

Informativa farmaco: Nubriveo® (brivaracetam)
 Data redazione: 12/10/2023 (aggiornamento 23/10/2023)

Obiettivo dell'istruttoria	Individuazione dei centri prescrittori																					
Nome commerciale	Nubriveo®																					
Principio attivo	Brivaracetam																					
Indicazione oggetto di valutazione	Indicazione autorizzata e rimborsata: Trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti affetti da epilessia, di età pari o superiore ai 2 anni.																					
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova indicazione terapeutica, estensione dell'indicazione per età (da 2 a 16 anni)																					
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. 574/2023 G.U. n. 216 del 15-09-2023																					
Ditta produttrice	UCB Pharma SpA																					
ATC e descrizione	N03AX23, altri antiepilettici																					
Formulazione	Due formulazioni: compresse rivestite e soluzione orale																					
Dosaggio	10 mg – 25 mg – 50 mg – 75 mg -100 mg (compresse) 10 mg/ml (soluzione orale)																					
Posologia	<p>Il medico deve prescrivere la formulazione ed il dosaggio più appropriati in base al peso e alla dose. La dose deve essere somministrata suddivisa in due dosi uguali, a circa 12 ore di distanza.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dose iniziale raccomandata</th> <th>Dose di mantenimento raccomandata</th> <th>Intervallo di dosaggio terapeutico*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti</td> </tr> <tr> <td>50 mg/die (o 100 mg/die)**</td> <td>100 mg/die</td> <td>50 - 200 mg/die</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg/die (fino a 2 mg/kg/die)**</td> <td>2 mg/kg/die</td> <td>1 – 4 mg/kg/die</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg/die (fino a 2,5 mg/kg/die)**</td> <td>2,5 mg/kg/die</td> <td>1 – 5 mg/kg/die</td> </tr> </tbody> </table> <p>* In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace. ** In base alla valutazione della necessità di controllare le crisi da parte del medico</p>	Dose iniziale raccomandata	Dose di mantenimento raccomandata	Intervallo di dosaggio terapeutico*	Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti			50 mg/die (o 100 mg/die)**	100 mg/die	50 - 200 mg/die	Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg			1 mg/kg/die (fino a 2 mg/kg/die)**	2 mg/kg/die	1 – 4 mg/kg/die	Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg			1 mg/kg/die (fino a 2,5 mg/kg/die)**	2,5 mg/kg/die	1 – 5 mg/kg/die
Dose iniziale raccomandata	Dose di mantenimento raccomandata	Intervallo di dosaggio terapeutico*																				
Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti																						
50 mg/die (o 100 mg/die)**	100 mg/die	50 - 200 mg/die																				
Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg																						
1 mg/kg/die (fino a 2 mg/kg/die)**	2 mg/kg/die	1 – 4 mg/kg/die																				
Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg																						
1 mg/kg/die (fino a 2,5 mg/kg/die)**	2,5 mg/kg/die	1 – 5 mg/kg/die																				
Meccanismo di azione	Brivaracetam mostra un'affinità elevata e selettiva per la proteina 2A della vescicola sinaptica (SV2A), una glicoproteina transmembrana trovata a livello presinaptico nei neuroni e nelle cellule endocrine. Sebbene l'esatto ruolo di questa proteina rimanga da chiarire, si è dimostrato che modula l'esocitosi dei neurotrasmettitori. Si ritiene che il legame con SV2A sia il meccanismo principale alla base dell'attività anticonvulsivante di brivaracetam.																					
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	No																					
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	No																					
Classificazione ai fini della rimborsabilità	A, PHT																					
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).																					

