



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 007-DETS-IETSI-2023 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LACOSAMIDA COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA FOCAL REFRACTARIA

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Febrero, 2023

EQUIPO REDACTOR

1. Alejandro Hector Huapaya Cabrera – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
2. Miguel Ángel Guevara Cruz – sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
3. Rubén Arturo Aguirre Ipenza – director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación – IETSI – EsSalud.
4. Karla Vanessa Rivera Vargas – equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.

CONSULTORES EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Edwin Martin Lazo Rivera, médico especialista en neurología pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de la Red Asistencial Arequipa – EsSalud.
- Mónica Liz Rufasto Goche, médica especialista en neurología pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.
- Elisa Lavinia Herles Romero, médica especialista en neurología pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y los consultores en aspectos clínicos manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.



CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de lacosamida como tratamiento complementario en pacientes pediátricos con epilepsia focal refractaria. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 007-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EA	Evento adverso
EAE	Evento adverso serio
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FAE	Fármacos antiepilépticos
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
IC	Intervalo de confianza
INSN	Instituto Nacional de Salud del Niño
MA	Metaanálisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RS	Revisiones sistemáticas
RR	Riesgo Relativo
SEN	Sociedad Española de Neurología
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network



I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de lacosamida para el tratamiento de pacientes pediátricos con epilepsia focal refractaria. Así, el médico Dr. Edwin Martín Lazo Rivera, especialista en neurología pediátrica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo - Red Asistencial Arequipa y la Dra. Rebeca Fiorella Valdivia Bravo, especialista en pediatría del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI sus respectivas solicitudes de autorización de uso del producto farmacéutico lacosamida no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con los médicos especialistas en neurología pediátrica Dr. Edwin Martín Lazo Rivera perteneciente al Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo - Red Asistencial Arequipa, Dra. Elisa Herles Romero y Dra. Mónica Rufasto ambas pertenecientes al Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes pediátricos con epilepsia focal refractaria*
Intervención	Lacosamida [†] como tratamiento complementario a la terapia anticonvulsiva de base
Comparador	Mejor terapia de soporte complementario a la terapia anticonvulsiva de base
Desenlace	Reducción de las crisis convulsivas [‡] Ausencia de crisis convulsivas Calidad de vida Eventos adversos

*Refractaria a fármacos antiepilépticos disponibles en EsSalud: lamotrigina, levetiracetam, carbamazepina, topiramato, fenitoína, divalproato, fenobarbital

[†]DIGEMID¹: Lacosamida en comprimidos, se indica en dosis de mantenimiento como terapia complementaria de 100 mg a 200 mg dos veces por día (de 200 mg a 400 mg por día) en adolescentes y niños que pesan 50 kg o más. Para niños o adolescentes menores de 17 años con peso menor de 50 kg, las dosis deben ajustarse en mg/kg.²

[‡]Reducción del 50 % o más en la frecuencia de convulsiones.

¹ Ficha técnica de Lacosamida de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), 2020.

² Según la ficha técnica de FDA (2022), la dosis de mantenimiento según el peso: 30 kg a < 50 kg: 4-8 mg/kg/d solución oral; 11 kg a <30 kg: 6-12 mg/kg/d solución oral; 6 kg a < 11 kg: 6-12 mg/kg/d solución oral. Según la ficha técnica de la EMA (2022), la dosis de mantenimiento según el peso: 30 kg a < 50 kg: 8 mg/kg/d solución oral; 20 kg a <30 kg: 10 mg/kg/d solución oral; 10 kg a < 20 kg: 12 mg/kg/d solución oral.



II. ASPECTOS GENERALES

La epilepsia es una condición del sistema nervioso central caracterizada por crisis epilépticas recurrentes y no provocadas por desencadenantes inmediatos identificables. Así, la crisis epiléptica es aquel acontecimiento transitorio de signos y/o síntomas originados por una actividad neuronal cerebral sincrónica anormal o excesiva, que puede manifestarse por fenómenos sensitivos, motores, sensoriales o autonómicos con o sin pérdida de la conciencia, ya que dependen del área cerebral donde se originan. En ese sentido, las crisis convulsivas se clasifican según tres posibilidades de origen: las de inicio focal, generalizado y desconocido. Las crisis focales, a su vez, se pueden subclasificar en aquellas que tienen pérdida o no de la conciencia, para posteriormente categorizar si los síntomas son motores o no motores. En consecuencia, los especialistas deciden el abordaje terapéutico de los pacientes con epilepsia focal teniendo en cuenta esta clasificación, adicional a la etiología y a las comorbilidades asociadas (Reséndiz-Aparicio et al., 2019, Fisher et al., 2017, INSN., 2020).



