos y de ansiedad. En dicha revisión, concluye que la información sobre seguridad de todos los estudios muestra un patrón similar de efectos adversos, predominantemente somnolencia, astenia, vértigo que ocurre más frecuentemente durante el primer mes de tratamiento con LEV. Si bien se encuentran cambios estadísticamente significativos en los valores de los test de laboratorio en relación a los ensayos controlados con placebo, los mismos permanecen en los rangos normales (glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina, leucocitos y neutrófilos)

De acuerdo al informe sobre levetiracetam de Butletti Groc, los efectos adversos más frecuentes descritos con levetiracetam son somnolencia (15%), astenia (15%) y mareo (9%), frente a 8%, 9% y 4% con placebo. Generalmente son transitorios, de gravedad de ligera a moderada, y sin relación clara con la dosis. También se han descrito infecciones de vías respiratorias superiores (13% vs 7,5%), efectos psiquiátricos, como agitación, irritabilidad, hostilidad, labilidad emocional y depresión (13% frente a 6% con placebo), dificultades de coordinación, como ataxia y alteraciones del equilibrio (3,4% vs 1,6%) y, con menor frecuencia, síntomas psicóticos. Después de su comercialización se han descrito algunos casos de ideación suicida y de intentos de suicidio, aunque la relación de causalidad no se ha podido establecer con certeza. Hasta ahora no se han descrito interacciones ni con la mayoría de antiepilépticos administrados de manera concomitante (ácido valproico, carbamacepina, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital y fenitoína), ni con digoxina o warfarina. De todas formas, con otros antiepilépticos como la gabapentina, la posibilidad de interacciones es también muy baja.

H. EVALUACION DE LA CONVENIENCIA.

Consideraciones farmacocinéticas

- **Absorción y metabolismo:** Debido a que su absorción es completa y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, expresados como mg/kg de peso corporal, tras la

administración oral de levetiracetam. Por consiguiente, no se necesita monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam. En adultos y niños se ha mostrado una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y en plasma (tasa de concentraciones saliva/plasma van de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos y para la formulación de solución oral tras 4 horas después de la dosis). Adultos y adolescentes Absorción Levetiracetam se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100 %. El pico de nivel plasmático (Cmax) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día. Los valores normales del pico plasmático (Cmax) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43 µg/ml respectivamente. El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

- **Distribución $t_{1/2}$:** no se dispone de datos de distribución tisular en humanos. Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10 %). El volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 l/kg, valor cercano al volumen total del agua corporal. Biotransformación Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue medible en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo. Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9 % de la dosis). El pico de concentración plasmática se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas.
- **Excreción:** La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95 % de la dosis (aproximadamente un 93 % de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3 % de la dosis. La excreción urinaria acumulada de levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66 % y el 24 % de la dosis. El aclaramiento renal de levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y de 4,2 ml/min/kg respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el aclaramiento de creatinina. Ancianos En la vejez, la vida media se incrementa alrededor

de un 40% (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en esta población (ver sección 4.2). Niños (de 4 a 12 años) Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas.

Posología, forma de preparación y administración:

- En niños: 10 mg/kg/día hasta 40 -60 mg/kg/día en dosis diarias
- Adultos y adolescentes: La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día. Dependiendo de respuesta clínica y tolerancia, la dosis se puede aumentar hasta 1500 mg/12 h.

Vía de administración: Oral e Intravenosa

Contraindicaciones: antecedentes de hipersensibilidad al Levetiracetam, otros derivados de la pirrolidona. Si se ha de suprimir la medicación, se recomienda retirarlo de forma gradual.

Principales interacciones: No presenta interacciones significativas. Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levnetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona). No se ha estudiado el efecto del levetiracetam sobre el probenecid y no se conoce el efecto de levetiracetam sobre otros fármacos secretados activamente, p. ej. AINES, sulfonamidas y metotrexato. Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam. No se dispone de datos sobre la influencia de los antiácidos sobre la absorción del levetiracetam. El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente. No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Presentaciones disponibles en el mercado farmacéutico argentino y precios:

Para el análisis de costos se obtuvieron los precios de venta al público en Argentina a través de la página web de la revista K@iros. Los precios están expresados en pesos argentinos corrientes.

