

# BRIVARACETAM

## Epilepsia: crisis focales

2017; (9)  
http://dx.doi.org/10.11119/FEM2017-09



<b>NUEVO PRINCIPIO ACTIVO</b>	<b>GRUPO TERAPÉUTICO</b>
Brivaracetam (DCI)	N03AX23 Otros antiepilépticos
<b>MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)</b>	<b>PRESENTACIONES</b>
▼ Briviact® (UCB Pharma S.A.)	Comprimidos: 25, 50, 75 y 100 mg. Sol. oral e inyectable: 10 mg/ml
<b>FECHA DE EVALUACIÓN</b>	<b>CONDICIONES DE DISPENSACIÓN</b>
Septiembre de 2017	Receta médica

### PUNTOS CLAVE

- El brivaracetam es un nuevo antiepiléptico indicado para el tratamiento concomitante de crisis de inicio parcial, a partir de los 16 años de edad.
- El tratamiento con más de un antiepiléptico, en uso concomitante, se reserva a casos que no responden a dos tratamientos previos con monoterapia.
- No se ha comparado de forma directa frente a otros antiepilépticos. Los ensayos pivotaes frente a placebo han mostrado unas tasas de respondedores con brivaracetam, a dosis de 100-200 mg/día, cercanas al 40%.
- El perfil de seguridad parece favorable, aunque la experiencia es limitada. Los principales efectos adversos son mareos, somnolencia y fatiga.
- Brivaracetam **no supone un avance terapéutico** para el tratamiento concomitante en pacientes con crisis focales que no han respondido a otros antiepilépticos previos.



**NO SUPONE  
UN AVANCE  
TERAPÉUTICO**

### QUÉ ES

El brivaracetam, análogo estructural del levetiracetam, se ha autorizado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en pacientes con epilepsia a partir de 16 años de edad. La dosis de inicio recomendada es 50-100 mg/día que, en función de la respuesta individual y la tolerabilidad, puede ajustarse en un rango de dosis entre 50-200 mg/día, dividida en dos dosis iguales (por la mañana y por la noche), o una dosis máxima de 150 mg/día en insuficiencia hepática (1,2). Los comprimidos recubiertos con película para administración oral deben tragarse enteros con algo de líquido, con o sin alimentos. También está disponible una solución oral y una forma inyectable (1).

*Brivaracetam: otro antiepiléptico más para tratamiento concomitante, estructuralmente similar a levetiracetam*

### TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

La epilepsia se caracteriza por una predisposición duradera del cerebro para generar crisis epilépticas. Una crisis epiléptica se define como la aparición transitoria de signos y/o síntomas debido a la anormal actividad neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro. Según su origen, se distinguen crisis focales (o parciales) y crisis generalizadas (que se subdividen en seis tipos), aunque muchos síndromes pueden incluir ambos tipos de convulsiones (3).

Se estima que un 70% de los pacientes consiguen estar libres de crisis con un tratamiento farmacológico adecuado. No existe un antiepiléptico ideal como primera línea de tratamiento para todos los pacientes, por lo que la selección se basa en el tipo de epilepsia y las características del paciente (sexo, edad, comorbilidades, etc.) (4,5). Entre los antiepilépticos clásicos, carbamazepina y valproico continúan siendo de elección, por su tolerabilidad y perfil de interacciones. Entre los nuevos antiepilépticos, lamotrigina (3) se considera de primera elección en epilepsia focal, como alternativa inmediata al valproico en crisis generalizadas y uno de los de elección en caso de posible embarazo (6) ([ver algoritmo](#)).

Las epilepsias resistentes, aquellas que no responden a dos cursos de monoterapia antiepiléptica tras diagnóstico correcto y con pautas y cumplimiento adecuados, se tratan con una combinación de antiepilépticos (3-6). Además de brivaracetam, los antiepilépticos autorizados en España exclusivamente para uso concomitante son: eslicarbazepina, retigabina y perampánol por lo que figuran como sus comparadores en la tabla (7). Éstos se utilizan como alternativas de última línea para tratamientos combinados en casos refractarios.