En todo el mundo, la epilepsia afecta aproximadamente a 65 millones de personas, reportándose una incidencia de la epilepsia de 67,8 por 100 000 habitantes en los países en desarrollo (Mohammadzadeh et al., 2022). En el Perú, se estima que la prevalencia de epilepsia es de 11,9 a 32,1 por cada 1000 personas (Burneo et al., 2017). Asimismo, es conocido que la incidencia de la epilepsia en la población pediátrica es de aproximadamente 0,5 % a 1 % de la población general. Además, algunos estudios sugieren que hasta el 60 % de los pacientes pediátricos con epilepsia presentarán remisión de su condición, mientras que alrededor del 20 % a 30 % de los pacientes con epilepsia serán refractarios al tratamiento médico (Ortiz de la Rosa et al., 2015).



El tratamiento estándar con medicamentos antiepilépticos (i.e. carbamazepina, fenitoína, etc.) controla las crisis en la mayoría de los casos, sin embargo, existe un grupo de pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento. La epilepsia refractaria o farmacorresistente es definida por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) como aquella que “ha fracasado el ensayo terapéutico con dos fármacos antiepilépticos (FAE), ya sea en monoterapia o en combinación; los cuales han sido bien tolerados, adecuadamente seleccionados y empleados, para conseguir una libertad de crisis mantenida en el tiempo” (SEN, 2019; NICE, 2022). Así, en los pacientes con epilepsia refractaria a fármacos antiepilépticos crónica, donde no existen opciones de tratamiento quirúrgico, debe intentarse tratamiento con diferentes FAE, empleando una politerapia racional (SEN, 2019). Esto con el objetivo de conseguir la mejor calidad de vida posible, es decir, el control de las crisis con la menor cantidad de eventos adversos.



El Petitorio Farmacológico de EsSalud incluye carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam, topiramato, ácido valproico, fenobarbital y fenitoína para el tratamiento de los pacientes con epilepsia focal refractaria como terapia anticonvulsiva de base. No obstante, los especialistas consideran que la adición de lacosamida, un anticonvulsivo

aprobado por la Agencia Reguladora de Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés European Medicines Agency) como tratamiento adyuvante a la terapia anticonvulsiva de base en la población pediátrica con epilepsia focal (FDA 2022, EMA 2022)³, generaría un beneficio para los pacientes pediátricos con epilepsia focal refractaria a los FAE disponibles en EsSalud, con el objetivo de disminuir la frecuencia o lograr la ausencia de las convulsiones mejorando así la calidad de vida.

Lacosamida es un nuevo medicamento anticonvulsivo que intensifica de forma selectiva la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje, efecto que da como resultado la estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables y la inhibición de la activación neuronal repetitiva, sin afectar la excitabilidad neuronal fisiológica (SEN, 2019, Arzimanoglu et al., 2019). En el Perú, lacosamida cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo las denominaciones de LACOTEM 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg descrito en la Tabla 2. Lacosamida está aprobado para pacientes a partir de los 4 años con convulsiones de inicio parcial (focal) como monoterapia o terapia adyuvante o complementaria. Para niños o adolescentes menores de 17 años con peso menor de 50 kg, las dosis deben ajustarse en mg/kg. Cabe indicar que lacosamida no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos esenciales (PNUME) (MINSA 2018) o el Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2022).

Tabla 2. Registro sanitario de Lacosamida en el Perú

Nombre	Registro sanitario (RS)	Titular del registro	Presentación	Costo Unitario (*)	Costo del tratamiento (‡)
LACOTEM 50 mg (+)	EE08633 RS Anterior: E23097	TECNOFAR MA S.A.	Caja de cartulina por 7, 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos de 50 mg	S/ 1.70 Presentación: Caja Envase Blíster Comprimidos x 28 unid.	S/ 204.00 ^a
				S/ 2.19†	S/ 262.8 ^b
LACOTEM 100 mg (+)	E22992	TECNOFAR MA S.A.	Caja de cartulina por 7, 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos de 100 mg	S/ 3.13 Presentación: Caja Envase Blíster Comprimidos x 30 unid. Precio de empaque: S/ 93.81	S/ 187.62 ^c

³ Según la ficha técnica de FDA, lacosamida está aprobado para el tratamiento como monoterapia o tratamiento complementario de las convulsiones de inicio parcial en pacientes mayores de un 1 mes de edad. Según la ficha técnica de la EMA, lacosamida está aprobado como terapia adyuvante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años con epilepsia.



LACOTEM 150 mg (+)	EE08632 RS Anterior: E22991	TECNOFAR MA S.A.	Caja de cartulina por 14, 28, 30, 56 y 60 recubiertos de 150 mg	-----	-----
LACOTEM 200 mg (+)	EE08634 RS Anterior: E23078	TECNOFAR MA S.A.	Caja de cartulina por 14, 28, 30, 56 y 60 recubiertos de 200mg	S/ 4.75 Presentación: Caja Envase Blister Comprimidos x 28 unid. Precio de empaque: S/ 133.00	S/ 285.00 ^d

+Obtenido de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos de DIGEMID (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>).

* Obtenido del Observatorio de precios de DIGEMID (<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>). Fecha de acceso: 22 de diciembre del 2022.

†Obtenido de Sistema SAP de EsSalud.

‡ Costo mensual de Lacosamida.

