LACOSAMIDA (Vimpat®)

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del H.G.U. de Elche
24 de febrero 2011

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Lacosamida
Autores / Revisores: Javier Maiques, Leticia Soriano
Indicación clínica solicitada: Lacosamida está indicada como terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de 16 años.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: ninguno

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN:

Facultativo que efectuó la solicitud: XXX
Servicio: Neurología

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

Nombre genérico: Lacosamida
Nombre comercial:Vimpat®
Laboratorio: UCB Pharmna
Grupo terapéutico Código ATC: N03AX18 OTROS ANTIEPILÉPTICOS
Vía de administración: Oral/Endovenosa
Tipo de dispensación: Con Receta Médica. Aportación reducida
Vía de registro: Procedimiento centralizado (EMEA)

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Vimpat 10mg/mL vial 20mL	1	6613740	41,40	26,52
Vimpat 100mg comprimdos	56	6613696	2,34	0,87
Vimpat 150mg comprimidos	56	6613702	3,18	1,55
Vimpat 200mg comprimidos	56	6613726	3,65	2,33
Vimpat 50mg comprimidos	14	6613689	1,17	0,77
Vimpat 15mg/mL jarabe 200mL	1	6613733	70,53	47

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción.

La lacosamida (R enantiómero de 2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida), es un aminoácido funcionalizado. El mecanismo exacto por el que ejerce su acción antiepiléptica aún no está establecido pero se ha visto que provoca un aumento selectivo de la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje, produciendo estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables. Además se une a la proteína mediadora de la respuesta a colapsina de tipo 2 (CRMP-2), una fosfoproteína que es expresada principalmente en el sistema nervioso y está involucrada en la diferencia neuronal y en el control del crecimiento axonal. La CRMP-2 está alterada en el cerebro de pacientes epilépticos.

El programa de fase III de desarrollo para Vimpat t® consta de 6 ensayos completados y 3 en fase 2/3 para el tratamiento adyuvante en pacientes con crisis de inicio parcial (utilizando formulación oral). Un total de 1.338 pacientes adultos con crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria han sido tratados con Vimpat® 100-800 mg / día vía oral como terapia adyuvante.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

- EMEA: tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años. 16 Julio 2008.
- AEMyPS: tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años. La primera fecha de autorización fue el 29 de Agosto de 2008.
- FDA: tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años. 28 octubre 2008.
- Canada: Tratamiento adyuvante de las crisis de inicio parcial en adultos que no están satisfactoriamente controlados con la terapia convencional. 23 Octubre 2010.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Puede tomarse con o sin alimentos.

La dosis inicial recomendada es de 50mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día tras una semana. La dosis puede aumentarse en 50mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria máxima recomendada de 400mg.
Si se tiene que interrumpir se recomienda que se haga de forma gradual (ej 200 mg/semanal)

La solución para perfusión se infunde durante 15-60 minutos dos veces al día sin dilución adicional. No se requiere ajuste de dosis para conversión desde vía oral a endovenosa o y viceversa.

4.4 Farmacocinética.

- Absorción: la biodisponibilidad de lacosamida es del 100%.
- Distribución: Unión a proteínas plasmáticas en menos de un 15%. Volumen distribución 0,6 L/kg.
- Metabolismo: el 90% se excreta en orina como fármaco inalterdado (40%) y metabolitos inactivos. El principal metabolito es el O-desmetilado, resultante de metabolismo por CYPC19.
- Eliminación: Mayoritariamente por excreción renal y biotrasformación. La lacosamida presenta farmacocinética cinética lineal, una semivida de eliminación de 13 horas y baja variablidad intra e interindividual.

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada el AUC de lacosamida aumentó un 30% y un 60% en pacientes con insuficiencia renal grave o que requerían hemodiálisis. La lacosamida es dializable eliminándose un 50% tras un tratamiento de hemodiálisis de 4 horas,

por lo que es necesario complementar la dosis tras cada sesión.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) presentan un AUC un 20% superior. No se ha evaluado en insuficiencia hepática grave.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Se dispone del informe EPAR de la EMEA (2008) y del informe CEDER de la FDA (2008). En los mismos se describen 7 ensayos pivotales para la forma de administración oral y 2 ensayos para la presentación endovenosa.

