



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de brivaracetam (Briviact®) en epilepsia

IPT, 8/2017. V2

Fecha de publicación: 15 de febrero de 2017^{†‡}

La epilepsia es una alteración neurológica caracterizada por la predisposición mantenida a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta alteración (1). La definición de epilepsia según la International League Against Epilepsy (ILAE) requiere la aparición de dos crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) separadas por un periodo mayor de 24 horas, o bien una crisis epiléptica no provocada (o refleja) con un riesgo posterior de sufrir otra similar al riesgo de recurrencia después de sufrir dos crisis epilépticas no provocadas (> 60%); o el diagnóstico de un síndrome epiléptico (2).

La epilepsia engloba a varias situaciones clínicas que se diferencian por la edad de inicio, tipo de crisis, etiología, pronóstico y respuesta al tratamiento. Las crisis epilépticas se definen como la presencia transitoria de síntomas y/ o signos debidos a una actividad anormal excesiva y sincrónica del cerebro (2).

Estas crisis se clasifican como generalizadas (afectan rápidamente a redes distribuidas bilateralmente) o focales (limitadas a un hemisferio). En las crisis focales (o parciales) la localización puede ser más o menos amplia. Cursan con o sin afectación de la consciencia y pueden evolucionar a generalizadas más o menos rápidamente con propagación al hemisferio contralateral (3). Se cuantifica que el 57% de las crisis son parciales. Por otro lado más del 60% de los síndromes epilépticos son síndromes focales (4).

La prevalencia de epilepsia activa varía ampliamente entre 2,7 y 40 personas por 1.000 habitantes, aunque la mayoría de los estudios la sitúan en torno a 8 de cada 1.000 habitantes. En España se calcula que hay unos 400.000 pacientes con epilepsia. La incidencia anual de epilepsia es de 31 a 57 personas por cada 100.000 habitantes, lo que supone un total de entre 12.400 y 22.000 casos nuevos cada año en España. Aproximadamente el 5%-10% de la población experimentará una crisis a lo largo de su vida y hasta un 20% de estos tendrán crisis recurrentes (4).

El pronóstico de los pacientes al inicio de su epilepsia, puede categorizarse en tres grupos: pacientes con remisión espontánea (20-30%), remisión por antiepilépticos (30-40%), persistencia de crisis epilépticas (20-30%) (1). La experiencia clínica muestra que el tratamiento con un solo fármaco antiepiléptico es efectivo para controlar las crisis epilépticas en la mayoría de los pacientes, facilita el cumplimiento y disminuye la posibilidad de efectos adversos (1). Alrededor de la mitad de los pacientes que inicien tratamiento en monoterapia conseguirán un buen control de la enfermedad con el primer antiepiléptico prescrito (5). La mayoría de los pacientes que responden al tratamiento se controlan bien con la medicación durante los dos primeros años después del diagnóstico (4).

La epilepsia farmacorresistente según ILAE se define como la incapacidad de obtener un control de las crisis cuando se han utilizado de forma adecuada 2 antiepilépticos, bien en monoterapia secuencial o en combinación.

Los factores del mal pronóstico para la remisión de las crisis epilépticas son: número de crisis antes y después (precozes) del inicio del tratamiento con antiepilépticos, crisis parciales (CP), etiología sintomática. Existe una probabilidad más elevada de muerte relacionada con la epilepsia en los pacientes sin control de sus crisis epilépticas (1).

La epilepsia provoca una gran carga para el paciente y la familia, especialmente la farmacorresistente. Los enfermos presentan problemas médicos y sociales importantes, en relación con las crisis recurrentes, la enfermedad neurológica subyacente, los efectos secundarios de la medicación y la estigmatización social (4). Además, los pacientes epilépticos presentan una mayor incidencia y prevalencia de morbilidad psiquiátrica que la población general, apareciendo en el 20-25% de ellos y especialmente en aquellos cuya epilepsia no se controla adecuadamente (1).

El tratamiento con antiepilépticos se debe iniciar cuando el paciente tenga un riesgo elevado de sufrir crisis de forma recurrente. Existen una gran variedad de fármacos antiepilépticos, la selección de estos dependerá de la eficacia del fármaco para los diferentes tipos de epilepsia, perfil de efectos adversos, posibles interacciones con el resto de medicación, características del paciente. En la medida de lo posible la elección del fármaco antiepiléptico se llevará a cabo para el tratamiento del síndrome epiléptico, y, solo si este es desconocido, se hará de acuerdo con el tipo de crisis epiléptica (1).

El tratamiento recomendado como primera línea en monoterapia por la Sociedad Española de Neurología en las crisis parciales según la evidencia es: lamotrigina, oxcarbazepina y levetiracetam, tanto en niños como adultos. En terapia en combinación han demostrado evidencia de eficacia en crisis parciales refractarias: clobazam, topiramato, lamotrigina, gabapentina, tiagabina, oxcarbazepina, levetiracetam, zonisamida, pregabalina, lacosamida, eslicarbazepina. Cabe destacar que recientemente se ha suspendido el inicio de nuevas terapias con retigabina por sus efectos adversos idiosincráticos dermatológicos y oculares (6). Perampanel también ha sido autorizado en terapia añadida en crisis parciales refractarias (7).

En los ensayos clínicos en monoterapia la variable principal recomendada por la guía europea de la Agencia Europea de Medicamentos es la tasa de pacientes libres de crisis epilépticas. La variable de eficacia primaria para ensayos *add-on* es la tasa de respondedores (porcentaje de pacientes que sufre una reducción igual a o superior al 50% en la frecuencia de las crisis) (8).

BRIVARACETAM (BRIVIACT®)

Brivaracetam (Briviact®) ha sido autorizado para el tratamiento como terapia adyuvante de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

Briviact® se presenta en comprimidos recubiertos con película de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, solución oral 10 mg/ml y solución intravenosa 10 mg/ml. La dosis de inicio recomendada es 50 mg/día ó 100 mg/día. La dosis diaria se debe administrar en dos dosis iguales, una por la mañana y otra por la noche. Se puede ajustar en función de la respuesta individual y de la tolerabilidad del paciente en un rango de dosis de 50 mg/día a 200 mg/día. Los comprimidos recubiertos con película deben administrarse por vía oral, enteros, con algo de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 12 de septiembre de 2016.

[‡] En esta nueva versión se han incorporado la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3.

En pacientes con enfermedad hepática crónica se debe considerar una dosis de inicio de 50 mg/día y una dosis máxima diaria de 150 mg dividida en 2 tomas.

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

Farmacología (9)

Brivaracetam muestra una alta y selectiva afinidad por la proteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A), una glicoproteína transmembrana localizada a nivel de vesícula presináptica en las neuronas y en células endocrinas. Aunque el papel exacto de esta proteína es desconocido, parece modular la exocitosis de los neurotransmisores. Se cree que la unión a SV2A es el mecanismo principal de la actividad anticonvulsivante de brivaracetam.

Brivaracetam muestra una farmacocinética lineal e independiente del tiempo con baja variabilidad intra- e inter-sujeto, y presenta una absorción completa, muy baja unión a proteínas, excreción renal tras extensa biotransformación, y metabolitos farmacológicamente inactivos. Estudios *in vitro* han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 pero puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19. Cuando se ensayó *in vitro* brivaracetam indujo moderadamente CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 *in vivo*. Debido a su alta lipofilia, brivaracetam tiene una alta permeabilidad a través de las membranas celulares, entre ellas, la barrera hemato-encefálica.

Eficacia (10)

El desarrollo clínico de brivaracetam para la indicación mencionada incluyó 2 estudios de fase 2 y 6 de fase 3, siendo 3 de ellos, estudios pivotaes (N01252, N01253 y N01358). También se incluyeron 3 ensayos abiertos de larga duración N01125, N01199 y N01379 con el fin de establecer la eficacia y la seguridad a largo plazo.

Los estudios pivotaes fueron todos ellos fase III, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, de grupos paralelos a dosis fijas y controlados con placebo.

Los 3 ensayos clínicos tuvieron 2 fases, un periodo basal de 8 semanas desde el screening en el que se monitorizaba la frecuencia de las crisis y que las dosis de antiepilépticos utilizados por el paciente se mantuviesen estables, y un periodo de tratamiento de 12 semanas en el que se aleatorizaba a los pacientes a placebo o brivaracetam, añadiéndose a su terapia habitual. Posteriormente los pacientes podían entrar en los ensayos abiertos de larga duración o seguir un periodo de retirada de dosis.

Los pacientes incluidos en los estudios pivotaes tenían entre 16 y 80 años con el diagnóstico bien definido de epilepsia focal o síndrome epiléptico según la clasificación de la ILAE. Todos ellos presentaban crisis epilépticas focales con o sin generalización secundaria. Los pacientes sufrieron como mínimo 2 crisis focales en los 3 meses previos al screening. Durante el periodo de monitorización de 8 semanas presentaron 8 o más crisis focales. En cuanto al tratamiento habían sido tratados con 1 ó 2 antiepilépticos sin obtener el control de las crisis (la estimulación vagal mediante electrodos estaba permitida). Se excluyeron los pacientes que presentaban únicamente crisis parciales de tipo IA, crisis en racimos, estatus epiléptico en el año previo al screening y pacientes con historia de accidente cerebrovascular en los 6 últimos meses previos al screening.

En los estudios N01252 y N01253 el porcentaje de pacientes con uso concomitante de levetiracetam se limitó al 20%. Sin embargo, en

el estudio N01358 se excluyeron los pacientes que utilizaban levetiracetam como terapia habitual o que lo habían utilizado en los 90 días previos al screening.

En los estudios N01252 y N01253 la variable primaria fue la frecuencia semanal de las crisis epilépticas focales durante el periodo de tratamiento. En el estudio N01358 la variable primaria fue la tasa de respondedores (porcentaje de pacientes que sufre una reducción igual a o superior al 50% en la frecuencia de las crisis respecto al basal). Se incluyó como variable secundaria de eficacia la frecuencia de crisis epilépticas en 28 días durante el periodo de tratamiento. También en los estudios N01252 y N01253 se trató como variable secundaria la tasa de respondedores anteriormente mencionada.

En el estudio N01252 (n=398), se incluyeron 3 grupos de dosis fijas de 20, 50, y 100 mg/día de brivaracetam y un grupo placebo. La población incluida procedía de varios países europeos y de la India. Los resultados de este estudio se muestran en la tabla 1. Se encontró diferencia estadísticamente significativa tanto para la variable primaria como la secundaria para el grupo tratado con 100mg/día.

En el estudio N01253 (n=396), se incluyeron 3 grupos de dosis fijas de 5, 20, y 50 mg/día de brivaracetam y un grupo placebo. El estudio se realizó en Canadá, Australia, Brasil, Méjico y Estados Unidos. Se alcanzó la significación estadística para la variable primaria en la dosis de 50 mg/día y en la variable secundaria de tasa de respondedores. Los resultados detallados se muestran en la tabla 2.

Se realizaron análisis *post-hoc* en los estudios anteriormente citados con el objetivo de determinar la influencia del uso concomitante de levetiracetam. Se observó una mayor respuesta en los grupos de tratamiento activo sin levetiracetam concomitante frente a los que sí lo utilizaban. Como consecuencia de esto, en el estudio N01358 se excluyeron los pacientes con uso concomitante de levetiracetam.

En el estudio N01358 (n=760), se incluyeron 2 grupos de dosis de 100 y 200 mg/día de brivaracetam y un grupo placebo. El estudio se realizó en Europa, Asia, Norte y Sudamérica. Los resultados de la variable primaria (tasa de respondedores) y secundaria fueron estadísticamente significativos para ambas dosis. Los resultados detallados se muestran en la tabla 3.

En cuanto a las variables orientadas a medir la calidad de vida de los pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en los cuestionarios QOLIE-31-P, HADS.

Se diseñaron varios conjuntos poblacionales con los sujetos incluidos en los estudios anteriores (Pool E1, E2, E3) y se realizaron diferentes análisis y metanálisis. El Pool E1 (que incluía 418 sujetos con placebo y 903 con brivaracetam) fue el conjunto principal a la hora de evaluar la eficacia, integraba a todos los pacientes del ensayo N01358 y los pacientes que no estaban en tratamiento concomitante con levetiracetam en los ensayos N01252 y N01253. En el Pool E1 el 43,8% de los pacientes habían usado levetiracetam previo a la entrada al estudio. En cuanto al uso de fármacos antiepilépticos previos, un 39,3% había utilizados de 2 a 4 antiepilépticos y un 35,5% al menos 5 antiepilépticos y 25,2% había utilizado 1 o ningún antiepiléptico. La tasa de respondedores fue estadísticamente significativa para todas las dosis: placebo 20,3%; 20 mg: 28,6% (p=0,0488); 50 mg: 34,2% (p=0,0015); 100 mg: 39,5% (p<0,001); 200mg: 37,8% (p<0,001). En los 3 estudios pivotaes, se incluyó como variable secundaria el porcentaje de pacientes libres de crisis. En el Pool E1 se observan porcentajes superiores de pacientes libres de crisis que en el grupo placebo: placebo 0,5%, 20 mg/día 1,9%, 50 mg/día 2,5%, 100 mg/día 5,1% y 200 mg/día 4%.

El Pool E2 (que incluía 196 sujetos con placebo y 498 con brivaracetam) incluyó todos los pacientes de los estudios N1252 y N01253, independientemente del uso de levetiracetam como terapia concomitante. En los análisis por subgrupos de los estudios N01252 y N01253, se observó una menor eficacia del fármaco activo en los pacientes que estaban en tratamiento concomitante con levetiracetam frente a los que no lo estaban; este efecto se dio en todo el rango de dosis en la variable de eficacia primaria y en la variable secundaria tasa de respondedores.

Tabla 1. Resumen de eficacia del estudio N01252

Estadística descriptiva y variabilidad estimada	Grupo de tratamiento	BRV 20mg	BRV 50mg	BRV 100mg	PBO
Número de sujetos (ITT)		99	99	100	100
Frecuencia de crisis focales (mediana / mínimos cuadrados*)		1,34 / 1,99	1,49 / 2,00	1,26 / 1,84	1,75 / 2,21
Q1, Q3 (mediana)		0,70; 3,12	0,69; 2,78	0,52; 2,93	0,76; 5,12
Tasa de respondedores (reducción del 50%), n (%)		27 (27,3)	27 (27,3)	36 (36)	20(20,0)
% reducción en la frecuencia de crisis focales (mediana)		30,03	26,83	32,45	17,03
Q1, Q3		2,11; 55,99	-6,32; 60,5	-0,04; 72,51	-17,59; 40,27
Tasa de ausencia de crisis, n (%)		2 (2)	0 (0)	4 (4)	0 (0)
Estimación de efectos por comparación (test de comparación jerárquica)	Variable primaria: Frecuencia de crisis focales	Grupos de comparación		(1) BRV 50 vs PBO (2) BRV 100 vs PBO (3) BRV 20 vs PBO	
		% reducción sobre PBO		(1) 6,5 (2) 11,7 (3) 6,8	
		95 % CI		(1) -5,2; 16,9 (2) 0,7; 21,4 (3) -4,8; 17,1	
		P-valor		(1) 0,261 (2) 0,037 (3) 0,239	
	Variable secundaria: Tasa de respondedores (reducción del 50%)	Grupos de comparación		(1) BRV 50 vs PBO (2) BRV 100 vs PBO (3) BRV 20 vs PBO	
		Odds ratio		(1) 1,36 (2) 2,13 (3) 1,39	
		95 % CI		(1) 0,69; 2,66 (2) 1,11; 4,10 (3) 0,71; 2,72	
		P-valor		(1) 0,372 (2) 0,023 (3) 0,339	

* LS means back transformed.

Tabla 2. Resumen de eficacia del estudio N01253

Estadística descriptiva y variabilidad estimada	Grupo de tratamiento	BRV 5mg	BRV 20mg	BRV 50mg	PBO
Número de sujetos (ITT)		96	99	101	96
Frecuencia de crisis focales (mediana / mínimos cuadrados*)		1,80 / 3,17	1,96 / 2,96	1,70 / 2,60	2,15 / 3,13
Q1, Q3 (mediana)		0,99; 5,59	1,05; 5,45	0,91; 4,80	1,43; 4,15
Tasa de respondedores (reducción del 50%), n (%)		21 (21,9)	23 (23,2)	33 (32,7)	16 (16,7)
% reducción en la frecuencia de crisis focales (mediana)		19,95	22,52	30,47	17,75
Q1, Q3		-2,96; 45,15	-4,56; 46,51	11,40; 59,78	-5,11; 37,07
Tasa de ausencia de crisis, n (%)		1 (1)	1 (1)	4 (4)	0 (0)
Estimación de efectos por comparación (test de comparación jerárquica)	Variable primaria: Frecuencia de crisis focales	Grupos de comparación		(1) BRV 50 vs PBO (2) BRV 20 vs PBO (3) BRV 5 vs PBO	
		% reducción sobre PBO		(1) 12,8 (2) 4,1 (3) -0,9	
		95 % CI		(1) 1,7; 22,6 (2) -8,1; 15,0 (3) -13,9; 10,6	
		P-valor		(1) 0,025 (2) 0,492 (3) 0,885	
	Variable secundaria: Tasa de respondedores (reducción del 50%)	Grupos de comparación		(1) BRV 50 vs PBO (2) BRV 20 vs PBO (3) BRV 5 vs PBO	
		Odds ratio		(1) 2,51 (2) 1,53 (3) 1,41	
		95 % CI		(1) 1,27; 4,96 (2) 0,75; 3,13 (3) 0,68; 2,91	
		P-valor		(1) 0,008 (2) 0,239 (3) 0,353	

* LS means back transformed.

En el estudio N01358 se observaron diferencias en eficacia en la tasa de respondedores, tanto en los que usaron previamente levetiracetam como en aquellos que no lo habían usado, siendo

superior la eficacia en los pacientes que nunca lo habían utilizado (sin uso previo de levetiracetam: OR de 2,70 y de 2,12 para la dosis de 100 mg/día y de 200 mg/día respectivamente; con uso previo de levetiracetam: OR de 2,04 y de 2,22 para la dosis de 100 mg/día y de 200 mg/día respectivamente). Estos resultados se observan de la misma manera en el Pool E1.

En relación al género, en el estudio N01358 la reducción en la frecuencia de crisis parciales respecto del valor basal fue menor en las mujeres en comparación con los varones. Las diferencias medias para los grupos de 100 mg/día y 200 mg/día en hombres con brivaracetam fueron 23,3% y 21,5% y para las mujeres 10,7% y 13,9%, respectivamente.

Tabla 3. Resumen de eficacia del estudio N01358

Estadística descriptiva y variabilidad estimada	Grupo de tratamiento	BRV 100mg	BRV 200mg	PBO
	Número de sujetos (ITT)	252	249	259
	Tasa de respondedores (reducción del 50%), n (%)	98 (38,9)	94 (37,8)	56 (21,6)
	Frecuencia de crisis focales ajustada en 28 días*	6,9	6,8	9,2
	% reducción en la frecuencia de crisis focales (mediana)	37,2	35,6	17,6
	Q1, Q3	0,1; 69,4	4,8; 66,2	-8,3; 46,0
	Tasa de ausencia de crisis, n (%)	13 (5,2)	10 (4,0)	2 (0,8)
	Estimación de efectos por comparación	Variable primaria: (reducción del 50%)	Grupos de comparación	(1) BRV 100 vs PBO (2) BRV 200 vs PBO
Odds ratio			(1) 2,39 (2) 2,19	
95 % CI			(1) 1,6; 3,6 (2) 1,5; 3,3	
P-valor			(1) <0,001 (2) <0,001	
Variable secundaria: Frecuencia de crisis focales ajustada en 28 días		Grupos de comparación	(1) BRV 100 vs PBO (2) BRV 200 vs PBO	
		% reducción sobre PBO	(1) 22,8 (2) 23,2	
		95 % CI	(1) 13,3; 31,2 (2) 13,8; 31,6	
		P-valor	(1) <0,001 (2) <0,001	

*LS means back transformed.

Los estudios N01125, N01199 y N01379 a largo plazo evaluaron el mantenimiento de la eficacia de brivaracetam como tratamiento adyuvante a una dosis flexible desde 5 mg hasta 200 mg/día.

En el estudio N01125 (n=853) de 96 meses de duración, 337 pacientes (39,5%) interrumpieron el tratamiento por falta de eficacia.

La tasa de respondedores aumentó con el tiempo, siendo el mínimo observado 46,7% y el máximo 61,1%.

En el estudio N01199 (n=668 pacientes), de 90 meses de duración, 150 pacientes (22,5%) interrumpieron el ensayo por falta de eficacia. La tasa de respondedores aumentó con el tiempo, siendo el mínimo observado 43,8% y el máximo 71,4%.

En el estudio N01379 (n=627 pacientes) de 30 meses de duración, 74 pacientes (11,8%) interrumpieron el tratamiento por falta de eficacia. La tasa de respondedores aumentó con el tiempo, siendo el mínimo observado 53,2% y el máximo 72,7%.

Seguridad (10)

El perfil global de seguridad de brivaracetam se basa en 3.673 pacientes expuestos al fármaco. Del total, 2.481 (67,5%) pacientes fueron diagnosticados de crisis epilépticas focales. 1.320 pacientes tuvieron una exposición superior a 12 meses y la duración máxima de exposición fue de 84 meses. La edad media fue de 37 años.

Los datos de seguridad se integraron en 4 grupos (del Pool S1 al Pool S4), siendo el pool S1 el principal que define las reacciones adversas incluidas en la ficha técnica del medicamento. La duración de la exposición en este grupo fue de 249,9 pacientes/año.

El Pool 1 de seguridad (n= 1.099 pacientes con brivaracetam) incluyó los pacientes que participaron en los ensayos clínicos pivotales de fase III. El Pool S4 (n=2.388 pacientes con brivaracetam) se utilizó como soporte e incluyó a todos los pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de crisis epilépticas focales o generalizadas que habían sido expuestos al fármaco en los estudio de fase II/III. En este último grupo, la duración de la exposición fue de 5.558 pacientes/año.

En el Pool S1 la incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento fue de 68,3% con brivaracetam y de 62,1% en el grupo de placebo. En el Pool S4, fue de 84,3% con brivaracetam.

Los efectos adversos más frecuentes en el Pool S1 (brivaracetam vs placebo) fueron: somnolencia (14,3% vs 8,5%), mareo (11% vs 7,2%) y fatiga (8,2% vs 3,7%). La somnolencia y la fatiga aumentaron con la dosis de brivaracetam. El dolor de cabeza también fue muy frecuente en brivaracetam (10%) sin embargo la incidencia fue superior en el grupo placebo (10,2%).

En el Pool S4 los efectos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento fueron: dolor de cabeza (20,8%), mareo (17,3%), somnolencia (15,2%), nasofaringitis (12,7%) y fatiga (11,5%). El comienzo de los efectos adversos generalmente ocurrió en los 3 primeros meses y en ningún caso se observó que aumentase la frecuencia con el tiempo.

La incidencia de pérdida de apetito fue de 6,7% en los ensayos en monoterapia y de 2,4% en el grupo placebo. La pérdida de apetito en el Pool S1 fue de 1,3% en brivaracetam y 0,3% en placebo. Otros efectos adversos frecuentes en brivaracetam versus placebo fueron: gripe (2,6% vs 1,3%), convulsión (2,5% vs 1,5%), vértigo (2,3% vs 2,2%), náuseas (4,0% vs 2,4%), vómitos (2,1% vs 0,9%), estreñimiento (2% vs 0,2%), irritabilidad (2,9% vs 1,1%), insomnio (2,8% vs 1,5%), ansiedad (2% vs 1,3%), depresión (2,2% vs 1,1%) y tos (2% vs 1,5%).

La mayoría de efectos adversos en el Pool S1 fueron de intensidad leve (36,5%) o moderada (26,5%). Sólo un 5,4% fueron severos. En el Pool S4 los efectos adversos fueron un 26,9% de intensidad leve, 38,2% intensidad moderada y un 19,7% de intensidad severa. En ambos conjuntos, la mayoría estuvieron relacionados con trastornos del sistema nervioso central.

La incidencia de eventos adversos graves en el Pool S1 fue de 2,5% en brivaracetam frente a 2,8% en el grupo placebo. En el Pool S4 fue de un 18,1%. Los más frecuentes en este último grupo fueron: convulsiones (2,5%), estatus epiléptico (0,8%), neumonía (0,5%),

epilepsia (0,5%), ideación suicida (0,5%), intento de suicidio (0,5%), y convulsiones grand mal (0,5%). La mayoría ocurrieron durante los estudios de larga duración.

En el Pool S1, 3 pacientes (0,3%) de brivaracetam y 3 pacientes (0,7%) del grupo placebo presentaron conductas de ideación suicida. En el grupo placebo un paciente se autolesionó (0,2%). En el Pool S4 un 1,9% de los pacientes notificaron ideaciones suicidas, un 0,5% intentos de suicidio y 2 pacientes (<0,1%) ideaciones de autolesión. Se observó 1 caso en la dosis de 50 mg/día (0,3%), 4 casos en 100 mg/día (0,7%), 3 casos en 150 mg/día (0,3%) y 4 casos (0,9%) en la dosis de 200 mg/día.

En el Pool S1, los efectos adversos relacionados con los trastornos de la conducta fueron 4,5% en brivaracetam y 2 % en placebo. No hubo relación aparente con la dosis brivaracetam. Se notificaron con mayor frecuencia en brivaracetam vs placebo: irritabilidad (2,9% vs 1,1%), agresividad (0,7% vs 0,4%), y agitación (0,5 % vs 0%).

En el Pool S1 la incidencia de efectos adversos hematológicos, particularmente de neutropenia tuvo una incidencia de 0,5% en brivaracetam y 0% en placebo, siendo en su mayoría moderados (grado 2) y no requirieron ninguna intervención. En el Pool S4, este evento se observó en un 1,9%, siendo grave en el 5,4% de estos (grado 3).

Los efectos adversos relacionados con la depresión fueron de 2,2% y 1,1% en brivaracetam y placebo respectivamente en el Pool S1, ninguno de ellos fue grave. En el Pool S4 hubo 7 casos graves de depresión (0,4%).

La frecuencia de trastornos psicóticos en el Pool S1 fue similar en placebo y brivaracetam (0,2%). Se produjeron 3 casos graves de trastornos psicóticos en el grupo de brivaracetam y ninguno en el grupo placebo, en los casos graves se suspendió brivaracetam recuperándose 2 de los 3 pacientes, a pesar de que se continuó con el resto de antiepilépticos.

En el Pool S1 se notificaron dos casos de posible síndrome de hipersensibilidad o reacciones de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (HSS/DRESS), uno asociado a brivaracetam y otro a placebo. En el Pool S4 se observaron 19 pacientes con estas reacciones. En el análisis posterior que se realizó se determinó que ninguno de ellos se podía clasificar como HSS/DRESS.

En el Pool S1 los pacientes en el grupo activo presentaron mayor incidencia de: ansiedad (2% en brivaracetam y 1,3% en placebo), nerviosismo (0,9% en brivaracetam y 0,4% en placebo), y agitación (0,5% en brivaracetam y ningún paciente en placebo). Los efectos adversos provocaron la interrupción del tratamiento en 18 pacientes (3,9%) en el grupo placebo y 74 pacientes (6,7%) en el grupo brivaracetam. Los más frecuentes en el grupo activo fueron mareos, convulsiones, depresión, fatiga y dolor de cabeza (0,8%, 0,8%, 0,5%, 0,5% y 0,4 %, respectivamente), la distribución de estos fue similar entre las diferentes dosis. Esta situación también se observó en el Pool S4. Las interrupciones del tratamiento fueron más frecuentes durante la primera semana que en las posteriores. En el Pool S4, 345 pacientes (14,3%) interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos.

En el Pool S1 se incluyeron 38 pacientes mayores de 65 años de edad, los efectos adversos fueron generalmente similares en comparación con los pacientes <65 años de edad. Esta tendencia aparece también en el Pool S4.

