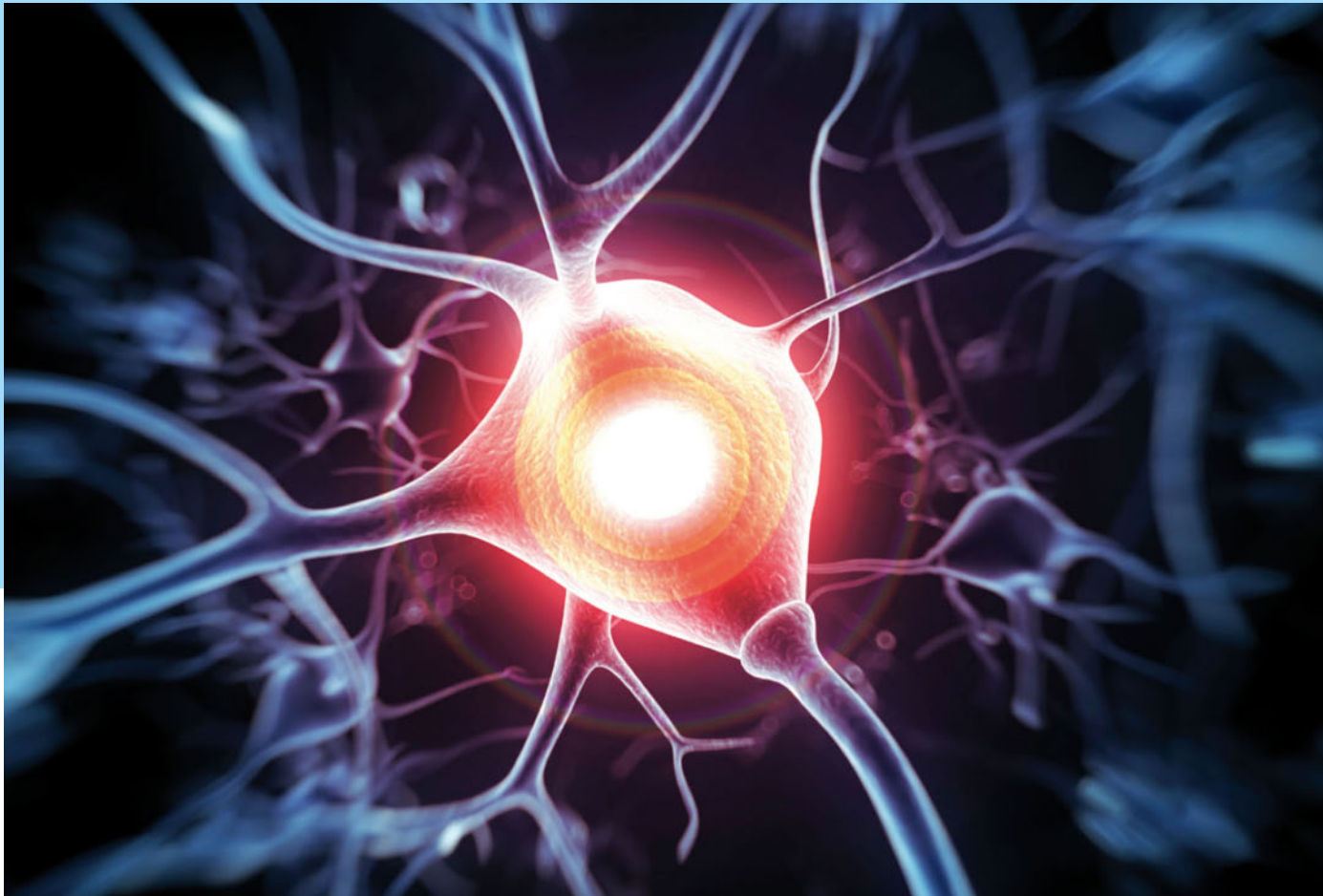


BLICKPUNKT MEDIZIN

Aktuelle Neurologie



Brivaracetam zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle: Neue Chance für Epilepsiepatienten

