



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BRIVARACETAMUM

INDICAȚIA: indicat ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici, adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani

Data depunerii dosarului	18.06.2020
Numărul dosarului	9772

Recomandare: Actualizarea protocolului de prescriere prin introducerea unui nou segment populațional



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Brivaracetam

1.2.1. DC: Briviact 10 mg comprimate filmate

1.2.2. DC: Briviact 25 mg comprimate filmate

1.2.3. DC: Briviact 50 mg comprimate filmate

1.2.4. DC: Briviact 100 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: N03AX23

1.4 Data eliberării APP: 14.01.2016

1.5. Deținătorul de APP: UCB Pharma S.A., Belgia reprezentat prin UCB Pharma S.R.L. Romania

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrații	10 mg 25 mg 50 mg 100 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajelor	1. cutie cu blistere din PVC/PCTFE-Al x 14 comprimate filmate 2. cutie cu blistere din PVC/PCTFE-Al x 56 comprimate filmate 3. cutie cu blistere din PVC/PCTFE-Al x 56 comprimate filmate 4. cutie cu blistere din PVC/PCTFE-Al x 56 comprimate filmate

1.8. Preț conform ordinului Ministrului Sănătății nr. 1468/2018 :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj <i>(pentru comprimate de concentrație 10mg)</i>	126.16 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică <i>(pentru comprimate de concentrație 10mg)</i>	9.01 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj <i>(pentru comprimate de concentrație 25, 50 și 100 mg)</i>	459.38 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică <i>(pentru comprimate de concentrație 25, 50 și 100 mg)</i>	8.20 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului :





Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
<p>Briviact este indicat ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici, adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani.</p>	<p>Adulți: Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacțiile adverse potențiale.</p> <p>Doza trebuie administrată sub forma a două prize egale, una dimineața și una seara.</p> <p>În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.</p> <p>Tratamentul cu brivaracetam poate fi inițiat prin administrare orală sau prin administrare intravenoasă.</p> <p>Copii (cu vârsta de 4 ani și peste) și adolescenți cu greutatea corporală de 50 kg sau peste</p> <p>Doza de inițiere recomandată este de 50 mg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la o doză de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza trebuie administrată în două doze împărțite în mod egal, o dată dimineața și o dată seara. Doza de întreținere recomandată este de 100 mg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 50 mg/zi și 200 mg/zi.</p> <p>Copii (cu vârsta de 4 ani și peste) și adolescenți cu greutatea corporală sub 50 kg</p> <p>Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la o doză de 2 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza trebuie administrată în două doze împărțite în mod egal, o dată dimineața și o dată seara. Doza de întreținere recomandată este de 2 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi.</p>	<p>Nu este specificată.</p>



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei. Experiența clinică la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani este limitată.

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări de doză la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece nu există date disponibile, brivaracetam nu este recomandat pacienților cu afecțiune renală în stadiu terminal care necesită dializă. Pe baza datelor la adulți, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți cu funcție renală deteriorată.

Insuficiență hepatică

Expunerea la brivaracetam a fost crescută la pacienții adulți cu afecțiune hepatică cronică. La adulți, se va lua în considerare o doză inițială de 50 mg/zi. La copiii și adolescenții cu greutatea corporală de 50 kg sau peste, doza inițială recomandată este de 50 mg/zi. Pentru toate stadiile de insuficiență hepatică se recomandă o doză zilnică maximă de 150 mg administrată în 2 doze divizate. La copiii și adolescenții cu greutatea corporală mai mică de 50 kg, doza inițială recomandată este de 1 mg/kg/zi. Doza maximă nu trebuie să depășească 3 mg/kg/zi. Nu sunt disponibile date clinice la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică și concentrația celei mai adecvate, în funcție de greutatea corporală și dozaj.

Conform prevederilor ordinului nr. 866/649/2020 privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în *Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 446 din 27 mai 2020, privind medicamentul Brivaracetamum sunt prezentate în cele ce urmează:

Indicație: terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții epileptici, adulți și adolescenți, începând cu vârsta de 16 ani

1. Terapie de asociere în tratamentul epilepsiei focale cu sau fără generalizare secundară la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 16 ani
2. Se va lua în considerare la pacienții care au încercat anterior două medicamente antiepileptice care nu au controlat crizele sau au indus reacții adverse

Condiționare: comprimate filmate 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg



Mod de inițiere tratament:

1. Tratamentul va fi instituit de medicii neurologi de adulți sau neuropediatri și poate fi continuat de medicii de familie în baza scrisorii medicale. Pacienții vor reveni pentru evaluare la medici neurologi de adulți sau neuropediatri la fiecare 6 luni.
2. Doza terapeutică este considerată între 50 și 200mg/zi administrată în două prize la interval de 12 ore
3. Medicatia poate fi instituită în doze terapeutice de la inițiere luând în considerare tolerabilitatea și vor fi ajustate conform cu particularitățile individuale privind necesitatea de a reduce crizele versus efectele adverse potențiale

Urmărire terapeutică:

1. Nu există indicație pentru monitorizarea parametrilor biologici prin analize de laborator
2. La momentul actual nu există indicație pentru monitorizarea nivelului plasmatic

În cazul **omiterii uneia sau mai multor doze**, se recomandă pacienților să ia o doză imediat ce își aduc aminte și să ia doza următoare la ora obișnuită dimineața sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentrației plasmatice de brivaracetam sub nivelul de eficacitate și se poate preveni apariția crizelor favorizate de întreruperea temporară.

