

## BRIVARACETAM- O PRIMEIRO ANO APÓS COMERCIALIZAÇÃO NA ALEMANHA

Elza Márcia Targas Yacubian

Professora adjunta do Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, UNIFESP

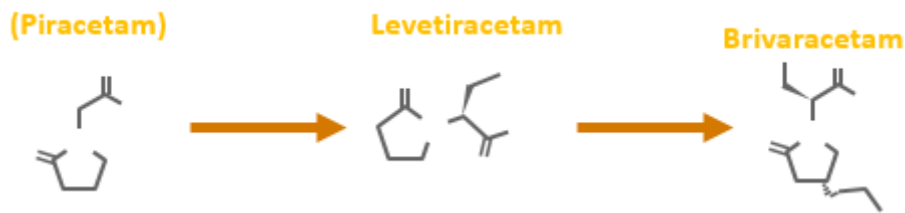
### **Postmarketing experience with brivaracetam in the treatment of epilepsies: A multicenter cohort study from Germany.**

Isabel Steinig, Felix von Podewils, Gabriel Möddel, Sebastian Bauer, Karl Martin Klein, Esther Paule, Philipp S. Reif, Laurent M. Willems, Johann Philipp Zöllner, Rhina Kunz, Uwe Runge, Gerhard Kurlmann, Susanne Schubert-Bast, Felix Rosenow, Adam Strzelczyk. *Epilepsia* 2017

**OBJECTIVE:** To evaluate factors predicting efficacy, retention, and tolerability of add-on brivaracetam (BRV) in clinical practice. **METHODS:** A multicenter, retrospective cohort study recruiting all patients who started BRV between February and November 2016 with observation time between 3 and 12 months. **RESULTS:** Of a total of 262 patients (mean age 40, range 5–81 years, 129 male) treated with BRV, 227 (87%) were diagnosed to have focal, 19 (7%) idiopathic generalized and 8 (3%) symptomatic generalized epilepsy, whereas 8 (3%) were unclassified. The length of exposure to BRV ranged from 1 day to 12 months, with a median retention time of 6.1 months, resulting in a total exposure time to BRV of 1,504 months. The retention rate was 79.4% at 3 months and 75.8% at 6 months. Efficacy at 3 months was 41.2% (50% responder rate) with 14.9% seizure-free for 3 months and, at 6 months, 40.5% with 15.3% seizure-free. Treatment-emergent adverse events were observed in 37.8% of the patients, with the most common being somnolence, dizziness, and behavioral adverse events (BAEs). BAE that presented under previous levetiracetam (LEV) treatment improved upon switch to BRV in 57.1% (20/35) and LEV-induced somnolence improved in 70.8% (17/24). Patients with BAE on LEV were more likely to develop BAE on BRV (odds ratio [OR] 3.48, 95% confidence interval [CI] 1.53–7.95). **SIGNIFICANCE:** BRV in broad clinical postmarketing use is a well-tolerated anticonvulsant drug with 50% responder rates, similar to those observed in the regulatory trials, even though 90% of the patients included had previously been exposed to LEV. An immediate switch from LEV to BRV at a ratio of 10:1 to 15:1 is feasible. The only independent significant predictor of efficacy was the start of BRV in patients not currently taking LEV. The occurrence of BAE during previous LEV exposure predicted poor psychobehavioral tolerability of BRV treatment. A switch to BRV can be considered in patients with LEV-induced BAE.

### **COMENTÁRIO**

Brivaracetam (BRV) é mais um *racetam* (nome dos derivados do piracetam) desenvolvido e comercializado pela UCB S.A. para tratamento de crises epiléticas. É um 4R propil análogo do levetiracetam (LEV), cuja fórmula química é:



Diferentemente do LEV, seu mecanismo de ação age exclusivamente na ligação com o receptor das vesículas sinápticas SV2A. Sua aumentada lipofilia resulta em maior e mais rápida penetração na barreira hematoencefálica e tem afinidade 10 a 30 vezes maior do que a do LEV pela referida vesícula. BRV foi aprovado pelo EMA e pelo FDA como fármaco adjuntivo no tratamento de crises focais com ou sem generalização secundária para pacientes acima de 16 anos, nas apresentações orais (solução oral e comprimidos) e intravenosa. Conforme os estudos clínicos, os efeitos adversos não são dose dependentes, com exceções para sonolência e sedação. Este artigo de Steining et al., recém-publicado na Epilepsia, relata, em um estudo multicêntrico, a experiência de um ano após sua comercialização na Alemanha.