DISCUSIÓN

Brivaracetam está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

Actualmente a pesar de que existen múltiples fármacos antiepilépticos, muchos pacientes con epilepsia continúan teniendo crisis refractarias, efectos secundarios difíciles de manejar e interacciones que complican el tratamiento. Las opciones terapéuticas autorizadas en España en terapia concomitante en este tipo de epilepsia son: clobazam, topiramato, gabapentina, tiagabina, lamotrigina, oxcarbazepina, levetiracetam, zonisamida, pregabalina, lacosamida, eslicarbazepina, tiagabina y perampnel. Existen además otras alternativas terapéuticas a la terapia farmacológica como son la cirugía o radiocirugía gamma, la estimulación del nervio vago mediante electrodos, la estimulación cerebral profunda y dieta cetogénica (1).

Brivaracetam, al igual que levetiracetam, tiene afinidad por la proteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A), que modula la exocitosis de los neurotransmisores y se cree que le atribuye la actividad anticonvulsivante. Cabe destacar que en los ensayos clínicos desarrollados para brivaracetam, los pacientes en tratamiento concomitante con levetiracetam y brivaracetam no obtuvieron beneficio clínico frente a placebo. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de ambos.

Brivaracetam ha demostrado eficacia frente a placebo en el Pool E1 (que excluye pacientes con levetiracetam concomitante) en todas las dosis estudiadas (desde 50 mg/día hasta 200 mg/día) en la variable principal que fue la tasa de respondedores (porcentaje de pacientes que sufre una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis respecto al basal). La magnitud del efecto en la tasa de respondedores de brivaracetam varió desde 14-19% frente a placebo, siendo similar a las obtenidas en una revisión sistemática que incluye otros antiepilépticos con la misma indicación y en la que se cuantifica 21% de mejora en la tasa de respondedores respecto a placebo (11).

Respecto al análisis de subgrupos de los pacientes que estuvieron en tratamiento previo con o sin levetiracetam, ambos grupos obtuvieron significación estadística frente a placebo en la variable primaria, si bien, obtuvieron peores resultados los expuestos que los no expuestos a levetiracetam. Esto puede deberse a la similitud del mecanismo de acción de ambos o a las características de los pacientes previamente expuestos, ya que presentaban un mayor uso de fármacos antiepilépticos y una mayor frecuencia de crisis basales. Parece existir un cierto beneficio de la dosis de 200 mg/día respecto a la dosis de 100 mg/día en los pacientes tratados previamente con levetiracetam.

Como en el caso de otros antiepilépticos que comparten su misma indicación, durante los ensayos de larga duración se produjo un porcentaje considerable de interrupciones por falta de eficacia de brivaracetam (12).

Durante el desarrollo clínico de brivaracetam se realizaron dos ensayos de conversión en monoterapia. Sin embargo, ambos fueron interrumpidos en base a los resultados del análisis intermedio por falta de eficacia.

En cuanto a la seguridad, brivaracetam se toleró bien y las reacciones adversas están en línea con las descritas para levetiracetam. En ambos, los efectos adversos más frecuentes estuvieron relacionados con el sistema nervioso central, y con somnolencia, mareo y fatiga. A pesar de que la incidencia de efectos adversos en todos los grupos de dosis de brivaracetam y de placebo fue similar, destacar que la combinación de fármacos en el estudio de terapia adyuvante dificulta la comparación entre los grupos. En la agrupación de seguridad S4 se observó un mayor porcentaje de efectos adversos respecto al Pool S1 (84,3% vs 68,3%). Esto es esperable debido a una mayor exposición acumulada en el Pool S4, 5.558 pacientes/año frente a 249,9 pacientes/año.

Los efectos adversos relacionados con las alteraciones de la conducta fueron superiores en brivaracetam que en placebo (4,5% vs 2%). Estos datos están en línea con los observados para levetiracetam exceptuando la agresividad que es más frecuente en este último.

Respecto a los trastornos psicóticos, los efectos adversos catalogados como graves se localizaron en el grupo de brivaracetam. Además, dos de los tres eventos mejoraron al retirar el fármaco. La frecuencia de estos efectos es similar a la de levetiracetam. Existen otros antiepilépticos con la misma indicación no recomendados en pacientes con trastornos psicóticos, como son eslicarbazepina, topiramato, perampanel y vigabatrina (1).

Los efectos adversos relacionados con comportamientos e ideaciones suicidas se han relacionado de forma general con el uso de fármacos antiepilépticos. En el Pool S1 se notificaron con menor frecuencia en el grupo de brivaracetam que con placebo (0,3% vs 0,7%), sin embargo, en el Pool S4 se notificaron ideaciones suicidas en un 1,9 % de los pacientes con brivaracetam. Por ello, no se puede descartar este riesgo para brivaracetam.