En relación a los costos de lacosamida extraídos del Observatorio de Precios de DIGEMID (Tabla 2), se menciona que no se cuenta con registros de precios en el sector público. El precio referencial corresponde a: (i) Para LACOTEM 50 mg corresponde al establecimiento privado de la Farmacia del Instituto Nacional del Niño de San Borja, (ii) Para LACOTEM 100 mg corresponde al establecimiento privado de la Farmacia de la Clínica San Borja y (iii) Para LACOTEM 200 mg corresponde al establecimiento privado de la Farmacia del Instituto Peruano de Neurociencias-IPN.



Lacosamida se indica en dosis de mantenimiento como terapia complementaria de 100 mg a 200 mg dos veces por día (de 200 mg a 400 mg por día). Asimismo, es preciso mencionar que la terapia debe iniciar con una dosis de 50 mg dos veces por día (100 mg por día), conforme a la respuesta y la tolerabilidad de cada paciente, la dosis puede incrementarse 50 mg dos veces por día (100 mg por día) en intervalos semanales.

Para una dosis de mantenimiento de 200 mg: ^a En caso de considerar lacosamida 50 mg, sería 2 tabletas de 50 mg cada 12 horas por 30 días, el costo mensual asciende a S/ 204.00 y el costo anual a S/ 2,448.00. ^b Lacosamida 50 mg, sería 2 tabletas de 50 mg cada 12 horas por 30 días, el costo mensual asciende a S/ 262.80 y el costo anual corresponde a S/ 3,153.60. ^c Considerando el tratamiento con lacosamida 100 mg, sería 1 tableta cada 12 horas por 30 días, el costo mensual asciende S/ 187.62 y el costo anual a S/ 2,251.44.



Para una dosis de mantenimiento de 400 mg: ^a En caso de considerar lacosamida 50 mg, sería 4 tabletas de 50 mg cada 12 horas por 30 días, el costo mensual asciende a S/ 408.00 y el costo anual a S/ 4,896.00 (en caso de considerar el precio del SAP de EsSalud, el costo mensual asciende a S/ 525.60 y el costo anual a S/ 6,307.2). ^c Considerando el tratamiento con lacosamida 100 mg, sería 2 tableta cada 12 horas por 30 días el costo mensual asciende a S/ 375.24 y el costo anual a S/ 4,502.88. ^d En caso

se considere lacosamida 200 mg, sería 1 tableta cada 12 horas por 30 días, el costo mensual asciende S/ 285.00 y el costo anual a S/ 3,420.00.

Así, el objetivo del presente informe preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de lacosamida como tratamiento complementario a la terapia anticonvulsiva de base, en comparación con la mejor terapia de soporte asociada a la terapia anticonvulsiva de base, en pacientes pediátricos con epilepsia focal refractaria a los FAE disponibles en EsSalud.

III. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica exhaustiva se llevó a cabo con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de lacosamida para el tratamiento de pacientes pediátricos con epilepsia focal refractaria a los FAE disponibles en EsSalud. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) de: la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la American Academy of Neurology (ANN), la American Epilepsy Society (AES), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), la Internacional Database of GRADE Guideline (BIGG), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) y el Ministerio de Salud del Perú (MINSa). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las bases el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y el repositorio institucional de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Finalmente, se realizó una búsqueda en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.



La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección: GPC, ETS, RS de ensayos clínicos (EC) con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III.



Se elaboraron estrategias de búsqueda sensibles en bases de datos bibliográficas y sitios web para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO. Las estrategias de búsqueda incluyeron términos relacionados con la intervención y población de interés. Se emplearon términos MeSH⁴, así como términos de lenguaje libre, junto con operadores booleanos para cada una de las bases de datos



⁴ Término MeSH: Es el acrónimo de Medical Subject Headings, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

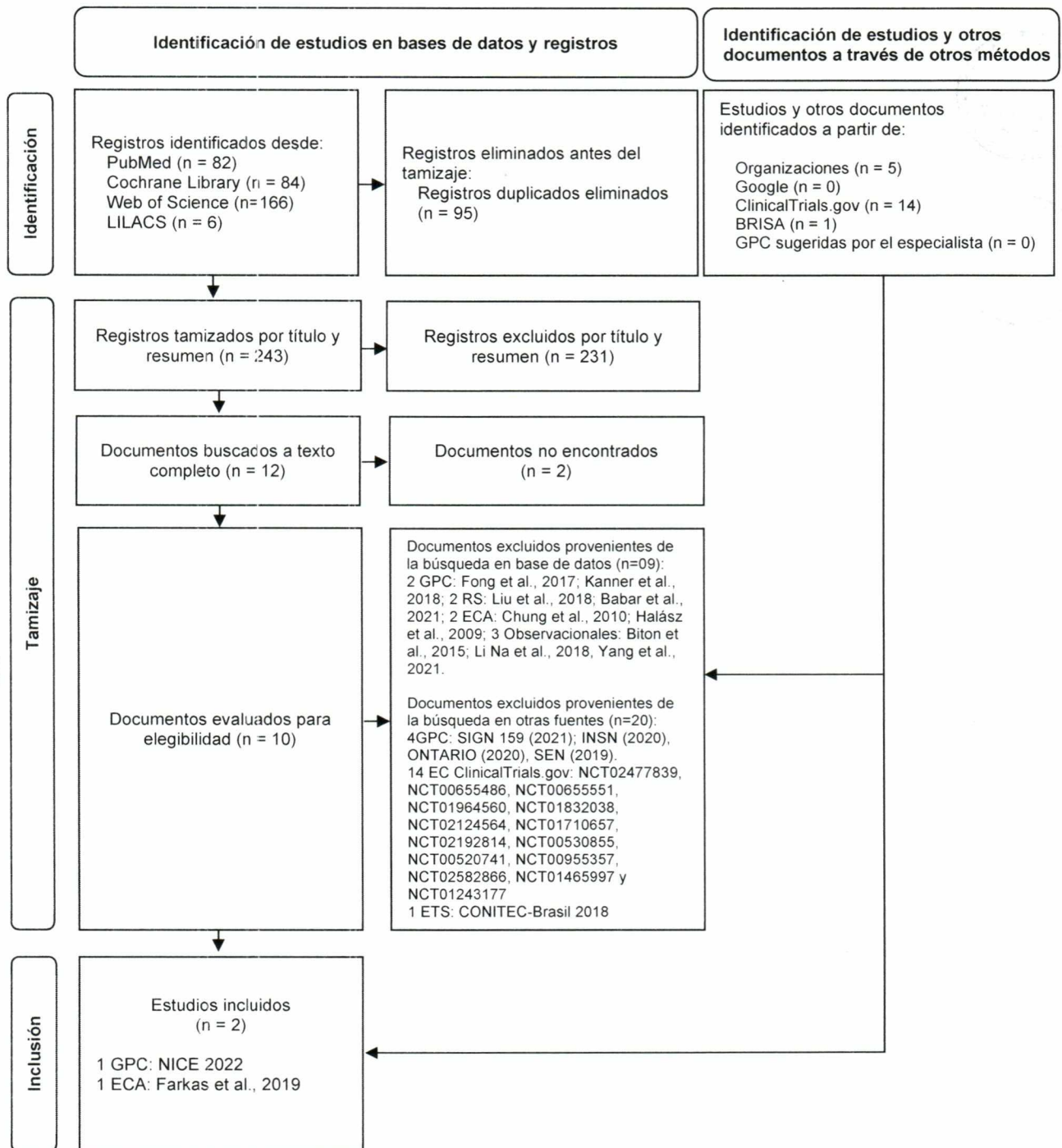
elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsqueda en PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS, junto con los resultados obtenidos, se presentan en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material suplementario.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de los estudios se realizó en una primera fase por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de manera independiente (búsqueda par); evaluando los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO y seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo en una segunda fase por un único evaluador. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujoograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; EC: ensayo clínico, ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; INSN: Instituto Nacional de Salud del Niño; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Brasil)

Flujoograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71

Luego de la búsqueda bibliográfica, se incluyó una GPC elaborada por la National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022), y un ECA de fase III, NCT01921205 (Farkas et al., 2019).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC NICE “*Epilepsies in children, young people and adults*” publicada en el año 2022 recomienda el uso de lacosamida como tratamiento complementario de primera línea en los pacientes pediátricos con epilepsia focal refractaria, una población similar a la pregunta PICO del presente dictamen. Así, según el comité de especialistas de la GPC NICE 2022, los desenlaces que favorecieron dicha recomendación “reducción superior al 50 % en la frecuencia de las convulsiones focales” y “ausencia de convulsiones” presentaron una calidad de la evidencia⁵ de muy baja a moderada, luego de llevar a cabo una RS y MA en red en el que incluyeron otros anticonvulsivos y combinaron población adulta y pediátrica. En ese sentido, el comité indicó que los resultados de las intervenciones presentaron falta de direccionalidad dado que tuvieron amplios intervalos de confianza. En consecuencia, debemos tomar dicha recomendación con precaución porque la RS y MA en red no fue llevada a cabo en la población de interés de la pregunta PICO, sino fue agrupada con otros ECA que evaluaron la eficacia y seguridad de otros anticonvulsivos, y que incluyeron población pediátrica y adulta.



Así, pasaremos a evaluar el estudio de Farkas et al., 2019 (NCT01921205). Este es un ECA de fase III de doble ciego y aleatorizado (1:1), controlado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de la lacosamida⁶ como tratamiento adyuvante en niños y adolescentes (edad ≥ 4 a < 17 años) con convulsiones focales (de inicio parcial) no controladas (i.e. refractarias a al menos dos FAE). El estudio tuvo dos periodos: el de la titulación⁷ (desde la línea de base hasta el inicio del mantenimiento, duración seis semanas) y el del mantenimiento⁸ (durante diez semanas recibían la dosis terapéutica). Así, los pacientes de la muestra del estudio recibieron al menos uno a tres FAE a dosis estables como tratamiento de base por lo menos durante cuatro semanas antes del inicio del estudio, y luego fueron aleatorizados a placebo o lacosamida como tratamiento adyuvante. El desenlace primario fue el cambio en la frecuencia de las convulsiones

⁵ La calidad de la evidencia se evaluó mediante el Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation- Network meta-analysis (GRADE-NMA). La certeza de los resultados disminuyó según el sesgo dentro del estudio, el sesgo de informe, la falta de direccionalidad, la imprecisión, la heterogeneidad y la incoherencia (inconsistencia).