O estudo incluiu 262 pacientes (129 homens, idade média de 40 anos, faixa de 5 a 81 anos) tratados com BRV por pelo menos 3 meses. A maioria, 227, tinha crises focais; 19 tinham epilepsias generalizadas idiopáticas; 8 tinham epilepsias generalizadas sintomáticas e 8 tinham crises não classificadas. A duração média da epilepsia era de  $21,6 \pm 14,7$  anos. Estes pacientes estavam sendo tratados como um número médio de  $2,4 \pm 0,9$  FAEs (somente 26 deles estavam em uso de indutores enzimáticos fortes) e 133 (50,4%) tomavam LEV na dose média de 2.397 mg.

## TITULAÇÃO

A análise incluiu um período basal de 3 meses (número médio de crises  $25,0 \pm 47,9$  por mês) seguido da exposição ao BRV que foi iniciado **sem titulação**, na dose de média diária de 50 mg. A dose alvo era de 200 mg por dia. É interessante saber que nos estudos clínicos doses de BRV de 20, 50, 100 e 200 mg eram iniciadas **desde o primeiro dia** em duas tomadas diárias e a tolerabilidade foi satisfatória.

## POR QUE A DOSE ALVO FOI DE 200 MG?

A bula aprovada sugere como dose inicial de BRV 50 mg duas vezes ao dia sem titulação e redução ou aumento da dose conforme o efeito. Nos ensaios clínicos as doses de 100 mg/dia e 200 mg/dia não diferiram entre si quanto a eficácia, mas foram superiores à de 50 mg/dia.

## TROCA DE LEVETIRACETAM POR BRIVARACETAM

Este é um dado deste estudo pós-comercialização muito aguardado. Nos 133 pacientes que já eram tratados com LEV a troca para BRV **foi feita diretamente, sem titulação**, numa proporção média de 10:1 a 15:1.

## EFICÁCIA

A probabilidade de permanecer em tratamento com BRV nos primeiros 3 meses foi de 79,4% (207 pacientes). Destes, 41,2% tiveram 50% de redução das crises em geral e 39 (14,9%) tiveram as crises controladas. Dezesete (6,5%) tiveram < 50% de redução e 12 (4,6%) aumento na frequência de crises; em 70 (26,7%) as crises continuaram inalteradas (Gráfico 1).

Estas porcentagens estão no limite superior do esperado, especialmente quando se considera que 90% dos pacientes já haviam sido expostos a LEV. Foi possível observar efeito semelhante sobre as crises tônico-clônicas generalizadas. Todos os seis pacientes que tinham ausências tiveram redução >50%, mas só 3/8 com mioclonias. Estes números foram parecidos após seguimento de pelo menos 6 meses (taxa de retenção de 75,8%). Assim, BRV parece ser um fármaco antiepiléptico de amplo espectro, para crises focais e generalizadas.



Gráfico 1. Resposta quanto à frequência de crises com brivaracetam após 3 meses de uso.

### EFEITOS ADVERSOS

Do total, 37,8% dos pacientes relataram efeitos adversos. Os muito comuns, em mais de 10% dos pacientes, incluíram sedação/sonolência e tonturas. Os comuns (>1% e < 10%), cefaleia, ataxia, confusão, insônia, visão borrada/dupla, comprometimento de memória e tremor; e ainda sintomas psiquiátricos, como depressão, irritabilidade, agressão e sintomas psicóticos. Estes sintomas psiquiátricos foram os determinantes da troca de LEV por BRV e 57,1% dos casos melhoraram após a troca, enquanto 5,7% pioraram. Foi verificado que quando um paciente apresentava efeitos adversos comportamentais com LEV, havia 75% de chance de não apresentá-los com BRV; contudo, ainda assim a possibilidade de tê-los com BRV foi 3,5 vezes maior. Se nunca tivessem usado LEV a possibilidade disto ocorrer com BRV, foi 15,4%.

### CONCLUSÕES

BRV em uso amplo pós comercialização é um fármaco com chance de melhora de 50% na frequência de crises similar às observadas nos ensaios clínicos regulatórios, a despeito do fato de que 90% dos pacientes incluídos nesta série já haviam sido expostos ao LEV. É possível uma troca imediata de LEV para BRV na proporção de 10:1 a 15:1. O único preditor independente de eficácia foi o início de BRV a pacientes que não estavam usando LEV no momento da inclusão. A ocorrência de efeitos adversos comportamentais com LEV prediz baixa tolerabilidade psicocomportamental com BRV. No entanto, a troca de LEV por BRV para pacientes com sintomas psiquiátricos com o primeiro pode ser considerada.