Laboratorio	Nombre comercial	Forma farmacéutica	Potencia	Envase	Precio (\$)	Fecha
Glaxosmithkline	Keppra	comprimidos	1000 mg	30	873,00	07/12/2012
Glaxosmithkline	Keppra	comprimidos	500 mg	20	304,25	07/12/2012
Glaxosmithkline	Keppra	comprimidos	500 mg	60	873,00	07/12/2012
Glaxosmithkline	Keppra IV	Sol. Inyectable Vial	100 mg/ml	10 x 5ml	823,59	07/12/2012
Glaxosmithkline	Keppra solucion oral	Solución oral	100 mg/ml	300 ml	873,00	07/12/2012
HLB Pharma	Lavaxon	comprimidos	1000 mg	30	833,72	04/12/2012
HLB Pharma	Lavaxon	comprimidos	500 mg	20	290,55	04/12/2012
HLB Pharma	Lavaxon	comprimidos	500 mg	60	833,72	04/12/2012
Baliarda	Levecom	comp. Rec. Ran.	1000mg	30	787,75	08/04/2013
Baliarda	Levecom	comp. Rec. Ran.	500 mg	20	277,86	08/04/2013
Baliarda	Levecom	comp. Rec. Ran.	500 mg	60	754,68	08/04/2013
Baliarda	Levecom XR	LP comprimidos	500 mg	30	462,10	08/04/2013
Baliarda	Levecom XR	LP comprimidos	750 mg	30	665,16	08/04/2013
Astrazeneca	Levron	Comp. Rec.	1000 mg	30	640,28	05/12/2012
Astrazeneca	Levron	Comp. Rec.	250 mg	30	177,73	05/12/2012
Astrazeneca	Levron	Comp. Rec.	500 mg	20	218,47	05/12/2012
Temis Lostalo	Molival 1000	Comp. Rec.	1000 mg	30	680,80	11/12/2012
Temis Lostalo	Molival 500	Comp. Rec.	500 mg	30	368,76	11/12/2012
Temis Lostalo	Molival 500	Comp. Rec.	500 mg	60	680,80	11/12/2012
Richmond	Vecetam 1000	Comp. Rec. Ran.	1000 mg	30	513,50	14/12/2012
Richmond	Vecetam 500	Comp. Rec. Ran.	500 mg	60	513,50	14/12/2012

Fuente del costo: K@iros online, disponible en <http://ar.kairosweb.com/index.html>

I. EVALUACIÓN ECONOMICA

- Costo tratamiento / día y costo del tratamiento completo

Costo del tratamiento	
Precio unitario	\$592 en promedio
Posología DDD*	1,5 g oral o parenteral
Costo día	\$38,48 en promedio con un rango de \$26,67 a \$46,21
Costo tratamiento completo o tratamiento/año	\$14.044 en promedio con un rango de \$9.371 a \$16867

*Dosis diaria definida (OMS): disponible en http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

Dado que no se han encontrado diferencias significativas en eficacia y seguridad entre el levetiracetam y lamotrigina, oxcarbazepina o carbamazepina, se puede desarrollar un análisis de minimización de costos.

Para determinar el costo promedio de las dosis diarias definidas (DDD) por OMS, se evaluaron los precios de las distintas formas farmacéuticas disponibles en el mercado argentino para Levetiracetam (21 formas farmacéuticas de 6 laboratorios), Lamotrigina (23 formas farmacéuticas de 5 laboratorios), Oxcarbazepina (13 formas farmacéuticas de 3 laboratorios) y Carbamazepina (20 formas farmacéuticas de 9 laboratorios).