Nota AIFA	No
PT/PHT	Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi e piano terapeutico AIFA per la prescrizione di Nubriveo (brivaracetam) come trattamento di crisi parziali in pazienti affetti da epilessia di età ≥2 anni. Piano terapeutico (Allegato 1) .
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	10mg/ml soluzione orale: 128,40 € 10 mg - 14 compresse: 29,96 € 25 mg - 14 compresse: 29,96 € 25 mg - 56 compresse: 119,84 € 50 mg - 14 compresse: 29,96 € 50 mg - 56 compresse: 119,84 € 75 mg - 14 compresse: 29,96 € 75 mg - 56 compresse: 119,84 € 100 mg - 14 compresse: 29,96 € 100 mg - 56 compresse: 119,84 €
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto obbligatorio sul prezzo ex-factory, da praticarsi alle strutture sanitarie pubbliche, ivi comprese le strutture sanitarie private accreditate con il Servizio sanitario nazionale, come da condizioni negoziali.
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)	No
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	Si. Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti adulti ed adolescenti a partire dai 16 anni di età con epilessia. Elenco centri alla DGR n. 1450 del 18 novembre 2022- Allegato A (specialisti in neurologia e neuropsichiatria infantile operanti nelle strutture pubbliche o private accreditate).
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione	Si. Eslicarbazepina e Perampanel. Elenco centri alla DGR n. 1450 del 18 novembre 2022- Allegato A (specialisti in neurologia e neuropsichiatria infantile operanti nelle strutture pubbliche o private accreditate).
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	Centro per l'epilessia: UOC di Neurologia dell'ex ULSS 6 (attuale ULSS 8 Berica) - DGR n. 2707 del 29 dicembre 2014.
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	Criteri LICE - Lega Italiana Contro l'Epilessia - (PDTA Regione Veneto aprile 2021).
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) delle persone affette da epilessia (Decreto n.11 del 26-04-2021)
Sono previste altre modalità particolari di allestimento/ somministrazione/ conservazione?	No
Sintesi degli studi registrativi	Studio in aperto sulla sicurezza a lungo termine, non controllato. TEAE considerati come correlati al trattamento sono stati riportati in 79 (30,7%) pazienti; i più comuni (≥3% dei pazienti) sono stati: sonnolenza (12 [4,7%]), diminuzione dell'appetito (11 [4,3%]), aggressività (10 [3,9%]) e stanchezza (9 [3,5%]). (Allegato 2)
Principali comparatori e confronto dei relativi costi <i>Legenda: compilare una tabella con l'indicazione dei principali comparatori e dei relativi costi terapia. In caso</i>	/

<p>di terapie croniche, indicare i costi/mese o i costi/anno</p>	
<p>Place in therapy considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</p>	<p>Nel trattamento delle crisi focali con o senza evoluzione in crisi tonico-cloniche bilaterali nei bambini, nei giovani e negli adulti, le Linee Guida NICE 2022 raccomandano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia <ul style="list-style-type: none"> - Lamotrigina o Levetiracetam come prima linea; - Carbamazepina, Oxcarbazepina, Zonisamide come seconda linea; - Lacosamide come terza linea. • Se la monoterapia non ha successo vanno considerati i seguenti trattamenti aggiuntivi: <ul style="list-style-type: none"> - Carbamazepina, Lacosamide, Lamotrigina, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Topiramato e Zonisamide come prima linea; - Brivaracetam, Eslicarbazepina acetato, Perampanel, (Sodio Valproato) come seconda linea; - Fenobarbital, Fenitoina, Tiagabina e Vigabatrin come terza linea. <p>Ref. Treating epileptic seizures in children, young people and adults Epilepsies in children, young people and adults Guidance NICE. Published April 27, 2022.</p> <p><i>Sentito il clinico esperto</i></p>
<p>Stima dei pazienti in Regione Veneto Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</p>	<p>Si stimano 15-20 pazienti alla fine del triennio.</p> <p><i>Sentito il clinico esperto</i></p>
<p>Indicazioni della CTRF</p>	

Posologia

Il medico deve prescrivere la formulazione ed il dosaggio più appropriati in base al peso e alla dose.

La posologia raccomandata per adulti, adolescenti e bambini a partire da 2 anni di età è riassunta nella tabella seguente. La dose deve essere somministrata suddivisa in due dosi uguali, a circa 12 ore di distanza.