Întreruperea definitivă a tratamentului va fi efectuată progresiv fiind recomandată o rată de reducere cu 50 mg/zi săptămânal, în ultima săptămână de tratament se recomandă o doză reziduală de 20 mg/zi

Evenimentele adverse identificate în studiile clinice, în funcție de frecvența acestora, au fost următoarele:

- foarte frecvente ($\geq 10\%$): vertij, somnolență,
- frecvente ($\geq 1\%$, $<10\%$): fatigabilitate, depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate, convulsii, vertij, scăderea apetitului alimentar, greață, vărsături, constipație, infecții respiratorii superioare, tuse, gripă
- mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $<1\%$): neutropenie, ideeație suicidară, tulburare psihotică, agresivitate, agitație.

Populații speciale:

Vârstnici (>65 ani): nu sunt necesare ajustări de doze

Insuficiența renală: nu sunt necesare ajustări de doza

Insuficiența hepatică : Pentru toate stadiile de insuficiență hepatică se recomandă o doză zilnică maximă de 150 mg administrată în 2 doze divizate



Sarcina, alăptarea: nu sunt date suficiente care să documenteze efectele Brivaracetam la fat sau privind evoluția sarcinii deci se va evita administrarea acestui medicament pe durata sarcinii și a alăptării.

Nu sunt date care să susțină un efect asupra fertilității.

Precauții speciale:

Pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideeație suicidală și comportament suicidal și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de *ideeație suicidală și comportament suicidal*.

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de *intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză* nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin o cantitate neglijabilă de sodiu.

Capacitatea de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată la pacienții care dezvoltă somnolență, tulburări de coordonare sau alte efecte legate de acțiunea asupra SNC. Aceștia sunt sfătuiți să evite aceste activități până la compensarea acestor efecte.

Interacțiuni farmacodinamice:

Nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam față de placebo la pacienții tratați concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranță sau tolerabilitate.

Brivaracetam are un efect de accentua efectul alcoolului etilic asupra funcției psihomotorii, atenției și memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

Interacțiuni farmacocinetice:

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam pot crește la administrarea concomitentă cu *inhibitori puternici ai CYP2C19* (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacțiuni mediate de CYP2C19 cu relevanță clinică este considerat scăzut.

Prescriptorii trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienții care încep sau încheie tratamentul cu *rifampicină*.

Interacțiuni cu ale medicamente antiepileptice (MAE)

1. Efectele altor medicamente asupra brivaracetam

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatică (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei.



Alți inductori enzimatici puternici (precum sunătoarea - *Hypericum perforatum*) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie inițiat și încheiat cu precauție.

2. Efectele brivaracetam asupra altor medicamente

Riscul de interacțiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut. Brivaracetam poate crește concentrațiile plasmatică ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lansoprazole, omeprazol, diazepam)”

2. INFORMAȚII PRIVIND RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe proprie răspundere depuse de către solicitant, medicamentul cu DCI Brivaracetamum este rambursat în **11** state membre ale Uniunii Europene și Norvegia: Belgia, Bulgaria, Cehia, Finlanda, Danemarca, Germania, Luxemburg, Olanda, Scotia, Tara Galilor și Suedia, nivelul de rambursare în statele membre menționate fiind de 100% în majoritatea.

3. CRITERII PENTRU MUTAREA/ADAUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în cadrul listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor trei criterii:

- Creare adresabilitate pacienți – extinderea grupului populațional

Epilepsia și comorbiditățile pot avea ca rezultat o alterare marcată a calității vieții pacientului. Crizele epileptice prelungite sau frecvente și starea de rău epileptic pot complica evoluția bolii, existând riscul de a deveni amenințătoare de viață. La data de 31 mai 2018, Agenția Europeană a Medicamentului a aprobat extinderea populației pentru acest tratament, respectiv pacienți începând cu vârsta de 4 ani, conform deciziei CE cu nr. EMA/ 472006/2018.

Recomandarea finală a CHMP din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a fost de aprobare a variației Autorizației de punere pe piață, și respectiv extinderea grupului populațional – pacienți începând cu vârsta de 4 ani, pe baza datelor farmacocinetice și a rezultatelor de eficacitate și siguranță prezentate în cadrul dosarului de aprobare a variației SmPC.



Ghidurile bazate pe dovezi sau recomandări pentru gestionarea crizelor convulsive la copii sunt încă limitate. Există inițiative și grupuri de lucru care identifică și recomandă managementul integrat al acestei patologii, respectiv recomandări de diagnostic, tratament și monitorizare.

Diagnosticarea copiilor și adolescenților poate fi dificilă de făcut, astfel că ar trebui să se acorde o atenție deosebită pentru a obține un istoric clinic complet pentru acești pacienți.