Comparación de costos de tratamientos según Levetiracetam, Lamotrigina, Oxcarbazepina y Carbamazepina, Acido Valproico, Fenobarbital, Fenitoína:

DAE	Valores Promedio		
	Costo DDD (\$)	Costo Tratamiento anual (\$)	% de incremento LEV/otros
Levetiracetam	38,48	14.043,98	0%
Lamotrigina	30,88	10.781,90	25%
Oxcarbazepina	20,22	7.379,24	90%
Carbamazepina	9,75	3.558,40	295%
Acido Valproico	11,52	4.204,09	234%
Fenobarbital	3,42	1.250,04	1023%
Fenitoína	7,09	2.588,23	443%

En Argentina, el tratamiento con Levetiracetam es más costoso que el tratamiento con las distintas DAEs analizadas en el presente informe, si se analiza de acuerdo al costo de la dosis diaria definida para cada droga. Si se compara el tratamiento con levetiracetam con el tratamiento con lamotrigina el primero es un 25% más costoso. Al comparar con oxcarbazepina, el levetiracetam es un 90% más caro mientras que es un 295% más costoso que el tratamiento con carbamazepina. Asimismo, es un 234% más costoso que el tratamiento con ácido valproico, un 1023% más caro que el tratamiento con fenobarbital y un 443% más costoso que el tratamiento con fenitoína.

J. DISPONIBILIDAD DEL MEDICAMENTO EN EL MERCADO DEL PAÍS

Disponibilidad en Argentina en 6 laboratorios y 21 formas farmacéuticas.

K. CONCLUSIONES.

- *Resumen de los aspectos más significativos de la eficacia, seguridad y costo/beneficio, para la indicación clínica solicitada, adjuntando las referencias bibliográficas, especialmente revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.*
- *Comparación con otras opciones disponibles, si las hubiera, para la misma patología.*

Resulta llamativa la escasa cantidad de estudios controlados publicados comparando levetiracetam con otras drogas antiepilépticas. Se encuentran estudios comparando levetiracetam con placebo en monoterapia, lo que resulta poco ético y de dudosa importancia clínica. Incluso en algunos estudios y para ciertas indicaciones (ausencias), el levetiracetam es igual de efectivo que el placebo.

Se encontraron estudios que comparan levetiracetam con lamotrigina, oxcarbazepina o carbamazepina para el tratamiento de ausencia, epilepsia focal o generalizada y epilepsia benigna con espigas centrotemporales. En los mismos, no se han encontrado diferencias significativas en términos de tasas de pacientes libres de convulsiones. En términos de seguridad, la evidencia indica que el levetiracetam no es más seguro que las DAEs utilizadas como comparador, en términos de tasas de efectos adversos. A la fecha no se encontró evidencia que permita comparar levetiracetam con ácido valproico y fenobarbital en términos de eficacia y seguridad.

Algunas guías de práctica clínica y el informe rápido de tecnologías sanitarias de la Superintendencia de Servicios de Salud de Argentina sobre levetiracetam para el tratamiento de la epilepsia propone su uso como terapia de segunda línea ante la falla de al menos dos fármacos antiepilépticos o la imposibilidad de utilizar otros.

El análisis de minimización de costos indica que el tratamiento con levetiracetam es más costoso que las DAEs analizadas, siendo un 25% más costoso que lamotrigina, un 90% más costoso que oxcarbazepina y un 295% más caro que carbamazepina. El formulario terapéutico de la provincia de Neuquén recomienda, siguiendo los lineamientos de la OMS, escoger aquellos medicamentos que presentan mejor relación riesgo-costo/beneficio. En ese sentido utilizar levetiracetam en lugar de carbamazepina u otras drogas antiepilépticas (ácido valproico, fenitoína, fenobarbital, entre otras) no parecería un uso adecuado de los recursos.

- *Recomendación, basada en los puntos anteriores, respecto a la inclusión o no del medicamento para la indicación clínica propuesta en la lista*

Basados en los puntos de eficacia, seguridad y análisis de costos, dado que el levetiracetam no demostró ser más eficaz ni más seguro ni menos costoso, se recomienda su no inclusión en el formulario terapéutico hasta tanto no se cuente con evidencia sólida que demuestre lo contrario. En casos de excepción podría considerarse su uso para pacientes refractarios a múltiples DAEs incluidas en el formularios terapéutico provincial.