Incluyen 3 ensayos doble ciego, controlados con placebo (SP667, SP754 y SP755) en 1294 sujetos adultos, el ensayo SP607, y 3 ensayos en curso (SP615, SP756, y SP774) para evaluar la eficacia a largo plazo. Para solución para perfusión de Vimpat®, hay 2 ensayos fase II / III completados con un total de 199 pacientes para el tratamiento adyuvante de las crisis de inicio parcial, diseñados para investigar la duración adecuada de la infusión de Vimpat® como reemplazo a corto plazo para Vimpat® oral y proporcionar datos de seguridad para la formulación intravenosa.

Estudios de Subgrupos:

El análisis de subgrupos no aparece publicado en los artículos, sin embargo en el informe EPAR de la EMEA indican que se hizo análisis de subgrupos en los tres estudios principales. Se observó una reducción de la frecuencia de crisis complejas parciales y crisis con generalización secundaria con el tratamiento con lacosamida pero ésta no presentó efecto en crisis parciales simples. A este respecto el laboratorio aportó datos en los que los sujetos que mostraban disminución en las crisis complejas parciales y crisis parciales con generalización secundaria mostraban un aumento en crisis parciales simples, justificando que no se veía la disminución en las crisis simples con lacosamida porque los sujetos con crisis complejas parciales y crisis parciales con generalización secundaria se transformaban en crisis parciales simples no viéndose el efecto de lacosamida sobre las crisis parciales simples.

Estudios de eficacia a a largo plazo:

En el momento de la autorización por la EMEA y la FDA estaban en curso 3 ensayos abiertos de extensión. En una análisis intermedio de uno de estos estudios se calcula una eficacia a largo plazo de la lacosamida con un porcentaje de respondedores del 46,6% (definidos como una disminución >= 50% en la frecuencia de las crisis respecto al estado basal).

5.2.a Resultados eficacia de los ensayos clínicos

Estudio SP667

Este estudio, que también sirvió como un ensayo de dosis-respuesta, compara el efecto de tres niveles de dosis de Vimpat con placebo. Un total de 542 sujetos fueron seleccionados a partir de los cuales un total de 497 sujetos fueron incluidos y 421 randomizados (98 con placebo, 107 a 200 mg / día Vimpat, 109 a Vimpat 400 mg / día, y 107 a 600 mg / día Vimpat.
321 sujetos completaron las 12 semanas de fase de mantenimiento. Un total de 415 sujetos presentaron al menos un post-Evaluación de la eficacia y la línea de base se considera parte del conjunto completo de análisis . Un total de 312 (75%) sujetos completaron el ensayo, y 103 (25%) sujetos suspendieron tempranamente el ensayo. La razón más común de suspensión fueron los eventos adversos (5 [5%], 16 [15%], 19[18%] y 32 [30%] en el grupo placebo, 200 mg / día Vimpat, Vimpat 400 mg / día, y Vimpat 600 mg / día, respectivamente).

Resultados de eficacia
(EMEA Porcentaje respondedores, definidos como una disminución >= 50% en la frecuencia de las crisis respecto al estado basal)

Tratamiento	50% Respondedores	Diferencia ajustada en comparación con placebo	Odds Ratio	P-valor
Placebo	22%	NA	NA	NA
600mg/dia	38%	16,2%	2,2	0,0141
400mg/dia	41%	19,2%	2,5	0,0038

200mg/día	33%	10,8%	1,7%	0,0899

Estudio SP754				
Estudio multicéntrico,doble ciego, randomizado y controlado con placebo cuyo objetico principal es evaluar eficacia y seguridad de Vimpat 400 mg / día, 600 mg / día frente a placebo como terapia adyuvante en pacientes con crisis parciales con o sin generalización secundaria. Un total de 542 sujetos fueron seleccionados para el estudio, y 497 pacientes observandose una tasa de respuesta del 50% en el 21,23% (placebo), 40% (LCM 400mg/dia) y 41,22% (LCM 600MG/DIA)				
Resultados de eficacia (EMEA Porcentaje respondedores, definidos como una disminución >= 50% en la frecuencia de las crisis respecto al estado basal)				
Tratamiento	**50% Respondedores**	**Diferencia ajustada en comparación con placebo**	**Odds Ratio**	**P-valor**
Placebo	18,3%	NA	NA	NA
LCM 600mg/dia	38,3%	20,0	2,8	0,0004
LCM 400mg/dia	41,2%	23,0	3,2	0,0005