⁶ Los pacientes que pesaban < 50 kg iniciaron lacosamida o placebo equivalente a una dosis de 2 mg/kg/d (solución oral), y los que pesaban ≥ 50 kg tenían una dosis inicial de 100 mg/d (comprimidos). Después de una titulación de seis semanas, los pacientes que alcanzaron el rango de dosis objetivo para su peso (< 30 kg: 8-12 mg/kg/d solución oral; $\geq 30 - < 50$ kg: 6-8 mg/kg/d solución oral; ≥ 50 kg: comprimidos de 300-400 mg/d) entraron en un periodo de mantenimiento de 10 semanas.

⁷ Periodo de titulación de la dosis, en el que se aumentaba desde la dosis basal hasta alcanzar la dosis terapéutica blanco.

⁸ Periodo de mantenimiento, en el que se mantenía la dosis terapéutica blanco.

focales durante 28 días desde la línea de base hasta el inicio del mantenimiento, y los desenlaces secundarios fueron: el cambio en la frecuencia de las crisis focales durante 28 días desde la línea de base hasta el final del mantenimiento, la reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis focales hasta el inicio del mantenimiento, el aumento de $\geq 25\%$ en las convulsiones focales durante 28 días hasta el final del mantenimiento, la proporción de días sin convulsiones hasta el inicio del mantenimiento, y la proporción de pacientes que completaron el mantenimiento sin convulsiones (estado libre de convulsiones) hasta el final del mantenimiento.

Así, se enrolaron un total de 172 pacientes en el grupo placebo y 171 en el grupo lacosamida. Las características basales de los participantes estuvieron balanceadas entre los grupos de estudio, evidenciándose en la muestra total una edad media de 10.7 años, un porcentaje de pacientes masculinos del 55.4 %, una duración media de la epilepsia de 6.02 años, mientras que el 50.4 %, el 14.3 % y el 3.2 % habían usado previamente de uno a tres, de cuatro a seis, y más de siete FAE, respectivamente, para el control de sus síntomas. En ese sentido, la población del estudio de Farkas et al., 2019 es representativa de la población de la pregunta PICO del presente dictamen.

Con relación a la eficacia, los resultados mostraron que, en la población total del estudio, lacosamida, en comparación con el placebo, presentó una mayor reducción de la mediana de la frecuencia de las convulsiones focales durante 28 días desde la línea de base hasta el inicio del mantenimiento (10.41 vs. 8.77, respectivamente) y desde la línea de base hasta el final del mantenimiento (10.41 vs. 8.69, respectivamente). Así, los autores reportan que, en la población total del estudio, lacosamida, respecto al placebo, redujo un 31.72 % ($p < 0.001$) y un 30.18 % ($p < 0.001$) la frecuencia de convulsiones focales durante 28 días desde la línea de base al inicio y al final del mantenimiento, respectivamente.

Asimismo, los autores reportaron en la población total del estudio unas tasas de respuesta del 50 % ($\geq 50\%$ de reducción) del 52,9 % (90/170) y del 33,3 % (56/168) para lacosamida y placebo, respectivamente, desde la línea de base hasta el final del mantenimiento (riesgo relativo [RR] 1.58, intervalo de confianza [IC] al 95 % [IC 95 %] 1.22-2.05, valor del $p < 0.001$ ⁹). Además, hasta el final del período de mantenimiento, se observó que el 15 % (23/152) de pacientes del grupo lacosamida y el 9.7 % (15/154) pacientes del grupo placebo presentaron resolución completa de las convulsiones (RR 1.55, IC 95 % 0.84 - 2.86, valor del $p = 0.157$ ¹⁰).

Con respecto a los eventos adversos, se observó que lacosamida presentó un perfil de seguridad comparable con el placebo en la población total del estudio¹¹. Esto porque, durante un período de tratamiento de 24 semanas de duración total del estudio, el grupo

⁹ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: ttesti 90 80 56 112.

¹⁰ Valor de p calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el comando en Stata: ttesti 23 129 15 139.

¹¹ Según la página web <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01921205>, accedida el 21 de febrero del 2023.

lacosamida y el grupo placebo presentaron un total de eventos adversos serios (EAS) de 6.43 % (11/171) y 7.56 % (13/172), otros eventos adversos (EA) sin incluir los serios de 49.7 % (85/171) y 35.47 % (61/172), una discontinuación del tratamiento por EA del 0.6 % (1/171) y 1.2 % (2/172) y una mortalidad del 0 % para cada grupo. De los EA más frecuentes, la somnolencia y los mareos fueron los informados con mayor frecuencia, principalmente durante la titulación, tanto en el grupo placebo como en el grupo lacosamida. Dentro de los EAS (grado 3 a 5), se reportó que 4,7 % (8/171) y 5,8 % (10/172) se presentaron en pacientes tratados con lacosamida y placebo, respectivamente, y ninguno fueron considerados como relacionado con el fármaco por los investigadores.