L. BIBLIOGRAFÍA

- Referencias empleadas para la evaluación del medicamento propuesto y para redactar el informe.
- Adjuntar carpeta electrónica con los trabajos analizados (dentro de lo posibles full text)

Revisiones Sistemáticas

1. Canadian Agency for Drugs and Technology Assesment. Levetiracetam Treatment in Patients with Epilepsy: Clinical and Cost-Effectiveness and Safety. April 2011 <http://www.cadth.ca/en/products/rapid-response?q=levetiracetam>
2. Connock M, Frew E, Evans BW, Bryan S, Cummins C, Fry-Smith A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review. Health Technol Assess [Internet]. 2006 [cited 2011 Mar 28] Mar;10(7):iii, ix-iii,118 <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1007.pdf> PubMed: PM16545206
3. Glauser Tracy, Elinor Ben-Menachem, Blaise Bourgeois, Avital Cnaan, Carlos Guerreiro, Reetta Kaivainen, Richard Mattson, Jacqueline A. French, Emilio Perucca, Torbjorn Tomson for the ILAE subcommission of AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, **(*) :1–13, 2013
4. Koch MW, Polman. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *SKCochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD006453.

Ensayos Clínicos Aleatorizados y Controlados

5. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ; Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007 Feb 6;68(6):402-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17283312>
6. Cho YW, Kim do H, Motamedi GK. The effect of levetiracetam monotherapy on subjective sleep quality and objective sleep parameters in patients with epilepsy: compared with the effect of carbamazepine-CR monotherapy. *Seizure*. 2011 May;20(4):336-9. doi: 10.1016/j.seizure.2011.01.006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21316267?dopt=abstract>
7. Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, Garone C, Sarajlija J, Operto FF, Pascotto A. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain Dev*. 2007 Jun;29(5):281-4. Epub 2006 Oct 20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17055681>
8. Rosenow, Felix; Schade-Brittinger, Carmen; Burchardi, Nicole; Bauer, Sebastian; Klein, Karl Martin; Weber, Yvonne; Lerche, Holger; Evers, Stefan; Kovac, Stjepana; Hallmeyer-Elgner, Susanne; Winkler, Götz; Springub, Joachim; Niedhammer, Mathias; Roth, Erhard;

Eisensehr, Ilonka; Berrouschot, Jörg; Arnold, Stephan; Schröder, Michael; Beige, Anja; Oertel, Wolfgang H. The LaLiMo Trial: lamotrigine compared with levetiracetam in the initial 26 weeks of monotherapy for focal and generalised epilepsy-an open-label, prospective, randomised controlled multicenter study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*; Nov 2012, Vol. 83 Issue 11, p1093.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595362>

9. Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W, Kälviäinen R, Marovac J, Duncan B, Buyle S, Hallström Y, Hon P, Muscas GC, Newton M, Meencke HJ, Smith PE, Pohlmann-Eden B; for the KOMET Study Group. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Aug 29. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933814>

Revisiones narrativas

10. French J, Edrich P, Cramer JA. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: A new antiepileptic drug. *Epilepsy Res* 2001;47:77–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11673023>
11. Valencia I, Legido, A. Papel de la monoterapia con nuevos fármacos antiepilépticos en el tratamiento de la epilepsia infantil. *Medicina (B. Aires)* v.69 n.1 supl.1 Ciudad Autónoma de Buenos Aires 2009
12. Verrotti A, Coppola G, Manco R, Ciambra G, Iannetti P, Grosso S, Balestri P, Franzoni E, Chiarelli F. Levetiracetam monotherapy for children and adolescents with benign rolandic seizures. *Seizure*. 2007 Apr;16(3):271-5. Epub 2007 Jan 3
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17204435>

Fuentes secundarias

13. Nice Clinical Guideline 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. January 2012.
guidance.nice.org.uk/cg137
14. Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Superintendencia de Servicios de Salud del MSAL. Levetiracetam en el tratamiento de epilepsia. Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria. Superintendencia de Servicios de Salud y Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Mayo de 2012.

