

Los resultados del último estudio publicado en la revista *Neurology* muestran que el tratamiento adyuvante con cenobamato mejoró significativamente el control de las crisis epilépticas en adultos

Arvelle Therapeutics, empresa biofarmacéutica de reciente creación centrada en ofrecer tratamientos innovadores para pacientes que sufren trastornos del sistema nervioso central, ha anunciado hoy la publicación de un estudio clave (estudio 013) en *Neurology*, revista oficial de la American Academy of Neurology (AAN).

Los datos presentados sugieren que una proporción significativamente más alta de adultos con crisis focales no controladas consiguió la libertad de crisis (cero crisis) durante la fase de mantenimiento al recibir tratamiento adyuvante con cenobamato (28 % frente al 9 %; $p = 0,0001$) en comparación con placebo(1) Además, en *Epilepsia*(2), la revista oficial de la International League Against Epilepsy (ILAE), se han publicado los resultados de un análisis interino de un estudio de seguridad de fase III en curso, con 1339 adultos con crisis epilépticas focales no controladas(2), tratados con cenobamato de forma adyuvante (estudio 021). Los resultados del análisis interino mostraron una tasa de retención alta, del 83 % al cabo de seis meses. En este estudio, además, se ha demostrado que el tratamiento adyuvante con cenobamato es generalmente bien tolerado; El perfil de acontecimientos adversos en este estudio es similar al observado en otros estudios: no aparecieron nuevos efectos adversos.

Publicación en *Neurology* del estudio 013

En este estudio randomizado, doble ciego, 222 pacientes con crisis focales no controladas que tomaban de 1 a 3 fármacos anti-crisis, fueron aleatorizados para recibir placebo o 200 mg de cenobamato una vez al día. El objetivo del ensayo clínico fue estudiar la seguridad y eficacia durante las 12 semanas de tratamiento, incluyendo una fase de escalado de 6 semanas y una fase de mantenimiento de 6 semanas. Los pacientes incluidos en el estudio sufrían una media de 6,5 crisis epilépticas al mes. La reducción de la mediana de la frecuencia de crisis fue significativamente mayor con cenobamato que con placebo (56 % frente al 22 %; $p < 0,0001$). Las tasas de respondedores del 50% fueron significativamente mayores con cenobamato que con placebo (50 % frente al 22 %; $p < 0,0001$). Además, un análisis *post-hoc* de la tasa de respondedores en la fase de mantenimiento, reveló que la tasa de respondedores fue significativamente mayor en los pacientes tratados con cenobamato que con placebo: ≥ 75 % (39 % frente al 21 %; $p = 0,0019$), ≥ 90 % (34 % frente al 9 %; $p < 0,0001$) y 100 % o cero crisis (28 % frente al 9 %, $p = 0,0001$).¹

Los acontecimientos adversos emergentes más frecuentes observados en >10

% de los pacientes en cualquiera de los grupos (cenobamato frente a placebo) incluyeron somnolencia (22 % frente al 12 %), mareos (22 % frente al 17 %), cefalea (12 % frente al 13 %), náuseas (12 % frente al 5 %) y fatiga (11 % frente al 6 %). Las tasas de abandono fueron similares en el grupo de cenobamato (n=11, 10 %) y en el de placebo (n=10, 9 %).¹

En relación con dichos resultados, la Dra. Ilise Lombardo, cofundadora y Chief Medical Officer de Arvelle Therapeutics, comentó lo siguiente: "Este estudio constituye un importante avance en el desarrollo de cenobamato para el tratamiento de adultos con crisis epilépticas focales, y su publicación en *Neurology* contribuye al conjunto de pruebas obtenidas sobre la eficacia y seguridad del cenobamato. Los resultados del estudio indican que el cenobamato puede ofrecer una nueva opción terapéutica para los pacientes que continúan sufriendo crisis epilépticas a pesar del uso de los tratamientos disponibles".

Informe interino de un estudio fase III de seguridad en *Epilepsia* (estudio 021)
Coincidiendo con la publicación de *Neurology*, también se publicó en *Epilepsia* un análisis interino del estudio fase III de seguridad, en curso en relación con el uso de cenobamato en 1339 adultos con crisis focales no controladas. En el informe no se identificaron nuevos problemas de seguridad al utilizar cenobamato como tratamiento adyuvante. Asimismo, se observó una alta tasa de retención del 83 % a los seis meses y no se detectó ningún caso de reacción adversa por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS).²

En relación con el informe de *Epilepsia*, Ilise Lombardo comentó: "Muchos pacientes con epilepsia interrumpen el tratamiento con medicamentos anti-crisis debido a efectos secundarios intolerables o la falta de eficacia, lo que disminuye su capacidad para alcanzar el control sobre las crisis epilépticas. Las altas tasas de retención del 83 % que figuran en este análisis interino indican que más personas podrían potencialmente beneficiarse del cenobamato. Las tasas de retención ofrecen un resultado clínico general, que sirve como una medida representativa combinada de la eficacia y seguridad a largo plazo.³ También es alentador comprobar que no se produjeron casos de síndrome de DRESS, lo que sugiere que un tratamiento inicial con dosis bajas de cenobamato, y un sencillo escalado de dosis, podría minimizar el riesgo de DRESS".

"Los resultados de ambos estudios invitan a pensar que el cenobamato puede desempeñar un papel fundamental en la superación de la carga continuada que representan las crisis epilépticas para un elevado número de pacientes, que se ven afectados por ellas a pesar de recurrir a los tratamientos disponibles. Estos resultados son muy alentadores para la mayoría de pacientes que padecen epilepsia focal ", añadió.

En marzo de 2020, Arvelle anunció la admisión a trámite por parte la Agencia Europea de Medicamentos de su solicitud de autorización de comercialización (MAA) para cenobamato como tratamiento adyuvante para pacientes adultos con epilepsia y crisis epilépticas focales. Tras la validación de la MAA, se da por finalizado el proceso de solicitud de Arvelle y se inicia el proceso de evaluación del cenobamato.

Se calcula que en Europa existen seis millones de personas con epilepsia³ y que aproximadamente el 40 % de los pacientes adultos con epilepsia focal carecen de un control adecuado de las crisis a pesar de haber recibido los tratamientos anti-crisis⁴.

Para obtener más información acerca del estudio publicado en la revista *Neurology*, [haga clic aquí](#).

Para obtener más información acerca del estudio publicado en la revista *Epilepsia*, [haga clic aquí](#).

Acerca del estudio 013 (NCT01397968)¹ --- El estudio 013 es un estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo y de doble enmascaramiento concebido para evaluar la seguridad y la eficacia de una dosis de 200 mg de cenobamato como tratamiento complementario en adultos (entre 18 y 65 años de edad) que padecen crisis epilépticas de inicio focal (parcial) no controladas. En el estudio, se aleatorizaron 222 pacientes (113 recibieron cenobamato y 109 recibieron placebo) y el 90 % de los pacientes, tanto del grupo de tratamiento como del grupo de placebo, completaron el tratamiento de doble enmascaramiento. Los pacientes debían haber tomado entre 1 y 3 FAE con dosis estables durante al menos 12 semanas antes de la aleatorización y haber continuado tomando FAE simultáneamente con dosis estables durante el periodo de tratamiento de doble enmascaramiento.

El criterio principal de valoración del estudio fue el cambio porcentual en la mediana de la frecuencia de las crisis epilépticas (con respecto al valor inicial) cada 28 días durante el tratamiento de doble enmascaramiento.

Acerca del estudio 021 (NCT02535091)² --- El estudio 021 es un estudio abierto, multicéntrico, internacional, de fase III y a gran escala en el que se evalúa la seguridad del cenobamato como tratamiento complementario en adultos (edades comprendidas entre los 18 y los 70 años) con crisis epilépticas de inicio focal (parcial) no controladas que toman como mínimo un FAE. La dosis inicial de cenobamato, de 12,5 mg/día, se aumentó en intervalos de 2 semanas a 25, 50, 100 y 200 mg/día. Se permitieron aumentos adicionales a 400 mg/día con incrementos bisemanales de 50 mg/día. El estudio está en curso y los resultados publicados son provisionales. Tanto el estudio de fase III en curso como las secciones abiertas de los estudios complementarios arrojarán datos adicionales sobre el perfil de seguridad a largo plazo del cenobamato como tratamiento complementario cuando se utiliza en pacientes con epilepsia parcial no controlada.