LCM= lacosamida

Resultado de eficacia (FDA Porcentaje de reducción de frecuencia de convulsiones frente a placebo en la fase de mantenimiento)			
Grupo tratado con LCM	**% reducción frente a placebo**	**P-valor**	**95% IC para el % reducción frente a placebo**
400 mg/dia	21,6	0,0078	(6,3-34,5)
600mg/día	24,6	0,0061	(7,8-38,3)

Estudio SP755				
Estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, grupos paralelos para evaluar la eficacia y seguridad de Vimpat (200 y 400 mg / día) como tratamiento adyuvante en pacientes con convulsiones parciales con o sin generalización ecundaria.De los 485 pacientes randomizados, 163 fueron aleatorizados al grupo placebo, 163 a Vimpat 200 mg / día y 159 a Vimpat 400 mg / día. Las variables demográficas fueron equilibradas entre los grupos En lo que respecta a la demografía, la edad media global fue de 37,8 años. La mayoría de los sujetos eran menores de 65 años de edad y sólo 6 sujetos fueron ≥ 65 años de edad. En general, 250 (51,5%) de los sujetos eran varones y 235 (48,5%) son del sexo femenino. La mayoría de los sujetos eran blancos (99,2%). En la de 400 mg / día del grupo, sin embargo, la proporción de mujeres fue menor que en los otros grupos (400 mg / día - 43,3%; en otros grupos varió entre 51,5 a 55,8%). Los resultados de la tasa de eficacia variable principal de respuesta del 50% mostró una diferencia estadísticamente significativa mejor para el de 400 mg / día. Para el grupo de Vimpat 200 mg / día, hubo una fuerte tendencia pero la diferencia no fue estadísticamente significativa				
Tratamiento	***50% Respondedores(%)***	***Diferencia ajustada en comparación con placebo***	***Odds Ratio***	***P-valor***
Placebo	*25,8*	*NA*	*NA*	*NA*
LCM 200mg/dia	*35,0*	*9,2*	*1,6*	*0,0735*
LCM 400mg/dia	*40,5*	*14,7*	*2,0*	*0,0063*

Datos comparativos: No hay estudios comparativos frente a comparadores activos

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad

Pacientes expuestos. En el informe de la EMEA en la evaluación de la seguridad de la lacosamida se recogen 1338 personas expuestas a lacosamida oral en 11 ensayos fases 2/3 para tratamiento de crisis de inicio parcial; 199 personas con lacosamida intravenosa para tratamiento de crisis de inicio parcial; y 1628 personas con lacosamida oral para el tratamiento del dolor neuropático

Vía oral:

Estudios a corto plazo:

En el conjunto de ensayos SP667, SP757 y SP755 los efectos adversos más frecuentes han sido trastornos del sistema nervioso y trastornos gastrointestinales; siendo los más frecuentes: mareos, dolor de cabeza y nauseas.

La siguiente tabla muestra la frecuencia de reacciones adversas que se han notificado en el conjunto de ensayos clínicos controlados con placebo. Las frecuencias se miden de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos		Depresión
Trastornos sistema nervioso	Mareo Dolor cabeza	Trastorno del equilibrio Alteraciones coordinación Deterioro memoria Trastornos congnitivos Somnolencia Temblor Nistagmo
Trastornos oculares	Diplopía	Visión borrosa
Trastornos del oído y laberinto		Vértigo
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos Estreñimiento Flatulencia
Trastornos piel y tejido subcutáneo		Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Alteraciones de la marcha Astenia Fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas Laceraciones en la piel

El uso de Lacosamida está asociado con un aumento dosis-dependiente en el intervalo PR. Pueden ocurrir reacciones adversas asociadas con la prolongación del intervalo PR (ej. Bloqueo auriculoventricular, síncope, bradicardia).

En pacientes epilépticos la tasa de incidencia del bloqueo AV de primer grado notificado es poco frecuente, 0.7%, 0%, 0.5% y 0% para Lacosamida 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo, respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o superior en pacientes tratados con Lacosamida.

Estudios a largo plazo:

En el conjunto de ensayos incluyendo a los pacientes que completaron los ensayos SP667, SP757 y SP755, y los incluidos en los estudios abiertos SP607, SP615, SP 756 y SP774; los aconteciemientos adversos más comunes fueron comparables a los observados en los estudios a corto plazo descritos anteriormente. Siendo los más frecuentes mareos, dolor de cabeza, diplopía, fatiga y náuseas , produciéndose sobre todo durante la fase de ajuste.

Vía intravenosa:

En los ensayos con la solución para perfusión SP616 y SP757, las reacciones adversas fueron similares a los observados con Vimpat oral.

Sobredosis

La experiencia clínica con sobredosis de Lacosamida en humanos es reducida. Los síntomas clínicos (náuseas y mareo) tras dosis de 1200 mg/día estuvieron principalmente relacionados con el sistema nervioso central y el sistema gastrointestinal, y se resolvieron con ajustes de dosis. La sobredosis más alta notificada fue de 12 g, tomados conjuntamente con dosis tóxicas de otros muchos medicamentos antiepilépticos. El sujeto inicialmente estuvo en estado comatoso y posteriormente se recuperó

Efectos adversos post-autorización:

Desde la primera aprobación de Vimpat el 29 agosto 2008, hasta el 28 febrero 2010 se han tratado con lacosamida aproximadamente 25899 pacientes/año. Ademas de las reacciones adversas ya citadas en los estudios clínicos se han informado de las siguientes:

- Trastornos en el sistema nervioso: reacciónes de hipersensibilidad.
- Trastornos cardiacos: bradicardia.
- Trastornos metabolismo y nutrición: hiponatremia.
- Trastornos sistema nervioso: ataxia, sincope.
- Trastornos psiquiátricos: alteraciones ánimo, ideación suicida, intento suicidio.
- Trastornos piel y tejido subcutáneo: rash.

Los datos son isuficientes para estimar la incidencia en la población tratada.

6.2 Precauciones de empleo en casos especiales

GRUPOS DE POBLACIÓN

Pacientes pediátricos: no se recomienda el uso de Vimpat en niños y adolescentes menores de 16 años ya que no hay datos de seguridad y eficacia.

Pacientes con edad avanzada: no es necesaria una reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existe un riesgo más elevado en estos pacientes de trastornos cardíacos. Debe tenerse en cuenta la disminución en el aclaramiento renal y el aumento en los valores de AUC asociados con la edad.

Embarazo: Lacosamida no debe usarse durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, ya que existe un riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepiléticos. Todos los medicamentos antiepilépticos han mostrado en la descendencia de las mujeres epilépticas tratadas, una prevalencia de malformaciones de dos a tres veces mayor que la tasa en la población general, que es aproximadamente un 3%.

Lactancia: No existen datos suficientes y se desconoce si Lacosamida se excreta por la leche materna humana, aunque estudios en animales han mostrado que lacosamida se excreta por la leche materna. Por ello, como medida de precaución debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con lacosamida.

Pacientes con insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (Cl_{CR}>30 mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave ($Cl_{CR}\leq$30 mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de 250 mg/día. En pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis. El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito.

Pacientes con insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada no es necesario un ajuste de dosis. No se ha evaluado la farmacocinética de Lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos en varias indicaciones. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen estos signos.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido.

INCOMPATIBILIDADES
Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los siguientes diluyentes:
- solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/mL (0.9%)
- solución para inyección de glucosa 50 mg/ml (5%)
- solución para inyección Ringer lactato.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

Lacosamida debe usarse con precaución en pacientes tratados con medicamentos conocidos por estar asociados a prolongación del PR (ej.carbamazepina, lamotrigina, pregabalina) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos de clase I.

Fármacos antiepilépticos: en ensayos de interacción Lacosamida no afectó significativamente las concentraciones plasmáticas de carbamacepina y ácido valproico. Un análisis farmacocinético de población estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos por ser inductores enzimáticos (carbamacepina, en varias dosis) disminuyó la exposición sistémica global a Lacosamida un 25%.