Expertenworkshop – Brivaracetam

Stuttgart, 21. Dezember 2015

Brivaracetam zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle: Neue Chance für Epilepsiepatienten

Welche Anforderungen muss eine neue Therapieoption bei Epilepsie erfüllen, damit sie als Innovation bewertet wird? Und wie kann der Alltag der Patienten durch die Therapie beeinflusst werden? Diese Fragen wurden in einem Experten-Workshop mit Fokus auf Brivaracetam diskutiert. Das neue Antiepileptikum wurde am 14. Januar 2016 zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie zugelassen. Grundlage für den Workshop waren Daten aus Zulassungsstudien, in denen ab Tag 1 die therapeutische Dosis, ohne Aufdosierung, verabreicht wurde [1–3]. Aus Sicht der Experten ist dies neben der guten Wirksamkeit und Verträglichkeit ein wichtiges Differenzierungsmerkmal gegenüber anderen Antiepileptika.

Bereits der erste Anfall kann der Beginn einer Epilepsie sein und eine medikamentöse Behandlung notwendig machen, die bei zwei Drittel aller Patienten lebenslang erfolgen muss [4]. Umso wichtiger ist es, eine Medikation mit verlässlicher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit einzusetzen.

Denn „insbesondere die Nebenwirkungen bereiten Langzeit-Patienten Probleme“, berichtete Prof. Martin Holtkamp, Berlin. Diese erforderten dann oft eine Medikationsumstellung. Aber „jeder Therapiewechsel ist eine Phase der Ungewissheit, die viele Patienten belastet und verunsichert“, erklärte Dr. Stephan Arnold, München.

Was ein neues Antiepileptikum leisten sollte

Primär sollte die Medikation darauf abzielen die Anfallskontrolle zu verbessern. Eine Anfallsreduktion um mehr als 50% gilt als relevante Response. Aber auch andere Faktoren, wie der Schweregrad der Anfälle oder eine Änderung des tageszeitlichen Auftretens, spielen für Patienten eine Rolle. Doch sie profitieren nur bedingt von einer Therapie, wenn das tägliche Leben durch Nebenwirkungen beeinträchtigt wird. „Wirksamkeit und

Verträglichkeit definieren die Leistungsstärke eines Medikaments. Und diese ist entscheidend dafür, wie lange ein Patient bei einer Therapie bleibt“, sagte Holtkamp.

Wichtig ist laut der Experten auch, dass die Zieldosis eines Antiepileptikums innerhalb einer Woche erreicht werden kann. Der Behandlungserfolg ist rascher ersichtlich und eventuelle Nebenwirkungen können zeitnah erkannt werden. Zu-

dem steigt die Zufriedenheit der Patienten, wenn sie schnell merken, ob sie mit dem neuen Medikament zurechtkommen. Bei Wirkstoffen, die mehrere Aufdosierungsschritte erfordern, besteht bei jeder Dosiserhöhung die Sorge vor Nebenwirkungen, berichtete Holtkamp. Wünschenswert sind mehrere Darreichungsformen, z.B. zusätzlich zur Tablette eine orale Lösung für Patienten mit Schluckstörungen sowie eine parenterale Form.

Mit Brivaracetam (Briviact®) steht nun ein neues Antiepileptikum zur Verfügung, auf das die oben genannten Kriterien zutreffen, wie Prof. Holger Lerche, Tübingen, ausführte.

Neues Molekül einer bewährten Wirkstoffklasse

Der Wirkmechanismus von Brivaracetam ist die hoch selektive Bindung an das synaptische Vesikelprotein SV2A, das nach derzeitigem Wissen die Neurotransmitter-Freisetzung reguliert [5]. Von Levetiracetam (LEV) unterscheidet sich Brivaracetam durch eine höhere Bindungsaffinität zu SV2A und die Art der Bindung. Darüber hinaus inhibiert Brivaracetam im Gegensatz zu LEV keine spannungsabhängigen Kalziumkanäle oder AMPA-Rezeptoren [6]. Letztere werden in Verbindung mit Verhaltensauffälligkeiten diskutiert.

Pharmakokinetische Untersuchungen zeigen, dass Brivaracetam ca. 1–2 Minu-

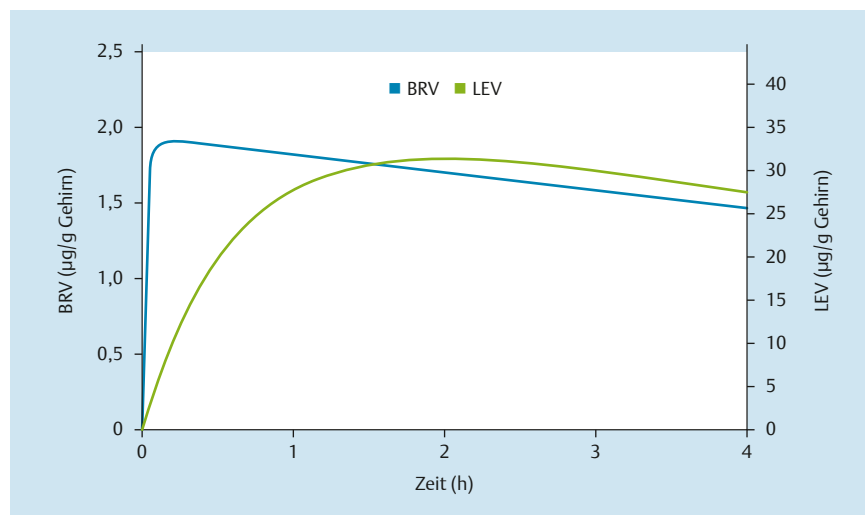


Abb. 1 Berechneter Zeitverlauf von Konzentrationen im menschlichen Gehirn nach i. v.-Applikation von Brivaracetam (BRV) und Levetiracetam (LEV); mod. nach [7].

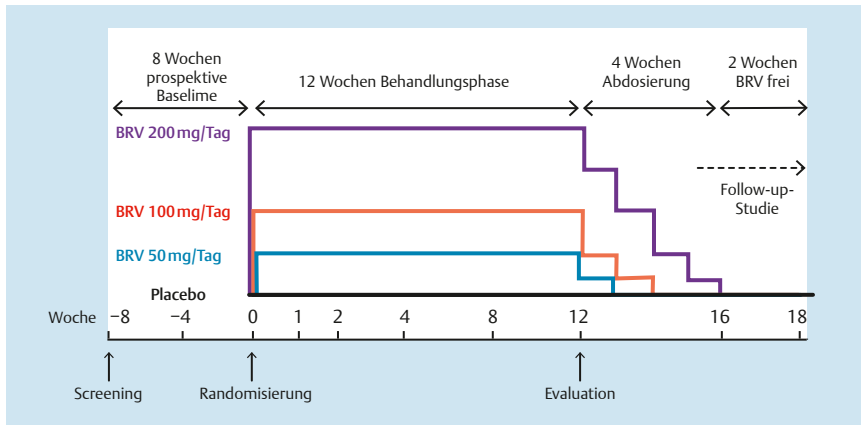


Abb. 2 Design der klinischen Studien, mit Gabe einer therapeutischen Dosis ab Tag 1 in der Behandlungsphase; mod. nach [1–3].

ten nach intravenöser Applikation die Blut-Hirn-Schranke durchdringt (Abb. 1).

Vorteilhaftes pharmakokinetisches Profil

Brivaracetam wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert, unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt etwa 100%. Die Substanz bindet nur schwach ($\leq 20\%$) an Plasmaproteine. Die Metabolisierung erfolgt primär über CYP-unabhängige Hydrolyse (60%) und über Hydroxylierung (30%) über CYP2C19 [8].