Acerca de Arvelle Therapeutics --- Arvelle Therapeutics es una empresa biofarmacéutica de reciente creación, centrada en el desarrollo de soluciones innovadoras para pacientes con trastornos del sistema nervioso central. Arvelle es responsable del desarrollo y la comercialización del cenobamato, un FAE en fase de investigación, en el mercado europeo. Arvelle tiene su sede en Suiza y recibió uno de los mayores compromisos de financiación inicial para una empresa farmacéutica enfocada en Europa (207,8 millones de USD), con inversiones de un grupo internacional conformado por empresas como

NovaQuest Capital Management, BRV Capital Management, LSP, H.I.G. BioHealth Partners, Andera Partners, F-Prime Capital y KB Investments. Para obtener más información, visite <http://Arvelletx.com>.

Acerca del cenobamato --- El cenobamato, descubierto por SK Biopharmaceuticals y SK life science, es un nuevo FAE aprobado por la FDA para el tratamiento de crisis epilépticas parciales (focales) en adultos. El uso del cenobamato se ha aprobado en EE. UU., donde se comercializa bajo la marca comercial XCOPRI®. A principios de 2019, SK Biopharmaceuticals entró a formar parte de un acuerdo de licencia exclusivo con Arvelle Therapeutics para desarrollar y comercializar el cenobamato en Europa.

Se cree que el cenobamato funciona mediante un mecanismo de acción único, dual y complementario: por un lado, mejora los canales inhibitorios mediante la modulación positiva de los receptores GABAA en sitios de unión no benzodiazepínicos; por otro lado, disminuye los canales excitatorios mediante la inhibición del canal de sodio persistente y la mejora del estado inactivado de los canales de sodio dependientes de voltaje.

Los datos a largo plazo del cenobamato se siguen investigando en las fases abiertas de los estudios comparativos de doble enmascaramiento, así como en el estudio de seguridad abierto en adultos con crisis epilépticas de inicio parcial. El fármaco también se está analizando en un estudio comparativo, aleatorizado y de doble enmascaramiento en curso, en el que se valora su idoneidad como tratamiento complementario seguro y eficaz para pacientes con episodios de crisis tónico-clónicas primarias generalizadas (NCT03678753).

Referencias:

1. Chung SS et al. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. (Estudio aleatorizado de fase II sobre el tratamiento complementario con cenobamato en pacientes con crisis epilépticas parciales no controladas). *Neurology*, 14 de mayo de 2020. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009530> Última consulta, 16 de mayo de 2020.
2. Sperling ME et al. Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. (Cenobamato [YKP3089] como tratamiento complementario para crisis epilépticas parciales no controladas en un estudio de seguridad multicéntrico abierto de fase III a gran escala). *Epilepsia*, 12 de mayo de 2020. <https://doi.org/10.1111/epi.16525>. Última consulta, 13 de mayo de 2020.
3. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders (Guía para la investigación clínica de medicamentos en el tratamiento de trastornos epilépticos). Borrador del CHMP. 26 de julio de 2018 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-epileptic-disorders-revision-3_en.pdf Última consulta, 18 de mayo 2020
4. Alianza Europea de la Epilepsia (EAE). Información general. <https://www.epilepsyallianceeurope.org/about/background/> Última consulta,

8 de noviembre de 2019

5. Chen Z et al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New anti-seizure medication: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. (Resultados del tratamiento en pacientes con epilepsia recién diagnosticada tratados con fármacos anticonvulsivos nuevos y ya establecidos: un estudio longitudinal de cohortes de 30 años). JAMA Neurol., 1 de marzo de 2018; 75(3):279-286.

Para obtener más información, ponerse en contacto con:

Arvelle Therapeutics GmbH - Juan Vergez (juan.vergez@arvelletx.com) Director de marketing y Comunicaciones

ACH Comunicación - Javier Roca Ibáñez (jroca@ach.es) / Elena Gallego Díez-Canseco (egallego@ach.es) Teléfono: +34 917 454 800