Importante mejora terapéutica



Modesta mejora terapéutica



Aporta en situaciones concretas



No supone un avance terapéutico



No valorable: información insuficiente

## BRIVARACETAM FRENTE A SUS COMPARADORES (antiepilépticos autorizados exclusivamente para uso concomitante en casos refractarios)

Comparadores de referencia	PERAMPANEL	ESLICARBAZEPINA	RETIGABINA
Eficacia	Ausencia de ensayos de comparación directa		
Seguridad	Ausencia de ensayos de comparación directa		
Pauta	brivaracetam (cada 12 h) vs perampanel (cada 24 h)	brivaracetam (cada 12 h) vs eslicarbazepina (cada 24 h)	brivaracetam (cada 12 h) vs retigabina (cada 8 h)
Coste	brivaracetam tiene un coste inferior		

## EFICACIA

No se han realizado estudios comparativos. La autorización del brivaracetam se basa en diversos ECA, los tres pivotaes en fase III (n total=1.554), a doble ciego, con una duración de 12 semanas en los que los pacientes se aleatorizaron a añadir placebo o brivaracetam a dosis fija, a su terapia habitual (2,8). La variable principal fue la frecuencia semanal de las crisis epilépticas focales durante el tratamiento, en dos de los ECA pivotaes (9,10) mientras que en el tercero, esta fue una variable secundaria que medía este mismo dato pero cada 28 días en lugar de semanalmente (11). En este último estudio, la variable principal fue la tasa de respondedores (porcentaje de pacientes que sufre una reducción  $\geq 50$  en la frecuencia de las crisis) (11), siendo ésta una variable secundaria en los otros ensayos (9,10). En los tres ECA, también se midieron como variable secundaria, el porcentaje de pacientes libres de crisis (8).

El análisis de datos agrupados de los tres ECA mostró reducciones significativamente mayores que placebo en la **frecuencia de las crisis** (a los 28 días) para todas las dosis estudiadas de brivaracetam (50 mg, 100 mg y 200 mg). La **tasa de respondedores** fue significativamente mayor para todas las dosis estudiadas de brivaracetam (12) que con placebo, especialmente en los tratados con dosis diarias de 100 mg y 200 mg en los que se alcanzó un 39,5% y un 37,8%, respectivamente (9,11,12). Un metanálisis de 6 ECA mostró resultados de riesgo relativo agrupado significativamente favorables para brivaracetam, tanto para la tasa de respondedores (1,79; IC95%: 1,51 a 2,12) como para el **porcentaje de pacientes libres de crisis** (4,74; IC95%: 2,00 a 11,25) (13). Se observó una mayor respuesta en los grupos de tratamiento activo sin levetiracetam concomitante, por lo que la EMA sugiere que la eficacia puede ser inferior en pacientes previamente expuestos a levetiracetam (2,8).

En tres ensayos abiertos posteriores de larga duración (30, 90 y 96 meses), las tasas de abandonos por falta de eficacia oscilaron entre el 11,8 y el 39,5%; y, las tasas de respondedores fueron aumentando con el tiempo, con valores del 43,8 al 72,7% (2,8).

## SEGURIDAD

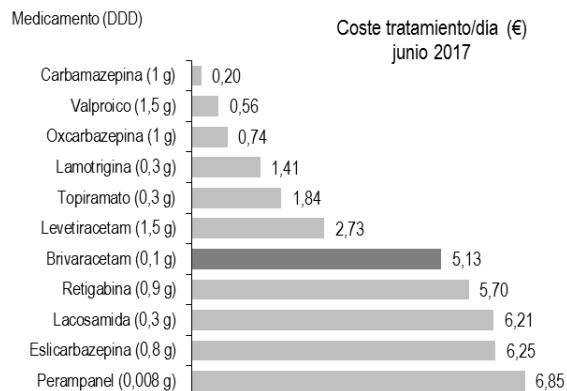
En los ECA realizados, las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente, usualmente con intensidad leve a moderada, fueron somnolencia (14,3%) y mareo (11,0%). La somnolencia, junto con la fatiga (8,2%) fueron notificadas con mayor frecuencia al aumentar la dosis. La incidencia de cefalea fue similar para los grupos de brivaracetam y de placebo (1,2,8).