Există un acord unanim referitor la faptul că ar trebui observați toți copiii, tinerii și adulții cu crize convulsive și accesat un consult de specialitate de urgență. Acest lucru este imperios pentru a asigura diagnosticul și inițierea precisă și timpurie a terapiei.

Potrivit recomandărilor internaționale, NICE guideline, HAS guideline, International League against Epilepsy (ILAE), Scottish Intercollegiate Guidelines, tratamentul crizelor convulsive trebuie individualizat în funcție de tipul crizelor convulsive, sindromul epileptic, co-medicația și datele de comorbiditate ale pacientului epileptic, stilul de viață și nu în ultimul rând preferințele pe care pacientul epileptic și/sau aparținătorii le au referitor la tipul de îngrijire medicală.

Diagnosticul de epilepsie trebuie evaluat în detaliu dacă evenimentele continuă în ciuda unei doze optime de medicație antiepileptică (AED) de prima linie.

Dacă AED a eșuat din cauza efectelor adverse sau a convulsiilor continue, următoarea opțiune medicamentoasă trebuie începută (poate fi o alternativă terapeutică de prima sau de a doua linie) până la o doză adecvată sau maximă tolerată în timp ce medicamentul de prima linie trebuie întrerupt treptat.

Medicația poate fi instituită în doze terapeutice de la inițiere luând în considerare tolerabilitatea și vor fi ajustate conform cu particularitățile individuale privind necesitatea de a reduce crizele versus efectele adverse potențiale.

Este recomandat ca terapia combinată (terapie complementară sau „suplimentară/adjuvantă”) să fie luată în considerare numai atunci când monoterapia cu AED nu a dat rezultatele dorite.

Convulsiile parțiale se deosebesc de convulsiile generalizate, primele afectând o zonă limitată a creierului, în timp ce, ultimele afectează mai multe zone ale creierului. Convulsiile parțiale se pot transforma în convulsii generalizate. Convulsiile sunt clasificate în funcție de prezența sau absența episoadelor de pierderi de cunoștință.

În majoritatea cazurilor, tratamentul epilepsiei este medicamentos. Alegerea unui medicament antiepileptic depinde de următorii factori:

- tipul de epilepsie;
- tipul de criză;
- comorbidități asociate;
- terapii concomitente;



- dorința de contracepție sau sarcină.

Conform recomandărilor internaționale dar și conform recomandărilor naționale Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 actualizat, tratamentul farmacologic al crizelor epileptice focale implică tratament de prima linie cu Carbamazepină sau Valproat, tratament de linia a doua cu Levetiracetam, Oxcarbamazepină, Lamotrigină, Fenitoină, Topiramat, Gabapentină.

Dacă eficacitatea acestor linii terapeutice nu este atinsă, este recomandată inițierea terapiei combinate: terapie complementară sau „suplimentară/adjuvantă”.

Nevoia de noi medicamente antiepileptice este încă actuală, în pofida unui număr mare de medicamente autorizate pentru tratamentul acestei afecțiuni. Se estimează că aproximativ 20-30% din cazurile de epilepsie raportate sunt farmaco-rezistente. Aceasta reflectă o particularitate a epilepsiei parțiale, deși nivelul de rezistență la medicamente nu este cunoscut cu exactitate. Forma farmaco-rezistentă se asociază cu un risc crescut de deces.

Din 2010, ghidul Agenției Europene a Medicamentului privind investigațiile clinice de medicamente în tratamentul afecțiunilor epileptice a acceptat eficacitatea medicamentelor antiepileptice noi pentru tratamentul crizelor focale la adolescenți și copii, dacă a fost demonstrată la adulți. Eficacitatea poate fi extrapolată până la vârsta de 4 ani cu condiția să se stabilească doza de administrare prin intermediul unor studii adecvate farmacocinetice și de siguranță la copii.

În mod similar, în anul 2017, ca răspuns la recomandările grupului de specialiști „PEACE” (Paediatric Epilepsy Academic Consortium for Extrapolation), FDA a concluzionat ca eficacitatea noilor medicații antiepileptice poate fi extrapolată la copii, fără a fi nevoie pentru un studiu suplimentar de eficacitate. Aceste soluții de reglementare au fost aplaudate de comunitatea specialiștilor care tratează epilepsia, deoarece au permis ca antiepilepticele de generație nouă să ajungă la copiii care pot beneficia de acestea, având acces la mai multe soluții terapeutice.

- Nivel de compensare similar – Medicamentul cu DCI Brivaracetamum este compensat în baza HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus în Sublista C DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G11 Epilepsie, poziția 13. Deținătorul autorizației de punere pe piață a solicitat menținerea nivelului actual de compensare pentru noul segment populațional introdus, și anume, copii începând cu vârsta de 4 ani – 16 ani.
- Dovada compensării în țările UE – **11** state și Norvegia.



4. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Brivaracetamum** întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru **mutare/adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al DCI **Brivaracetamum** cu indicația: „*terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici, adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani*” astfel încât medicamentul să se administreze și acestui segment populațional.

Raport finalizat în data de: 29.06.2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu