

HATFIELD, Großbritannien, September 26, 2013 /PRNewswire/ --

Neue Daten zu Zonegran® (Zonisamid) bei Jugendlichen und Kindern werden auf dem EPNS-Kongress in Brüssel vorgestellt. ^{[1][2][3]} Am 25. Juli erhielt Eisai vom CHMP eine positive Bewertung hinsichtlich der Erweiterung der derzeitigen Indikation für Zonisamid in der Europäischen Union (EU) für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung für Jugendliche und Kinder ab sechs Jahren. Für diese Indikation steht die endgültige Ratifizierung durch die Europäische Kommission noch aus.

Epilepsie tritt bei Kindern und Jugendlichen häufig auf. Rund 10,5 Millionen pädiatrische Patienten leiden weltweit an der Krankheit, davon fast eine Million in Europa.^{[4][5]} Obwohl Epilepsie bei Kindern und Jugendlichen oft vorkommt, können nur zwei Drittel der Fälle therapeutisch kontrolliert werden. Bei vielen Patienten dieser Altersgruppe ist eine Zusatztherapie mit weiteren Antiepileptika erforderlich, um die Anfallssituation zu verbessern.^[6]

Zwei der Abstracts legen den Schwerpunkt auf langfristige Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für Zonisamid als Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten (6 - 18 Jahre) mit fokalen Anfällen.^[7]

Die erste Studie zeigt ein akzeptables langfristiges Sicherheitsprofil (>1 Jahr). Es wurden keine konsistenten negativen Auswirkungen auf Wachstum und Entwicklung festgestellt.

[

1

]

Die zweite Studie zeigt, dass die Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo bei dieser Patientengruppe in einem Behandlungszeitraum von über einem Jahr erhalten blieb.

[

2

]

Die dritte Studie ist eine gepoolte Sicherheitsanalyse von 17 Studien und zeigt, dass Zonisamid ein akzeptables Sicherheitsprofil aufweist, wenn das Medikament als Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten zum Einsatz kommt.

[
3
]

Zonegran ist ein Antiepileptikum (AED) mit multiplen Wirkmechanismen und einer chemischen Struktur, welche mit keinem anderen Antiepileptikum verwandt ist.^[8] Zonisamid ist in Europa als Monotherapie zur Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie und als Zusatztherapie zur Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen indiziert.

[
4
]

Die positive Meinung des CHMP zu Zonisamid und das EMA-Antragsdossier basieren auf der Studie 312 (CATZ), die im Juli 2013 in *Epilepsia* veröffentlicht wurde.

[
7
]

Diese Daten aus einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten Phase III-Studie zeigen, dass signifikant mehr Patienten positiv auf die Behandlung mit Zonisamid angesprochen haben (50 %) als auf Placebo (31 %), $p = 0,0044$.

[
7
]

Die Gesamthäufigkeit während der Behandlung aufgetretener unerwünschter Ereignisse (TEAE) war bei Zonisamid und Placebo ähnlich.

[
7
]

Die ständige Weiterentwicklung von Zonisamid unterstreicht Eisais Philosophie der *human health care*

und das Engagement des Unternehmens für innovative Lösungen in den Bereichen Prävention, Heilung und Pflege, um die Lebensqualität von Menschen in aller Welt zu verbessern. Eisai hat sich dem Therapiebereich Epilepsie und der Erfüllung bislang ungedeckter medizinischer Bedürfnisse der Epilepsiepatienten und deren Familien verschrieben. Eisai ist stolz darauf, derzeit mehr Epilepsieprodukte in der EMEA-Region zu vertreiben als jedes andere

Unternehmen.

Hinweise an die Redaktion

Über Zonegran (Zonisamid)

Zonisamid ist in Europa als Monotherapie zur Behandlung von fokalen Anfällen (mit oder ohne sekundäre Generalisierung) bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie zugelassen. Darüber hinaus ist Zonisamid auch zugelassen als Zusatztherapie zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne Generalisierung bei Erwachsenen.^[1] Das Medikament weist ein breites Spektrum antikonvulsiver Wirkmechanismen auf und hat keine nennenswerten Auswirkungen auf die Steady-State-Plasmakonzentrationen anderer Antikonvulsiva wie Phenytoin, Carbamazepin und Valproat. [1]

Zonegran ist eines von nur vier verfügbaren Antikonvulsiva, für die in der initialen Monotherapie fokaler Anfälle zur Wirksamkeit Evidenz der Stufe A vorliegt.