La tasa de abandonos por reacciones adversas fue superior en los grupos de brivaracetam (3,5-4,0%) que en el grupo placebo (1,7%), siendo el mareo y las convulsiones los efectos que con más frecuencia condujeron al abandono del tratamiento (1).

Las alteraciones de la conducta y los trastornos psicóticos graves fueron superiores con brivaracetam que con placebo y su frecuencia es similar a la observada con levetiracetam; pero las ideas suicidas se notificaron con menor frecuencia en pacientes tratados con brivaracetam. También se ha observado

mayor incidencia de neutropenia no grave y no parece que haya diferencias significativas con los efectos adversos hematológicos del levetiracetam (1,2). Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional ▼, para detectar nueva información de seguridad.

## COSTE



Fuente de datos: Sistema de Información FARMA. Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

El brivaracetam es un nuevo antiepiléptico, estructuralmente similar a levetiracetam, que sólo se ha comparado con placebo, no habiéndose estudiado en comparaciones directas frente otros antiepilépticos para tratamiento concomitante. En los ensayos clínicos ha mostrado una eficacia significativa pero modesta, que no parece aumentar sustancialmente al incrementar las dosis. Su eficacia puede ser inferior en pacientes ya expuestos a levetiracetam, en los que no se recomienda su uso. En cuanto a su seguridad, muestra un perfil favorable aunque la experiencia es limitada. Respecto al coste, es levemente inferior al de otros medicamentos de segunda y tercera línea del tratamiento de la epilepsia.

Por la ausencia de estudios comparativos, el moderado efecto en cuanto a reducción de crisis parciales y la ausencia de mejora de calidad de vida frente a placebo otras evaluaciones han considerado que brivaracetam no aporta mejoras frente a los otros antiepilépticos. En consonancia con esto y por todo lo explicado anteriormente se considera que brivaracetam **no supone un avance terapéutico** para el tratamiento concomitante en pacientes con crisis focales que no han respondido a otros antiepilépticos previos (14,15).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- [Ficha Técnica de Briviact](#). 2016.
- 2- [AEMPS](#). Informe de Posicionamiento Terapéutico de brivaracetam (Briviact®) en epilepsia. IPT,8/2017. V2.
- 3- Moshé SL et al. Epilepsy: new advances. [Lancet](#). 2015; 385(9971):884-98.
- 4- [NICE](#). Epilepsies: diagnosis and management. CG137. 2012 (updated: February 2016).
- 5- [Epilepsy Society](#). NICE guidelines on anti-epileptic drugs. 2014.
- 6- [SIGN](#). Diagnosis and management of epilepsy in adults. SIGN 143. 2015.
- 7- AEMPS. [CIMA](#). 2015.
- 8- [EMA](#). Assessment report. Briviact. International non-proprietary name: brivaracetam. Procedure No. EMEA/H/C/003898/0000. 2015.
- 9- Ryvlin P et al. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. [Epilepsia](#). 2014; 55(1): 47-56.
- 10- Biton V et al. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. [Epilepsia](#). 2014; 55(1):57-66.
- 11- Klein P et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. [Epilepsia](#). 2015; 56(12):1890-8.
- 12- Ben-Menachem E et al. Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. [Neurology](#). 2016; 87(3):314-23.
- 13- Lattanzi S et al. Brivaracetam add-on for refractory focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. [Neurology](#). 2016; 86(14):1344-52.
- 14- Brivaracetam (Briviact®) et épilepsie partielle. Opération commerciale avec un "me-too" du lévétiracétam. [Rev Prescr](#). 2017 ;37(404) : 412-3.
- 15- [HAS- Commission de la Transparence](#). Avis-Brivaracetam. 2016