Por lo tanto, el análisis del estudio de Farkas et al., 2019 muestra un mayor beneficio de lacosamida, respecto al placebo, como tratamiento complementario a la terapia anticonvulsiva de base, en los pacientes pediátricos con epilepsia focal refractaria. Esto porque lacosamida, en comparación con el placebo, al final del tratamiento de mantenimiento, mostró una reducción de alrededor del 30 % de la frecuencia de convulsiones, con un mayor porcentaje de pacientes (58 %) que alcanzaron el desenlace reducción de ≥ 50 % de episodios convulsivos, en la población total del estudio. Si bien no se evidenció un beneficio en la resolución completa de convulsiones, lacosamida mostró un perfil de seguridad tolerable respecto al placebo, ya que presentó similares porcentajes de EAS (6.43 % vs. 7.56 %), EA sin incluir los serios (49.7 % vs. 35.47 %) y de discontinuación del tratamiento por EA (0.6 % vs. 1.2 %), sin ningún evento de mortalidad durante toda la duración del estudio. En consecuencia, con los resultados del ECA de Farkas et al., 2019 se puede establecer que lacosamida ofrece un beneficio clínico adicional a la terapia anticonvulsiva de base respecto a la reducción de crisis convulsivas en la población de la pregunta PICO del presente dictamen.

Entre las principales limitaciones del estudio de Farkas et al., 2019 tenemos que hubo un 32 % de pacientes incluidos en el estudio que no presentaron historia previa de falla a FAE. No se sabe con exactitud si estos pacientes recibieron concomitantemente al menos dos FAE durante la duración del ensayo clínico. No obstante, dado que alrededor del 70 % de los pacientes incluidos del estudio corresponde al perfil de la pregunta PICO, es decir, pacientes pediátricos con epilepsia focal refractaria, es posible extrapolar los datos del ECA de Farkas et al., 2019 a nuestra población de interés. Asimismo, debido a que según el protocolo, la titulación de las dosis de los medicamentos hasta conseguir las dosis terapéuticas fueron a criterio del investigador, esto podría introducir un riesgo de sesgo de intervención. Esto porque, los investigadores pueden haber titulado las dosis del fármaco de estudio con mayor prontitud que las del control, o complementar con tratamientos o cuidados adicionales para mejorar la tolerancia. No obstante, al contar con un diseño de doble ciego, el cual aparentemente se mantuvo debido a que las características externas de las presentaciones orales de los medicamentos fueron similares, y dado que se presentaron eventos de seguridad similares en ambos grupos, este riesgo de sesgo se reduce



considerablemente. Cabe indicar que, en el ámbito clínico, este procedimiento de titular las dosis según tolerancia hasta conseguir las dosis terapéuticas son bastante común, por lo que estaría de acuerdo con el procedimiento del protocolo del ECA de Farkas et al., 2019.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) la GPC NICE 2022 recomienda el uso de lacosamida como terapia complementaria en pacientes pediátricos con epilepsia focal, con una calidad de la evidencia de muy baja a moderada respecto a los desenlaces “reducción superior al 50 % en la frecuencia de las convulsiones focales” y “ausencia de convulsiones”. Dicha recomendación debe ser tomada con precaución, ya que se basó en una RS y MA en red llevada a cabo por el comité de expertos que mostró intervalos de confianza de los resultados muy amplios, e incluyó ECA de otros FAE, agrupando a población adulta y población pediátrica. Sin embargo, nos proporciona evidencia de forma indirecta para la población pediátrica. ii) La evidencia proveniente del ECA de fase III de Farkas et al., 2019 llevada a cabo en una muestra representativa de la población de la pregunta PICO muestra un beneficio a favor de lacosamida, en comparación con el placebo, como terapia complementaria a FAE, respecto a la reducción de las crisis convulsivas. Así, dicho estudio mostró que lacosamida, en comparación con el placebo, redujo alrededor del 30 % de la frecuencia de convulsiones, con un mayor porcentaje (58 %) de pacientes que alcanzaron una reducción de ≥ 50 % episodios convulsivos, en una muestra de pacientes pediátricos (entre 4 a 17 años) con epilepsia focal refractaria. Asimismo, mostró que lacosamida, en comparación con el placebo, presentó un perfil de seguridad tolerable, ya que presentó similares porcentajes de EAS (6.43 % vs. 7.56 %), EA sin incluir los serios (49.7 % vs. 35.47 %) y de discontinuación del tratamiento por EA (0.6 % vs. 1.2 %), sin ningún evento de mortalidad durante toda la duración del estudio. iii) Por lo tanto, la evidencia científica disponible a la fecha muestra un perfil de riesgo/beneficio favorable para lacosamida en la población de la pregunta PICO del presente dictamen.



VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de lacosamida para el tratamiento complementario en pacientes pediátricos con epilepsia focal refractaria, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente informe preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arzimanoglou A, Kalilani L, Anamoo MA, Cooney M, Golembesky A, Taeter C, Bozorg A, Tofighty A, Wheless J. Role of observational studies in supporting extrapolation of efficacy data from adults to children with epilepsy - A systematic review of the literature using lacosamide as an example. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019 Jul;23(4):589-603. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.05.002. Epub 2019 May 9. PMID: 31171490.
- Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48: 1308–1317.
- Babar_RK, Bresnahan_R, Gillespie_CS, Michael_BD. Lacosamide add-on therapy for focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 5. Art. No.: CD008841. DOI: 10.1002/14651858.CD008841.pub3.
- Burneo, Jorge G, Steven David A, Arango Miguel, Zapata Willy, Vasquez Carlos M, Becerra Alicia. La cirugía de epilepsia y el establecimiento de programas quirúrgicos en el Perú: El proyecto de colaboración entre Perú y Canadá. *Rev. Neuropsiquiatr* vol.80 no.3 Lima jul./set. 2017.
<http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v80i3.3155>
- Chung S, Sperling MR, Biton V, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010; 51: 958–967.
- CONITEC, *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde*. Lacosamida como terapia aditiva em pacientes com epilepsia focal refratários aos tratamentos prévios com os fármacos antiepilépticos disponíveis no SUS. 2018.
- EMA. 2022. Vimpat (Lacosamide). European Medicines Agency.2022 Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimpat-epar-product-information_en.pdf
- EsSalud. 2022. Petitorio Farmacologico de Essalud. 2022. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html.
- Farkas V, Steinborn B, Flamini JR, Zhang Y, Yuen N, Borghs S, Bozorg A, Daniels T, Martin P, Carney HC, Dimova S, Scheffer IE; SP0969 Study Group. Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology*. 2019 Sep 17;93(12): e1212-e1226. doi: 10.1212/WNL.0000000000008126. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31462582; PMCID: PMC6808531.
- FDA. 2022. VIMPAT® (lacosamide). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/022253s055,022254s045,022255s037lbl.pdf
- Fisher, RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017; 58:522-30.
- Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50: 443–453.
- Hong Z, Inoue Y, Liao W, Meng H, Wang X, Wang W, Zhou L, Zhang L, Du X, Tennigkeit F; EP0008 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsy Res*. 2016 Nov;127:267-275. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.08.032. Epub 2016 Sep 1. PMID: 27669155



- Hongju Liu & Xiaoli Xu (2017): Influence of adjunctive lacosamide in patients with seizures: a systematic review and meta-analysis, International Journal of Neuroscience, DOI: 10.1080/00207454.2017.1408619
- INSN, Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) – San Borja. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Epilepsia en Pediatría. 2020. Disponible en: <https://www.insnsb.gob.pe/guias-de-practica-clinicas/>
- Mohammadzadeh, Parisa, Nazarbaghi Surena. The prevalence of drug-resistant-epilepsy and its associated factors in patients with epilepsy- Clinical Neurology and Neurosurgery- Volume 213, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.107086>
- NICE, National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline [NG217]. April 2022. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217#:~:text=This%20guideline%20covers%20diagnosing%20and,risks%20for%20people%20with%20epilepsy>
- ONTARIO, Brain Institute. Clinical guidelines for the management of epilepsy in adults and children. Version 2.0, Updated March 2020.
- Ortiz de la Rosa, Johann Sebastián, Ramírez Silvana, Rueda María Camila. Uso de lacosamida en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria como terapia adjunta, revisión sistemática de la literatura. Acta Neurol Colomb. [Internet]. 2015 Apr [cited 2022 Nov 23]; 31 (2): 217-222. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482015000200015&lng=en. <https://doi.org/10.22379/2422402232>
- PNUME, Minsa 2018. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud N°1361-2018/MINSA. Lima. Perú. Disponible en: https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/bitstream/handle/DIGEMID/149/PNUME_2018_Ed.pdf?sequence=3&isAllowed=y Reséndiz, Aparicio Juan C., Pérez-García Juan C., Olivas-Peña Efraín, García-Cuevas Enrique, Roque-Villavicencio Yuridia L., Hernández-Hernández Marisela et al. Guía clínica. Definición y clasificación de la epilepsia. Rev. mex. neurocienc. [revista en la Internet]. 2019 Abr [citado 2022 Nov 25]; 20(2):7-12. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-50442019000200007&lng=es. Epub 28-Mar-2022. <https://doi.org/10.24875/rmn.m19000052>
- SEN, Sociedad Española de Neurología (SEN). Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019. Disponible en: <http://epilepsia.sen.es/?p=3079>
- SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. 2021
- Verrotti Alberto, Loiacono Giulia, Pizzolorusso Antonella, Parisi Pasquale, Bruni Oliviero, Luchetti Anna, et al. Lacosamide in pediatric and adult patients: Comparison of efficacy and safety. Seizure 22(2013) 210-216.
- Yang C, Yang Y, Peng Y, Zhang L, Yu D. Efficacy and safety of lacosamide in pediatric patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Epilepsy Behav. 2022 Sep;134: 108781. doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108781. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914435.



VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir lacosamida¹, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante² al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico) de acuerdo a la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes con epilepsia focal refractaria
Grupo etario	Pacientes menores de 18 años.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento³	Se deben cumplir con los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Fracaso del ensayo terapéutico con dos fármacos antiepilépticos en monoterapia o en combinación). - Contar con hemograma, perfil hepático y renal completo basal. - Contar con electrocardiograma basal. - Prueba de embarazo negativa (BHCG negativo), en adolescentes con actividad sexual.
Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento³ y al seguimiento con el Anexo N° 07	Presentar la siguiente información cada 6 meses después de iniciado el tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Electrocardiograma después de que se alcanza la dosis de mantenimiento. - Monitoreo de pensamientos y comportamientos suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento. - Notificación de sospecha de efecto secundario o de reacción adversa registrada en el ESSI (pestaña de notificación de RAM) y con resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia⁴ del centro asistencial.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de adherencia al tratamiento. - Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto. - Otros, según ficha técnica aprobada por DIGEMID.

¹ Dado que el tratamiento solicitado es con comprimidos de 50 mg y 100 mg, el peso del paciente pediátrico debe ser de 50 kg o más. Para niños o adolescentes menores de 17 años con peso menor de 50 kg, las dosis deben ajustarse en mg/kg, siguiendo lo indicado por la ficha técnica aprobada por DIGEMID.

² El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de neurología o neurología pediátrica

³ El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

⁴ Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud"

(http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecn/RS_002-1ETS1-2019.pdf)



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 5 de diciembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 Epilepsies, Partial[Mesh] OR Focal Epilep*[tiab] OR Focal Seizure*[tiab] OR Partial Epilep*[tiab] OR Partial Seizure*[tiab] OR Occipital Epilep*[tiab] OR Occipital Seizure*[tiab] OR Gelastic Epilep*[tiab] OR Gelastic Seizure*[tiab] OR Uncinate Epilep*[tiab] OR Uncinate Seizure*[tiab] AND (Lacosamide[Mesh] OR Vimpat[tiab] OR Lacosamide[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	82

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 5 de diciembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Epilepsies, Partial] explode all trees	793
	#2 (Focal NEAR/1 Epilep*):ti,ab,kw	830
	#3 (Focal NEAR/1 Seizure*):ti,ab,kw	285
	#4 (Partial NEAR/1 Epilep*):ti,ab,kw	865
	#5 (Partial NEAR/1 Seizure*):ti,ab,kw	884
	#6 (Occipital NEAR/1 Epilep*):ti,ab,kw	3
	#7 (Occipital NEAR/1 Seizure*):ti,ab,kw	0
	#8 (Gelastic NEAR/1 Epilep*):ti,ab,kw	0
	#9 (Gelastic NEAR/1 Seizure*):ti,ab,kw	1
	#10 (Uncinate NEAR/1 Epilep*):ti,ab,kw	0
	#11 (Uncinate NEAR/1 Seizure*):ti,ab,kw	0
	#12 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	2186
	#13 MeSH descriptor: [Lacosamide] explode all trees	101
	#14 Lacosamide:ti,ab,kw	294
	#15 Vimpat:ti,ab,kw	25
	#16 #13 OR #14 OR #15	294
	#17 #12 AND #16	84



Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	Web Science Fecha de búsqueda: 5 de diciembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (TS=Epilepsies, Partial OR TI=(Focal NEAR/1 Epilep*) OR AB=(Focal NEAR/1 Epilep*) OR TI=(Focal NEAR/1 Seizure*) OR AB=(Focal NEAR/1 Seizure*) OR TI=(Partial NEAR/1 Epilep*) OR AB=(Partial NEAR/1 Epilep*) OR TI=(Partial NEAR/1 Seizure*) OR AB=(Partial NEAR/1 Seizure*) OR TI=(Occipital NEAR/1 Epilep*) OR AB=(Occipital NEAR/1 Epilep*) OR TI=(Occipital NEAR/1 Seizure*) OR AB=(Occipital NEAR/1 Seizure*) OR TI=(Gelastic NEAR/1 Epilep*) OR AB=(Gelastic NEAR/1 Epilep*) OR TI=(Gelastic NEAR/1 Seizure*) OR AB=(Gelastic NEAR/1 Seizure*) OR TI=(Uncinate NEAR/1 Epilep*) OR AB=(Uncinate NEAR/1 Epilep*) OR TI=(Uncinate NEAR/1 Seizure*) OR AB=(Uncinate NEAR/1 Seizure*)) AND (TS=Lacosamide OR TI=Vimpat OR AB=Vimpat OR TI=Lacosamide OR AB=Lacosamide) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB= Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB=Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	166

Tabla 4. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 5 de diciembre de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MH Lacosamide OR Vimpat OR Lacosamide [Words] and Epilep\$ OR Aura OR Seizure\$ [Words]	6