Dose iniziale raccomandata	Dose di mantenimento raccomandata	Intervallo di dosaggio terapeutico*
<u>Adolescenti e bambini di peso pari o superiore a 50 kg, e adulti</u>		
50 mg/die (o 100 mg/die)**	100 mg/die	50 - 200 mg/die
<u>Adolescenti e bambini di peso compreso tra 20 kg ed inferiore a 50 kg</u>		
1 mg/kg/die (fino a 2 mg/kg/die)**	2 mg/kg/die	1 - 4 mg/kg/die
<u>Bambini di peso compreso tra 10 kg ed inferiore a 20 kg</u>		
1 mg/kg/die (fino a 2,5 mg/kg/die)**	2,5 mg/kg/die	1 - 5 mg/kg/die

* In base alla risposta individuale del paziente, la dose può essere aggiustata nell'intervallo di dosaggio efficace.

** In base alla valutazione della necessità di controllare le crisi da parte del medico

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) per indicazioni in merito a controindicazioni, avvertenze speciali/ precauzioni di impiego, posologia e modo di somministrazione.

PROGRAMMA TERAPEUTICO

Farmaco prescritto: Brivaracetam	
Dose/die (mg): _____	
Specificare se:	
<input type="checkbox"/> Prima prescrizione	<input type="checkbox"/> prosecuzione della cura

Data di scadenza del PT: _____

La validità del Piano terapeutico è al massimo di 6 mesi

Data _____

Timbro e firma del medico prescrittore

Allegato 2: Sintesi studi registrativi

Studio	Popolazione inclusa	Endpoint primario	Controllo	Efficacia	Sicurezza
<u>Studio in aperto sulla sicurezza a lungo termine non controllato (bambini da 1 mese a meno <17 anni di età)</u>					
<p>Studio N01266 (NCT01364597)</p> <p>Studio in aperto, a braccio singolo, multicentrico, a lungo termine, non controllato.</p>	<p>Lo studio ha arruolato sia pazienti che avevano partecipato ad uno studio principale (sicurezza, farmacocinetica e tollerabilità) con BRV sia soggetti arruolati direttamente.</p> <p>N=257 (n=36 di età ≥1mese fino a <2 aa; n=15 di età ≥2aa fino a <4 aa, n=141 di età ≥4 aa fino a <12 aa e n=65 di età ≥12 aa fino a <17 aa).</p> <p>Criteri di inclusione per i soggetti arruolati direttamente nello studio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4aa≥età <16aa - diagnosi clinica di POS secondo la classificazione ILAE - POS non controllate dopo un adeguato ciclo di trattamento con almeno 1 FAE (concomitante o sequenziale) - almeno 1 POS durante le 3 settimane precedenti la Visita1 - assunzione di almeno 1 FAE. 	<p>Incidenza di:</p> <ul style="list-style-type: none"> -eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE), -eventi avversi seri (SAE) emergenti dal trattamento 	/	<p>240 (93,4%) pazienti hanno avuto almeno un TEAE durante lo studio. L'incidenza dei TEAE è stata maggiore nei primi 3 mesi di trattamento rispetto ai mesi 4-6, così come per i trimestri successivi. TEAE considerati come correlati al trattamento sono stati riportati in 79 (30,7%) pazienti; i più comuni (≥3% dei pazienti) sono stati: sonnolenza (12 [4,7%]), diminuzione dell'appetito (11 [4,3%]), aggressività (10 [3,9%]) e stanchezza (9 [3,5%]).</p> <p>TEAE gravi sono stati segnalati da 83 (32,3%) pazienti; i più comuni (≥2% dei pazienti) sono stati: convulsioni, stato epilettico, polmonite e febbre.</p> <p>31 (12,1%) pazienti hanno avuto TEAE che hanno portato all'interruzione del trattamento, più frequentemente durante i primi 3 mesi dello studio.</p> <p>TEAE più comuni (almeno due pazienti) che hanno portato all'interruzione sono stati: ideazione suicidaria, polmonite, crisi parziali semplici, stato epilettico e collasso circolatorio. Sette pazienti sono morti durante lo studio; nessuno di questi decessi è stato considerato correlato al trattamento.</p>	

Lagae L, Klotz KA, et al., Long-term safety and efficacy of adjunctive brivaracetam in pediatric patients with epilepsy: An open-label, follow-up trial. *Epilepsia*. 2023 Aug 19. doi: 10.1111/epi.17754. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>