Mehr als 95% des Wirkstoffs werden innerhalb 72 h renal ausgeschieden, ca. 90% als inaktive Metaboliten und ca. 10% unverändert. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt ca. 9 h, was eine 2-mal tägliche Einnahme erlaubt [8].

Die Enzyminduktoren Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital reduzieren in den Zulassungsstudien die Plasmakonzentration von Brivaracetam um 29, 21 und 19%. Eine Dosisanpassung war nicht erforderlich. Es besteht die Möglichkeit, dass auch andere starke Enzyminduktoren, z.B. Johanniskraut, die Plasmakonzentration senken. Unter Rifampicin sanken die Wirkspiegel um 45%, eine Dosisanpassung sollte erwogen werden. Bei Patienten ohne funktionales Enzym CYP2C19 stiegen die Brivaracetam Plasmaspiegel um 42%, allerdings ohne klinische Relevanz; starke CYP2C19-Inhibitoren erhöhen deswegen wahrscheinlich die Wirkspiegel [8].

Brivaracetam hatte in vivo keinen Effekt auf die Plasmaspiegel anderer Antiepileptika, mit Ausnahme von Phenytoin:

unter der Dosierung 400 mg/Tag kam es zu einer Erhöhung von 20%. Unter 100 mg/Tag kam es zu keiner Interaktion mit oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol 0,03 mg; Levonorgestrel 0,15 mg). Unter 400 mg/Tag kam es zu einer Absenkung von Östrogen (27%) und Gestagen (23%) ohne Beeinträchtigung der Ovulationshemmung [8].

Zusammenfassend wurde von Lerche festgehalten, dass sich in den bisherigen klinischen Studien ein niedriges Interaktionspotential zeigte. Er betonte jedoch, dass weitere Daten nach der Zulassung erhoben werden sollten, um weitere Informationen aus dem klinischen Alltag zu sammeln und relevante Interaktionen besser einschätzen zu können.

Klinischer Nutzen

Die Zulassung wurde auf Basis von drei randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden Fixdosis Studien der Phase-III erteilt, in denen nach einer 8-wöchigen Baseline eine 12-wöchige Behandlungsphase ohne Auftitrierung folgte [1–3].

Eingeschlossen wurden 1558 Patienten zwischen 16 und 80 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg, die unkontrollierte fokale Anfälle hatten, trotz einer gleichzeitigen Behandlung mit 1–2 Antiepileptika. Der begleitende Einsatz von LEV war in 2 europäischen Studien auf 20% der Population begrenzt [1–3].

Die untersuchten Patienten in diesen Studien waren in der Regel schwer refraktär: 38,1% der Teilnehmer wurden zuvor mit 5 oder mehr Antiepileptika behandelt. Die Zahl der Anfälle/28 Tage (median) war 9 in der prospektiven Baseline [9] trotz einer Basistherapie mit 2 Antiepileptika bei knapp 80% der Studienteilnehmer [1–3]. Die Dauer der Epilepsie betrug im Mittel 23 Jahre [8].

Signifikante Reduktion fokaler Anfälle

In einer gepoolten Analyse der Zulassungsstudien wurden die Ergebnisse zur Wirksamkeit unter einer täglichen Brivaracetam-Dosierung zwischen 50 und 200 mg/Tag zusammengefasst ($n = 1160$).

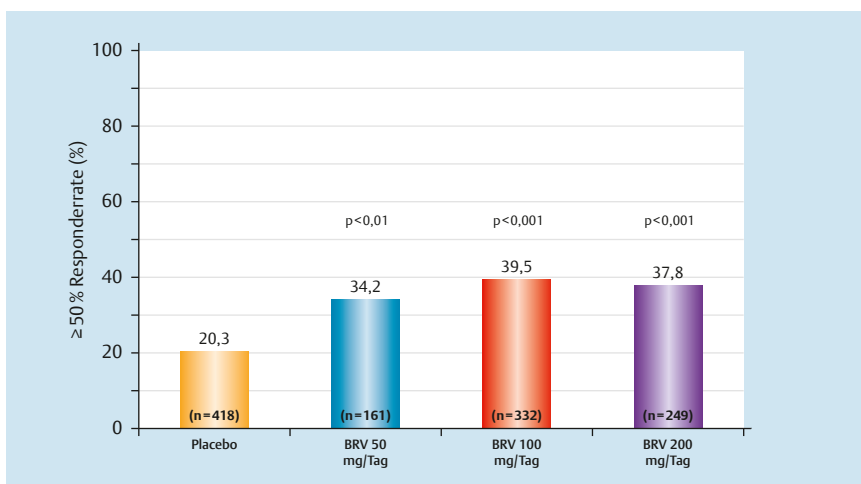


Abb. 3 50% Responderrate ($\geq 50\%$ Anfallsreduktion) mit Brivaracetam in verschiedenen Dosierungen; mod. nach [9].

Brivaracetam auf einen Blick

- ▶ Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren
- ▶ effektive Anfallsreduktion (im Dosisbereich 50–200 mg/Tag)
- ▶ therapeutische Dosis ab Tag 1 (keine Titration erforderlich)
- ▶ sehr gute Verträglichkeit
- ▶ geringes Interaktionspotential
- ▶ 1:1-Umstellung zwischen Tabletten, Lösung zum Einnehmen, Injektions-/ Infusionslösung
- ▶ verfügbar als Filmtabletten zu 25, 50, 75 und 100 mg (10 mg für die Abdosierung) sowie als orale Lösung (10 mg/ml) und intravenöse Lösung (50 mg/5 ml)

Mit einer Tagesdosierung von 100 mg wurde bei 39,5% ($p < 0,001$) der Patienten eine Anfallsreduktion um $\geq 50\%$ erreicht vs. 20,3% unter Placebo. Auch unter den Dosierungen 50 und 200 mg/Tag konnte eine signifikante 50%ige Responderrate, definiert als 50%ige Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle gegenüber Baseline, beobachtet werden (Abb. 3) [9].

5% der Studienteilnehmer wurden unter der Zusatztherapie mit 100 mg Brivaracetam komplett anfallsfrei. 42,7% ($n = 32$) der Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen waren unter einer Dosierung von 200 mg/Tag frei von Grand-mal-Anfällen [10]. Arnold verwies auf den immensen Zugewinn an Lebensqualität für diese Patienten.

Gutes Verträglichkeitsprofil

Lediglich Somnolenz und Schwindel traten bei mehr als 10% der Patienten als unerwünschte Ereignisse (UE) auf [9]:

- ▶ Somnolenz (BRV 15,2 vs. Placebo 8,5%)
- ▶ Schwindel (BRV 11,2 vs. Placebo 7,2%).

Nur 6,7% der Patienten unter BRV brachen im Vergleich zu Placebo (3,9%) die Therapie vorzeitig ab. Insgesamt gaben 68% (BRV) vs. 62,1% (PLC) der Patienten unerwünschte Ereignisse an [9]. Die meisten UE waren von leichter bis mittlerer Ausprägung [1–3]. Die Inzidenz schwerer

wiegender UE war für BRV (3,0%) vergleichbar hoch wie für Placebo (2,8%) [9].

Einfluss von Vor- oder Begleittherapie mit Levetiracetam

Eine Subgruppenanalyse zeigte positive Effekte bei Patienten ohne vorherige Levetiracetam-Therapie und bei Patienten, bei denen Levetiracetam mindestens 3 Monate vor Studienbeginn abgesetzt worden war. Bei letzterer war die Anfallsreduktion allerdings geringer als in der Gesamtpopulation [3]. Für eine begleitende Therapie mit Levetiracetam konnte nach den bisherigen Erfahrungen kein Nutzen im Vergleich zu Placebo festgestellt werden, aber auch keine zusätzlichen Verträglichkeitsprobleme [8].

Eine weitere explorative Studie untersuchte den Effekt einer Umstellung von Levetiracetam auf Brivaracetam bei Patienten ($n = 29$), die unter 1–3 g Levetiracetam pro Tag nicht psychotische Verhaltensauffälligkeiten wie Irritabilität entwickelt hatten. Die Umstellung erfolgte von einem Tag auf den anderen auf 200 mg Brivaracetam [11]. Die Dosis konnte im weiteren Verlauf von 12 Wochen angepasst werden. Bei 93,1% der Patienten kam es zu einer klinisch bedeutsamen Reduktion der Verhaltensauffälligkeiten. Da es sich um eine Studie mit geringer Fallzahl und offenem Design handelt, sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten. Weitere Untersuchungen mit höheren Fallzahlen sind für valide Aussagen erforderlich, kommentierten die Experten.

Implikationen für die Praxis

Arnold war mit 24 Patienten, teilweise seit über 8 Jahren, an den klinischen Studien beteiligt. Positiv aufgefallen war ihm das günstige Verträglichkeitsprofil und das Fehlen eines Wirkverlusts unter der Langzeittherapie. Als Vorteil insbesondere gegenüber Lamotrigin, mit der sehr langen Aufdosierung, betrachtet er die Möglichkeit, Brivaracetam ab Tag 1 in therapeutischer Dosis einzusetzen.

Welche Dosierung für den Therapieeinstieg optimal ist, muss nach Ansicht der Experten die Praxis zeigen. In den klinischen Untersuchungen waren die Dosierungen 50 und 100 mg/Tag gleich gut verträglich, eine Steigerung der Dosis

auf 200 mg/Tag führte zu keiner weiteren Verbesserung der Wirksamkeit, so Holtkamp. Der individuelle Patient mag durchaus auch von 200 mg/Tag profitieren.

„Wenn sich abzeichnet, dass für einen Patienten eine Kombinationstherapie die Behandlung der Wahl ist, dann ist Brivaracetam eine sehr gute Option“ resümierte Arnold. Insbesondere für Menschen, die aus beruflichen oder familiären Gründen großen Wert auf Stabilität im Alltag legen, könnte Brivaracetam aus Sicht der Experten eine wichtige Rolle spielen.

Literatur

- 1 Biton V et al. *Epilepsia* 2014; 55: 57–66
- 2 Klein P et al. *Epilepsia* 2015; 56: 1890–1898
- 3 Ryvlin P et al. *Epilepsia* 2014; 55: 47–56
- 4 DGN-Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ 2012
- 5 Lynch BA et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101; 26; 9861–9866
- 6 Gillard M et al. *Eur J Pharmacol* 2011; 664: 36–44
- 7 Nicolas J et al. *AES*, 6–10 Dec 2013, poster 2.156
- 8 Fachinformation Briviact® Stand Januar 2016
- 9 Quarato PP et al. poster p0851, 31st IEC, 5–9 Sep 2015
- 10 UCB data on file
- 11 Yates SL et al. *Epilepsy & Behavior* 2015; 52: 165–168

Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift Aktuelle Neurologie, 43. Jahrgang, Heft 3, April 2016

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift Aktuelle Neurologie.