Anticonceptivos orales: en un ensayo de interacción no hubo interacción clínicamente relevante entre lacosamida y los anticonceptivos orales etinilestradiol y levonorgestrel.

Otras: Ensayos de interacción mostraron que lacosamida no tiene efecto sobre la farmacocinética de Digoxina. No hubo interacción clínicamente relevante entre lacosamida y metformina.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo.

	Vimpat Lacosamida	
	200mg 56 comprimidos	200 mg intravenoso vial
Precio unitario (PVP+IVA)	3,65 €	41,40
Posología	200mg 2 veces al día	
Coste día	7,3 €	82,80
Coste tratamiento/año	2.665€	30.222 €

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

No se han publicado estudios que comparen la eficacia de lacosamida en terapia combinada frente a otros fármacos antiepilépticos .

En estudios frente a placebo las variables principales de eficacia evaluadas son el porcentaje de reducción de la frecuencia de crisis respecto a valores basales y el porcentaje de pacientes respondedores definido como aquellos que presentan una reducción del 50% o superior del número de crisis. Se observaron diferencias significativas en las dos variables principales.

Los efectos adversos más frecuentes fueron mareo, dolor de cabeza, nauseas y diplopía; y los más graves detectados la depresión, alteraciones cardíacas como bloqueo auriculoventricular, síncope, bradicardia e ideación de suicidio.

No se dispone de información que permita establecer la superioridad de Lacosamida frente a otros tratamientos como terapia adyuvante en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria.

Recomendaciones:

- No recomendamos la inclusión en la guía farmacoterapéutica de la lacosamida. (Recomendación B-1 según Guía GINF)

- Recomendamos adquirir puntualmente la lacosamida oral para mantener el tratamiento de aquellos pacientes que ingresen con lacosamida como tratamiento combinado en crisis de inicio parcial a partir de los 16 años.

- Sugerimos valorar suspender temporalmente el tratamiento con lacosamida cuando al paciente no se le pueda dar vía oral. Esta sugerencia la hacemos debido al alto coste del tratamiento vía intravenosa, y la falta de evidencia de que esta suspensión sea clinicamente significativa durante un corto periodo de tiempo.

- Dada la gran cantidad de fármacos antiepilépticos (actualmente 19) recomendamos efectuar un protocolo de tratamiento de la epilepsia con crisis de inicio parcial que no responda al tratamiento habitual, valorando la evidencia cientifica actual y valorando entre otras hipotesis el posible inconveniente de adicionar fármacos antiepilépticos del mismo grupo al aumentar la incidencia de efectos adversos y no la efectividad.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Halsz, Pter, et al. "Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial." Epilepsia 50.3 (2009):443-453
2. Ben-Menachem, Elinor, et al. "Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures." Epilepsia 48.7 (2007):1308-1317
3. Biton, Victor, et al. "Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures." Epilepsia 49.3 (2008):418-424.
4. Harris, Jacklyn A., and Julie A. Murphy. "Lacosamide: an adjunctive agent for partial-onset seizures and potential therapy for neuropathic pain." The Annals of pharmacotherapy 43.11 (2009):1809-1817.
5. Ficha técnica Vimpat® AGEMED. . Consultado 16/02/2011
6. Scientific discussion del informe EMEA. Consultado 16/02/2011
7. Yamauchi et al. Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2006;60:507-515.
8. Brodie MJ. Zonisamide as adjunctive therapy for refractory partial seizures. Epilepsy Reseaerch 2006; 68S: S11-S16.
9. Elger CE et al. Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia 2005; 46:1926-1936.
10. Informe FDA Vimpat®. Consultado 16/02/2011
11. Ficha técnica Vimpat® Canada. . Consultado 16/02/2011
12. Sarah A Cross, Monique P Curran. Lacosamide in partial-onset seizures. Drugs 2009; 69(4): 449-459.
13. Egüés, Ortega. Evaluación inclusión Vimpat® (lacosamida). Centro de Información del Medicamento. Servicio de Farmacia. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. 2010. (Descargado del Grupo Genesis – SEFH el 19 febrero 2011).