



<b>Plan de Salud del Gobierno (PSG) - Vital</b> Oficina de Planificación y Estadísticas		
<b>Policy: Política para el uso de los Agentes Anticonvulsivos y Antiepilépticos en el Formulario de Medicamentos en Cubierta (FMC)</b>		
<b>Number of Policy:</b> ASES-OPCAC-2021/P005	<b>Efective Date:</b> 1ero de enero de 2022	<b>Number of Pages:</b> 9
<b>Approved By:</b> Jorge F. Galva, JD, MHA. <b>Executive Director</b>	<b>Signature:</b> 	<b>Date:</b> 12/14/2021
<b>Reference:</b> Contract 7.5.12 <i>Pharmacy Services</i>		

## PROPÓSITO

Establecer un protocolo uniforme y mandatorio para el uso de medicamentos genéricos bioequivalentes en los casos de medicamentos antiepilépticos/anticonvulsivantes para beneficiarios que así los requieran de manera que podamos ampliar su uso adecuado y con ello aumentar la base de potenciales beneficiados.

En la Cubierta del beneficiario del Plan de Salud del Gobierno de Puerto Rico (GHP por sus siglas en inglés), estos medicamentos se aprueban bajo la Cubierta Regular cuando se emite la orden o certificación médica.

La alta prevalencia de la epilepsia y su impacto en desenlaces en salud críticos y calidad de vida, así como los costos que genera para el sistema de salud, definen para la ASES la necesidad de contar con una guía de práctica clínica que sirva como herramienta para la toma de decisiones. Es por esta razón, que se decide realizar un proceso sistemático de búsqueda, identificación y calificación de calidad de información, con el propósito de seleccionar la adopción por parte de la ASES de una guía de calidad metodológica; el resultado de dicho proceso es la selección de la guía clínica del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), a partir de la cual se desarrolla el presente documento.

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es el trastorno neurológico crónico más común, caracterizado, de acuerdo con la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) por crisis e interrupciones recurrentes de la actividad cerebral normal, llamadas crisis epilépticas (1). La epilepsia es responsable del 1% de la carga de enfermedad global y afecta aproximadamente a 50 millones de personas en el mundo, de las cuales cerca del 80% proceden de regiones en desarrollo (2). La incidencia de epilepsia en países desarrollados es de 24 – 53 por cada 100,000 personas de la población general y aunque existen

pocos estudios de incidencia para países en desarrollo, éstos muestran tasas que oscilan entre 49.3 a 190 por cada 100,000 personas. La prevalencia de epilepsia activa ha demostrado ser uniforme, siendo de 4 -10 por 1,000 personas de la población general. (2). En Puerto Rico, alrededor de 25,000 personas padecen epilepsia y se estima que de ellas *un 20-30%* responde adecuadamente a los medicamentos (3).

Debido a lo específico y necesario del tratamiento de medicamentos antiepilépticos, su uso no es cuestionado ni mucho menos limitado. En sus comienzos no existían opciones bioequivalentes por lo que el uso de medicamentos de marca era la opción. Al comenzar a vencerse o expirar las patentes de los medicamentos antiepilépticos usados frecuentemente, se desarrollan medicamentos bioequivalentes que, por su costo reducido, provoca la competencia y la disminución de precios, siendo esto muy importante para países y jurisdicciones con recursos limitados.

**Ante la cantidad de evidencia que favorece el uso de medicamentos bioequivalentes, se revisa esta política para atemperarlas a nuestras realidades.**

**DEFINICIÓN** (Institutos Nacionales de Salud – NIH, por sus siglas en inglés)

Las epilepsias son un espectro de trastornos cerebrales que fluctúan entre condiciones severas, con riesgo para la vida e incapacitantes hasta condiciones mucho más benignas.

En la epilepsia el patrón normal de actividad neuronal cerebral se altera ocasionando sensaciones extrañas, emociones y cambios de conducta, y en ocasiones convulsiones, espasmos musculares y pérdida de conocimiento.

Las causas pueden ser variadas y múltiples y dan lugar diversos tipos de convulsiones. Cualquier situación que altere el patrón de actividad neuronal normal, ya bien sea una enfermedad, daño o desarrollo cerebral anormal, puede ocasionar convulsiones.

El tener una convulsión única ocasionada por fiebre, trauma a la cabeza, no necesariamente significa que la persona padece de epilepsia.

### **PRONÓSTICO**

La epilepsia no suele curarse, sin embargo, en la gran mayoría de las personas los episodios de convulsiones si pueden controlarse con medicamentos, dietas, instrumentos o implante, cirugías, o combinación de estos. La mayoría de las convulsiones no suelen causar daño cerebral, pero en aquellos casos descontrolados si pueden ser dañinas e incluso ocasionar muerte súbita (SUDAEP). Es común que aquellas personas que padecen de epilepsia, en especial los menores, desarrollen problemas de conducta y comportamiento y trastornos emocionales además de la epilepsia. También puede ser estigmatizados y esto llevarlos a situaciones embarazosas, intimidación o “bullying” y otros problemas interpersonales que pueden ahuyentarlos de la escuela, trabajo o actividades sociales. En muchos casos, las personas que padecen de epilepsia suelen restringir sus actividades que le brindan independencia, como conducir vehículos de motor, participar en

actividades laborales o deportivas o recreacionales debido al temor y riesgo que un episodio convulsivo le pueda ocasionar.

## **TRATAMIENTO**

La epilepsia puede ser controlada con medicamentos, dietas, equipos especiales y/o cirugías. Para efectos de esta política, nos centraremos exclusivamente en el manejo medicamentoso de estas condiciones. Como la política trata del tema de medicamentos genéricos procedemos a describir brevemente el concepto de medicamentos genéricos bioequivalentes.

### **¿QUE ES UN MEDICAMENTO BIOEQUIVALENTE?**

Es un medicamento que no presenta diferencia significativa en cuanto a la velocidad (rate) y extensión por el cual el ingrediente activo o principal se hace o encuentra disponible en el destino de actuación de la sustancia cuando es administrado en las mismas dosis moleculares y bajo las mismas condiciones, en estudios controlados al compararse con la sustancia, producto o medicamento de marca<sup>1</sup>.

La bioequivalencia está regulada por el FDA y utiliza criterios estrictos para su aprobación, entre los que citamos:

1. Contiene el mismo ingrediente activo o principal
2. Tiene la misma potencia
3. Usa la misma presentación (tableta, cápsula, líquido, etc.)
4. La administra por la misma vía o ruta (oral, tópico, inyectable, etc.)

Un producto se considera bioequivalente si el margen de confianza (confidence interval, tanto para  $C_{max}$  y AUC<sup>3</sup> se sitúan entre el 80 al 125% (average bioequivalence or ABE).

### **¿CUÁL ES LA CONTROVERSIA HISTÓRICA?**

1. Se dice que la bioequivalencia entre un medicamento innovador (innovator) o de marca y uno bioequivalente no necesariamente significa lo mismo que dos bioequivalentes de diferentes compañías cuando los niveles se encuentran en los extremos opuestos (uno en el margen de 80% y el otro en el 120%).

---

<sup>1</sup> Uber et al. 2009 The Journal of Heart and Lung Transplantation Volume 28, Number 7 [www.fda.gov](http://www.fda.gov) según presentación de MC-21 en inglés el 6/19/2020.

<sup>2</sup>  $C_{max}$

Synonym(s): Peak Concentration

A pharmacokinetic measure used to determine drug dosing.  $C_{max}$  is the highest concentration of a drug in the blood, cerebrospinal fluid, or target organ after a dose is given, and before a second dose is administered.

<sup>3</sup> The AUC (from zero to infinity) represents the *total drug exposure across time*. AUC is a useful metric when trying to determine whether two formulations of the same dose (for example a capsule and a tablet) result in equal amounts of tissue or plasma exposure. Another use is in the therapeutic drug monitoring of drugs with a narrow therapeutic index.

2. Las propiedades farmacocinéticas entre un producto genérico bioequivalente y uno innovador o de marca, medidos en voluntarios saludable no necesariamente se reproducen en sujetos enfermos con múltiples condiciones de salud y metabólicas.
3. Ausencia de evaluaciones de variaciones entre pacientes dado que lo único requerido es una evaluación farmacocinética, en una dosis única, entre el medicamento genérico y el de marca o innovador.
4. La permisibilidad regulatoria que permite la sustitución por bioequivalentes, sin notificación al médico prescriptor.

**Las convulsiones se dividen en dos grandes categorías:**

#### **I-Convulsiones focales:**

Se originan en una parte del cerebro. Se considera que un 60% de las personas que padecen epilepsia tienen convulsiones focales. Suele denominarse dependiendo del área del cerebro que origina la convulsión, así pues, tenemos convulsiones del lóbulo frontal, del lóbulo temporal entre otras. Las personas que padecen de este tipo de epilepsias suelen tener cambios motores, sensoriales, psíquicos (*deja-vu*, sensación súbita de júbilo, tristeza, náusea, ira), pueden oír, oler, ver, sensaciones gustativas, etc. no reales y pudieran tener movimientos de una parte del cuerpo. Puede haber soñolencia, sensaciones oníricas, presentar comportamientos extraños y conductas repetitivas como pestañeos, "tics", movimientos de la boca y otros. Estos movimientos repetitivos se denominan automatismos. Pueden tener auras y pródromos que en algunos casos puede preceder la convulsión por horas o incluso días.




#### **II-Convulsiones Generalizadas:**

Suele originarse en un punto y extenderse rápidamente a los dos hemisferios cerebrales. Puede haber pérdida de conocimiento, caídas o contracciones masivas musculares. Se subcategorizan en:

- **Ausencia:** Puede ocasionar que la persona parezca estar con la mirada fija en el espacio, sin apenas tener contracturas musculares.
- **Convulsiones tónicas:** Ocasiona rigidez de los músculos, principalmente de la espalda, brazos y piernas.
- **Convulsiones clónicas.** Ocasionan movimientos repetitivos, espasmos de los músculos en ambos lados del cuerpo.
- **Convulsiones mioclónicas.** Espasmos o sacudidas (*twitches*) en la parte superior de brazos, piernas o parte superior del cuerpo.
- **Convulsiones atónicas.** Pérdida del tono muscular normal, súbita que puede ocasionar caídas o flexión súbita involuntaria de la cabeza.
- **Convulsiones tónica-clónica.** Combinación contracciones musculares y pérdida de conocimiento.
- **Convulsiones secundariamente generalizadas.**

### **MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS**

P.O. Box 195661, San Juan, P.R. 00919-5661

 787-474-3300  787-474-3346  asespr.org

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE DE MARCA (USA)
Carbamazepina	Carbatrol, Tegretol
Clobazam	Frisium, Onfi
Clonazepam	Klonopin
Diazepam	Diastat, Diazepam, Valium
Divalproex Sodico	Depakote, Depakote ER
Acetado de Eslicarbazepina	Aptiom
Felbamato	Felbatol
Gabapentin	Neurontin
Lacosamide	Vimpat
Lamotrigine	Lamictal
Levetiracetam	Keppra, Keppra XR
Lorazepam	Ativan
Oxcarbazepina	Oxtellar, Oxtellar XR, Trileptal
Perampanel	Fycompa
Fenobarbital	
Fenitoina	Dilantin, Phenytek,
Pregabalin	Lyrica
Primidone	Mysoline
Rufinamide	Banzel
Tiagabine Hydrochloride	Gabitril
Topiramate	Topamax, Topamax XR
Valproic Acid	Depakene
Vigabatrin	Sabril

**Epidiolex** (Cannabidiol) derivado de la marihuana para convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet fue aprobado por el FDA en junio 2018. El **cenobamate** fue aprobado por el FDA en noviembre de 2019 para adultos con episodios de convulsiones de comienzo parcial.

La **tenfluramina** fue aprobada recientemente para disminuir el número de convulsiones asociadas al síndrome de Dravet.

### **RECOMENDACIONES DE ASES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE EPILEPSIA**

La terapia con medicamentos antiepilépticos deberá iniciarse por recomendación de un médico especialista, en donde se asegure un adecuado diagnóstico con la terapia farmacológica ideal para cada paciente.

**Recomendaciones de uso de medicamentos genéricos:** Recomendación fuerte a favor de la utilización de genéricos desde la primera indicación:

1. Para pacientes por primera vez en terapia farmacológica es mandatorio la prescripción de medicamentos genéricos.
2. Se recomienda iniciar el manejo con un solo fármaco genérico (monoterapia). Si el tratamiento inicial no es exitoso, se podrá intentar la monoterapia con otro fármaco genérico.
3. Si un medicamento fracasa debido a aspectos de seguridad, se recomienda iniciar un segundo fármaco genérico (ver lista de alternativas en tabla 1), incrementando la dosis hasta la dosis adecuada o máxima tolerada y después suspender de manera titulada el primer fármaco.
4. Si un medicamento fracasa debido a falta de control de las convulsiones (crisis repetidas), iniciar un segundo fármaco genérico (ver lista de alternativas en tabla 1), incrementando la dosis hasta la dosis adecuada o máxima tolerada y después suspender de manera titulada el primer fármaco. Algunos síndromes epilépticos requieren añadir otro medicamento sin retirar el medicamento inicial.
5. Se debe considerar la adherencia al tratamiento y la dosificación adecuada, especialmente en pacientes pediátricos o con alguna comorbilidad, antes de realizar cambios de terapia.
6. Se recomienda considerar la terapia combinada con medicamentos genéricos cuando otros intentos de monoterapia no hayan liberado al paciente de las crisis.
7. No realice rutinariamente el control de niveles plasmáticos del medicamento en adultos, niños o adolescentes; solo realícelo si está clínicamente indicado.

**Las indicaciones para controlar los niveles sanguíneos de medicamentos antiepilépticos son:**

- a) Detección de la falta de adherencia a la medicación prescrita.
- b) Sospecha de toxicidad.
- c) Ajuste de la dosis de fenitoína.
- d) Manejo de las interacciones farmacocinéticas (por ejemplo, cambios en la biodisponibilidad, cambios en la eliminación y co-medicación con medicamentos que pueda generar interacciones farmacológicas).
- e) Condiciones clínicas específicas, por ejemplo, paciente que presenta estado epiléptico, insuficiencia orgánica (renal o hepática) y ciertas situaciones en el embarazo (Ver numeral 8.4).

**Sustitución de producto de marca a genérico:**

De acuerdo con el pronunciamiento de la Sociedad Americana de Epilepsia en el año 2016 (7) y de acuerdo a los estudios de bioequivalencia realizados por la FDA en pacientes con epilepsia (8), es posible realizar el cambio de un medicamento de marca a uno genérico, siempre teniendo en consideración las siguientes pautas:

1. El medicamento genérico debe ser bioequivalente al medicamento de marca según el listado descrito por la FDA (Food and Drug Administration) en el Orange book.
2. El médico debe informar al paciente y/o familiar sobre la sustitución, explicar adecuadamente el contexto y dejar constancia de esto en el expediente clínico.
3. Luego de tres a cuatro semanas de realizada la sustitución se deben determinar niveles plasmáticos del medicamento. De igual manera en ocasiones es recomendable realizar los niveles antes de la sustitución para poder comparar si realmente alcanza niveles comparables o bioequivalentes.
4. De forma simultánea el prescriptor en una visita de seguimiento debe evaluar la eficacia y la tolerabilidad del medicamento y con el dato del nivel plasmático alcanzado se mantiene o se modifica la dosis procurando que el nivel sérico este dentro del rango terapéutico, esto con el fin de minimizar el riesgo de recurrencia de convulsiones por niveles séricos insuficientes o de eventos adversos por niveles séricos excesivos. Las nuevas generaciones de medicamentos antiepilépticos aún no tienen definido el rango terapéutico, por lo que el nivel del medicamento original es importante antes de producirse el cambio.
5. Posteriormente los controles se realizan cada 3 ó 6 meses dependiendo de cada caso individual y valorando en cada uno de ellos:
  - a. Eficacia: Frecuencia y características de las crisis, o ausencia de la misma.
  - b. Efectos secundarios: Eventos desfavorables relacionados con el fármaco.
  - c. Calidad de vida: Pacientes sin crisis, sin eventos adversos y con un adecuado entorno familiar, académico y social.
  - d. Nivel plasmático del antiepiléptico, se solicita en los controles :
    - i. Cuando hay necesidad de asociar otros fármacos debido a falta de control de las crisis.
    - ii. Cuando se quiere objetivar reacciones adversas posiblemente relacionadas a toxicidad del fármaco.
    - iii. Si se desea verificar el cumplimiento terapéutico.
    - iv. Si se modifica sustancialmente el peso corporal del paciente
    - v. Cuando un paciente deja de convulsar, se debe de realizar niveles de medicamentos para establecer dichos niveles como el nivel basal del paciente.
    - vi. Cuando se cambia a un medicamento bioequivalente, luego de 3 semanas del cambio para ver si los niveles se mantienen estables.

**Por otro lado, hay que tener en cuenta:**

1. Hay pacientes que se encuentran en más de un anticonvulsivo de marca y en estos casos se recomienda que el cambio a bioequivalente se realice un medicamento a la vez. De esta manera si ocurriese un efecto no deseado podemos saber cuál es el producto afectado.

2. Para algunos antiepilépticos con un margen terapéutico estrecho, entre los que mencionamos el Tegretol y el Dilantin hay que ser más cuidadoso en el cambio.
3. Sabemos que las convulsiones focales que no evolucionan a generalizadas y que no presentan componente motor significativo, presentan menos riesgo de cambio a genéricos que las generalizadas, por lo que el cambio a medicamentos bioequivalentes no debe conllevar mayores preocupaciones.
4. En pacientes embarazadas no se recomienda el cambio a medicamentos genéricos bioequivalentes durante el embarazo.

En los casos en que se ha producido un cambio de un medicamento de marca a uno bioequivalente, se recomienda al menos un nivel de medicamento antes de producirse el cambio.

### **CONCLUSIONES GENERALES:**

En resumen, y basado en la bioequivalencia, seguridad, eficacia y costo, la evidencia es significativa a favor del uso de medicamentos genéricos bioequivalentes en pacientes de novo. La conversión de medicamento innovador o de marca a genérico bioequivalente se deberá hacer por el médico especialista con experiencia en el tratamiento de epilepsia o trastornos convulsivos y requiere inicialmente de un seguimiento y monitoreo estricto, junto al proceso de educación al paciente o familiares.

Se usarán los genéricos en los que se ha establecido su bioequivalencia y se encuentren listados en el libro FDA Orange Book.

Los médicos deben de revisar las evidencias recientes que apoyan, sugieren o recomiendan estos cambios.

**Basado en esta evidencia, la ASES recomienda que los médicos que tengan a pacientes en tratamiento con medicamentos antiepilépticos promuevan el cambio a medicamentos bioequivalentes en los casos donde no hay objeción clínica - pues hay validación con estudios de bioequivalencia.**

Paciente que se suscriba al Plan de Salud del Gobierno de Puerto Rico, de novo o que procedan de otro plan médico comercial y que al ingresar requiera o se encuentren en tratamiento con medicamentos antiepilépticos serán tratado para efectos de esta política como un paciente de novo. Aquellos pacientes que se muden a Puerto Rico de otras jurisdicciones y se acojan al Plan de Salud del Gobierno de Puerto Rico, se les debe de explicar las directrices relacionadas a medicamentos genéricos bioequivalentes, muy en particular, a los medicamentos antiepilépticos.



## REFERENCIAS

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology appraisal guidance TA481: Immunosuppressive therapy for kidney transplants in adults. October 2017
2. Immunosuppressive drugs in organ transplantation to prevent allograft rejection: Mode of action and side effects. **Journal of Immunological Sciences** November 12, 2019, Elisa Claeys, Kurt Vermeire, KU Leuven Department of Microbiology, Immunology and Transplantation, Rega Institute, Laboratory of Virology and Chemotherapy, B-3000 Leuven, Belgium.
3. Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation Article in The Netherlands Journal of Medicine · August 2013 M.S. van Sandwijk\*, F.J. Bemelman, I.J.M. ten Berge
4. Int J Clin Pharmacol Ther. 2020 Mar; 58(3): 183–193. Bioequivalence of two tacrolimus 1-mg formulations under fasting conditions in healthy subjects: A randomized, two-period crossover trial Lalitendu Mohanty,<sup>1</sup> Sumit Bhushan,<sup>1</sup> and Bernd Rüttger<sup>2</sup>
5. Generic Immunosuppression in Transplantation: A Controversial Analysis; Jacques Rottembourg Journal of Medical Toxicology and Clinical Forensic Medicine. Vol 5 No. 1:4, 2019  
Immunosuppressive drugs: Evidence reviewed for Generic vs. Brand, June 19,2020. MC21 presentation.
6. National Institute of Neurological Disorders and stroke. NIH <https://www.ninds.nih.gov/disorders/All-Disorders/Epilepsy-Information-Page> Date last modified: Fri, 2019-11-22 21:48
7. Epilepsy Foundation 8301 Professional Place East, Suite 200  
Landover, MD20785-722 postmaster@efa.org Tel: 301-459-3700; 800-EFA-1000 (332-1000) Fax: 301-577-2684