El uso de levetiracetam y de diversos antiepilépticos está asociado a síndrome de hipersensibilidad (HSS/DRESS). Este efecto adverso no se ha relacionado con el uso de brivaracetam durante toda la exposición, sin embargo dada la similitud en la estructura química con levetiracetam no se puede descartar que no lo produzca.

Se ha observado una mayor incidencia de neutropenia en los pacientes tratados con brivaracetam en comparación con el grupo placebo, ninguna de ellas fue grave. Este efecto también se observa en el Pool S4, pero en este grupo sí se observaron neutropenias graves. Además en los parámetros de laboratorio se observa un ligero descenso medio en el recuento de neutrófilos en el grupo de brivaracetam frente a placebo. Esto no parece diferir significativamente en la experiencia post-comercialización del levetiracetam en la que se han observado efectos adversos hematológicos tales como pancitopenia, trombopenia y neutropenia.

En los ensayos en monoterapia se observó una incidencia superior de pérdida de apetito (6,7%) que en el resto de ensayos en terapia adyuvante, este efecto adverso se observa también de forma frecuente en levetiracetam.

Las interrupciones del tratamiento debido a efectos adversos fueron la segunda causa de abandono después de la pérdida de eficacia. En el Pool S4 un 54% de los pacientes abandonaron el ensayo, un 14,3% por efectos adversos y un 22,7% por falta de eficacia. Este porcentaje es similar a los publicados en otros ensayos con antiepilépticos (12,13).

En cuanto al cumplimiento terapéutico de los pacientes y al manejo clínico del medicamento, brivaracetam y levetiracetam son muy similares administrándose dos veces al día. Para ninguno de ellos se han descrito interacciones clínicamente relevantes con otros antiepilépticos, lo que supone una ventaja respecto a los antiepilépticos clásicos. Al contrario que la mayoría de fármacos antiepilépticos, no precisa de titulación previa, pudiendo iniciarse el tratamiento en el rango de dosis terapéuticas. La dosis de levetiracetam debe ajustarse en insuficiencia renal y la de brivaracetam en insuficiencia hepática, pero dadas las recomendaciones incluidas en las fichas técnicas de ambos, esto no parece ser una complicación para el manejo de estos pacientes en ninguno de los casos.

CONCLUSIÓN

Brivaracetam solo ha sido comparado con placebo sin tener datos comparativos con otros antiepilépticos, lo que supone una importante limitación para el posicionamiento de este medicamento.

Brivaracetam puede ser una alternativa terapéutica como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia. No se recomienda su uso como primera opción en pacientes que ya hayan sido tratados con levetiracetam.

Brivaracetam no ha demostrado ventaja terapéutica frente a levetiracetam.

La combinación de levetiracetam y brivaracetam no ha demostrado eficacia en los ensayos clínicos y por ello no se recomienda su combinación.

Brivaracetam presenta un perfil de seguridad similar al descrito previamente para levetiracetam.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre brivaracetam y sus alternativas se basará en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Guía Diagnóstica y terapéutica de la Sociedad Española de Neurología. 2012.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014 Apr;55(4):475-482.
3. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010 Apr;51(4):676-685.
4. Garcia-Ramos R, Garcia Pastor A, Masjuan J, Sanchez C, Gil A. Feen report on epilepsy in Spain. *Neurologia* 2011 Nov;26(9):548-555.
5. Kwan SY, Chuang YC, Huang CW, Chen TC, Jou SB, Dash A. Zonisamide: Review of Recent Clinical Evidence for Treatment of Epilepsy. *CNS Neurosci Ther* 2015 Sep;21(9):683-691.
6. Mercade Cerda JM, Mauri Llerda JA, Becerra Cunat JL, Parra Gomez J, Molins Albanell A, Viteri Torres C, et al. Prognosis in epilepsy: initiating long-term drug therapy. *Neurologia* 2015 Jul-Aug;30(6):367-374.
7. Ficha técnica de Fycompa 2 mg comprimidos recubiertos con película. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002434/WC500130815.pdf.
8. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf.
9. Ficha técnica Briviact. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003898/human_med_001945.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
10. Informe europeo público de evaluación (EPAR). Briviact. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/003898/WC500200206.pdf.
11. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010 Jan;51(1):7-26.
12. Bauer J, Ben-Menachem E, Kramer G, Fryze W, Da Silva S, Kasteleijn-Nolst Trenite DG. Levetiracetam: a long-term follow-up study of efficacy and safety. *Acta Neurol Scand* 2006 Sep;114(3):169-176.
13. Husain A, Chung S, Faught E, Isojarvi J, McShea C, Doty P. Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: results from a Phase III open-label extension trial. *Epilepsia* 2012 Mar;53(3):521-528.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Enrique J. Palacio Portilla.

Facultativo adjunto del Servicio de Neurología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Cantabria.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Neurología y la Federación Española de Epilepsia, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.