Otras Fuentes

15. Centurión E, Salera C, Anciola J, Abriata MG, Barbieri ME, Capriati A, Olmos M, Kochen S. Estado de conocimiento y agenda de prioridades para la toma de decisiones en Enfermedades Neurológicas. *Epilepsia en Argentina. Resumen Ejecutivo. Foro de Investigación en Salud de Argentina*. 2008.

Documentos no incluidos en el análisis

Controlados por placebo

16. Ben Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000;41:1276–83.
17. Cramer JA, Arrigo C, Van Hammee G, Bromfield EB. Comparison between the QOLIE- 31 and derived QOLIE-10 in a clinical trial of levetiracetam. *Epilepsy Res* 2000;41:29–38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924866>
18. Fattore C, BoniverC, Capovilla G, Cerminara C, Citterio A, CoppolaG, Costa P, Darra F, Vecchi M, Perucca E. (2011) A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in children and adolescents with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia* 52:802–809
19. Leppik IE. Three new drugs for epilepsy: levetiracetam, oxcarbazepine, and zonisamide J *Child Neurol*. 2002 Jan;17 Suppl 1:S53-7.
20. Privitera, M. (2001), Efficacy of Levetiracetam: A Review of Three Pivotal Clinical Trials. *Epilepsia*, 42: 31–35. doi: 10.1111/j.1528-1167.2001.00007.x

Utilización como Terapia Adjunta

21. 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 Euro J Epilepsy* 2000; 9:80–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10845730>
22. Cramer JA, Arrigo C, Van Hammee G, Gauer LJ, Cereghino JJ. Effect of levetiracetam on epilepsyrelated quality of life. *Epilepsia* 2000;41:868–74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10897159>
23. Marson AG, Hutton JL, Leach JP, Castillo S, Schmidt D, White S, et al. Levetiracetam, oxcarbazepine, remacemide and zonisamide for drug resistant localization-related epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res* 2001;46:259–70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11518627>
24. 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. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia* 2000;41:1179–86.
25. Steve Chung, Hugo Ceja, Jacek Gawłowicz, Gagik Avakyan, Cindy McShea, Jimmy Schiemann, Sarah LuLevetiracetam extended release conversion to monotherapy for the treatment of patients with partial-onset seizures: A double-blind, randomised, multicentre, historical control study. *Epilepsy Research, Volume 101, Issues 1–2, August 2012, Pages 92-102*

26. Tony Wu, Chih-Chuan Chen, Ta-Cheng Chen, Yuan-Fu Tseng, Chen-Bang Chiang, Chin-Chuan Hung, Horng-Huei Liou. Clinical efficacy and cognitive and neuropsychological effects of levetiracetam in epilepsy: An open-label multicenter study *Epilepsy & Behavior, Volume 16, Issue 3, November 2009, Pages 468-474*

Otros

27. Cereghino JJ, Biton V, Abou-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
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10908898>
28. French J.A., MD*, A. M. Kanner, MD†, J. Bautista, MD, B. Abou-Khalil, MD, T. Browne, MD, C. L. Harden, MD, W. H. Theodore, MD, C. Bazil, MD PhD, J. Stern, MD, S. C. Schachter, MD, D. Bergen, MD, D. Hirtz, MD, G. D. Montouris, MD, M. Nespeca, MD, B. Gidal, PharmD, W. J. Marks Jr., MD, W. R. Turk, MD, J. H. Fischer, MD, B. Bourgeois, MD, A. Wilner, MD, R. E. Faught Jr., MD, R. C. Sachdeo, MD, A. Beydoun, MD and T. A. Glauser, MD. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy, *Neurology* April 27, 2004 vol. 62 no. 8 1252-1260
<http://www.neurology.org/content/62/8/1252.full.html#ref-list-1>
29. Harden, C. (2001), Safety Profile of Levetiracetam. *Epilepsia*, 42: 36–39.
doi: 10.1111/j.1528-1167.2001.00008.x

M. AUTORES / REVISORES/FECHA DEL INFORME

1. Nombre y Apellido: Dr. Santiago Hasdeu – Lic. Laura Lamfre
2. Fecha del informe: 14/04/2013
3. Los autores declaran no poseer conflictos de interés. Se adjuntan formularios