Berichterstattung: Dr. Angelika Bischoff, Planegg
Redaktion: Dr. Isabelle Berndt, Stuttgart

Titelbild: iStockphoto

Eine Sonderpublikation unterstützt von UCB Pharma GmbH, Monheim.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.**

© 2016 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart

NEU



BRIVIACT®
(Brivaracetam)

Raus aus der Wartezone
mit therapeutischer Dosis
ab Tag 1



BRIVIACT® wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit Epilepsie.¹

1 BRIVIACT® Fachinformationen, Januar 2016

Brivact® 10 mg / 25 mg / 50 mg / 75 mg / 100 mg Filmtabletten. Brivact® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Brivact® 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. Wirkstoff: Brivaracetam **Zus.:** 1 Filmtabl. Brivact® 10 / 25 / 50 / 75 / 100 mg enth. 10 mg / 25 mg / 50 mg / 75 mg / 100 mg Brivaracetam. Sonst. Bestandt.: Kern: Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Betadex, Lactose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum; Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) bei Brivact® 25 mg / 50 mg / 75 mg / 100 mg, Eisen(II,III)-oxid (E172) bei Brivact® 25 mg / 75 mg / 100 mg, Eisen(III)-oxid (E172) bei Brivact® 50 mg / 75 mg. 1 ml Brivact® 10 mg/ml Lsg. z. Einn. enth.: 10 mg Brivaracetam. Sonst. Bestandt.: Natriumcitrat (Ph.Eur.), Citronensäure (zur pH-Wert-Einstellung), Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218), Carmellose-Natrium (Ph.Eur.), Sucralose, Sorbitol-Lösung (Ph.Eur.), Glycerol (E422), Himbeeraroma (Propylenglykol 90 %-98 %), ger. Wasser. 1ml Brivact® 10 mg/ml Inj./Inf.lsg. enth.: 10 mg Brivaracetam. Sonst. Bestandt.: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure 99 % (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumchlorid, Wasser f. Inj.-zwecke. **Anwend.:** Zusatzbeh. fokaler Anfälle mit od. ohne sek. Generalisierung b. Erwachs. u. Jugendl. ab 16 J. mit Epilepsie. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff, and. Pyrrolidon-Derivate od. einen d. sonst. Bestandteile. Schwangerschaft u. Stillzeit: keine Anwend. **Nebenw.:** Sehr häufig: Schwindel, Somnolenz. Häufig: Influenza, vermind. Appetit, Depression, Angst, Insomnie, Reizbark., Konvulsion, Vertigo, Infektionen d. oberen Atemwege, Husten, Übelk., Erbr., Obstipation, Fatigue; Schmerz an d. Einstichstelle (nur Brivact® Inj./Inf.-lsg.). Gelegentlich: Neutropenie, Suizidgedanken, psychot. Stör., Aggression, Agitiertheit. **Warnhinw.:** Brivact® Filmtabl. enth. Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat u. wasserfreie Lactose. Pat. mit d. selten. heridit. Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel od. Glucose-Galactose-Malabsorption sollten d. Arzneimittel nicht einn. Brivact® Lsg. z. Einn. enth. Natriumcitrat, Carmellose-Natrium, Methyl-4-hydroxybenzoat (E218), Sorbitol-Lsg. u. Glycerol (E422). Natriumgehalt ist b. Natrium kontrolliert. Diät zu berücksichtigen. E218 kann Überempfindl.reakt. (auch Spätreakt.) hervorrufen. Pat. m. selt. heridit. Fructose-Intoleranz sollten d. Arzneimittel nicht einn. Brivact® Inj./Inf.-lsg. enth. Natriumacetat-Trihydrat, u. Natriumchlorid, zu berücksichtigen b. Natrium kontrolliert. Diät. Gering. bzw. mäßig. Einfluss auf d. Verkehrstüchtigkeit. B. einigen Patienten aufgrund individ. unterschiedl. Empfindlichk. Somnolenz, Schwindel u. and. Sympt. d. ZNS mögl. Arzneimittel f. Kinder unzugänglich aufbewahren. **Weit. Angaben s. Gebrauchs- u. Fachinformation. Verschreibungspflichtig.** Stand: Januar 2016. UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brüssel, Belgien. Deutscher Repräsentant: UCB Pharma GmbH, Alfred-Nobel-Straße 10, 40789 Monheim. www.ucb.de



Inspired by patients.
Driven by science.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

BRI/16/014.LPSCR