[9]

Zonisamid ist in Kapseln mit 25, 50 und 100 mg erhältlich. Die empfohlene initiale Tagesdosis für die Monotherapie beträgt 100 mg einmal pro Tag. In der dritten und vierten Woche kann die Dosis zunächst auf 200 mg täglich und dann nach weiteren zwei Wochen auf 300 mg einmal täglich erhöht werden. Die empfohlene anfängliche Tagesdosis für die Zusatztherapie beträgt 50 mg in zwei Einzeldosen. Nach frühestens einer Woche kann die Dosis zunächst auf 100 mg in zwei Einzeldosen täglich und danach in wöchentlichen Abständen in Schritten von 100 mg weiter auf 300 bis 500 mg (einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Dosen) pro Tag erhöht werden.^[1]

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Website: <http://www.eisai.co.uk>

Phase-III-Studie 312 (CATZ)^[7]

Die Studie 312 war eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie (n=207). Es wurden die Wirksamkeit und Sicherheit/ Verträglichkeit von Zonisamid als

Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen (6-17 Jahre) mit fokalen Anfällen untersucht, die bereits ein oder zwei Antiepileptika einnahmen. Die Patienten wurden auf Zonisamid als Zusatztherapie oder Placebo randomisiert. Zonisamid wurde mit einer Anfangsdosis von 1 mg/kg/Tag verabreicht und innerhalb von acht Wochen auf eine Zieldosis von 8 mg/kg/Tag aufdosiert (wobei ein einmaliges Heruntertitrieren erlaubt war), welche für 12 Wochen beibehalten wurde. Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil an Respondern (definiert als $\geq 50\%$ Reduktion der Anfallshäufigkeit im Vergleich zur Baseline) in der 12-wöchigen Erhaltungsphase.

Die Responderraten betrugen 50% bei Zonisamid vs. 31% bei Placebo ($p = 0,0044$). Die Gesamtinzidenz während der Behandlung aufgetretener unerwünschter Ereignisse war unter Zonisamid (55,1%) und Placebo (50,0%) ähnlich: In beiden Studienarmen traten nur wenige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (3,7% Zonisamid vs. 2,0% Placebo) und zu einem Abbruch der Studie führende unerwünschte Ereignisse auf (0,9% vs. 3,0%).

Die Ergebnisse dieser Phase-III-Studie wurden im Juli 2013 in der Fachzeitschrift *Epilepsia*® veröffentlicht.

Phase-III-Studie 313 (CATZ-Verlängerungsstudie)^{[1],[2]}

Die Studie 313 war eine offene Verlängerungsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Zonisamid als Zusatztherapie bei Kindern und Jugendlichen (6 - 18 Jahre) mit fokalen Anfällen als Fortsetzung der Phase-III-Studie 312 (CATZ). Die Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit begann mit einem doppelblinden Übergangszeitraum (2-11 Wochen Dauer). Patienten, die bereits Zonisamid erhalten hatten, setzten dabei die Behandlung mit der gleichen Dosierung fort und Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten, wurden auf Zonisamid umgestellt. Die Behandlung begann bei diesen Patienten mit 1 mg/kg/Tag und die Dosis wurde dann auf 8 mg/kg/Tag hochtitriert (max. 500 mg/Tag). Darauf folgte ein offener Studienzeitraum (45-57 Wochen), in der die Zonisamid-Dosis je nach Ansprechen/Verträglichkeit angepasst werden konnte.

Die meisten während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren leicht bis moderat. In Zusammenhang mit der Behandlung stehende unerwünschte Ereignisse wurden von 39/144 (27,1%) Patienten berichtet, am häufigsten traten Gewichtsabnahme (6,3%), Appetitlosigkeit (4,2%) und Kopfschmerz (2,1%) auf. Schwerwiegende behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zu einem Absetzen des

Medikaments führten, waren selten (jeweils 2,1% und 2,8%).

Die Wirksamkeits-Ergebnisse für Patienten, die vor dem Beginn der offenen Studie Placebo (40/72; 55,6%, 95% CI, 43,4%, 67,3%) oder Zonisamid (41/72; 56,9%, 95% CI, 44,7%, 68,6%) erhalten hatten, waren ähnlich. Insgesamt 16/144 (11,1%) Patienten erreichten während des offenen Studienzeitraums eine Anfallsfreiheit (95% CI, 6,5%, 17,4%). Die Ergebnisse für die Patienten, die zunächst Placebo bzw. Zonisamid erhalten hatten, stimmten überein (für beide Patientengruppen: 8/72; 11,1%; 95% CI, 4,9%, 20,7%). Die Reduktion der Anfallshäufigkeit blieb während der Studie erhalten, mit einer medianen prozentualen Abnahme der Anfallshäufigkeit von 65,9% während des offenen Studienzeitraums.

Die Ergebnisse der Phase-III-Erweiterungsstudie wurden im September 2013 auf dem EPNS vorgestellt.

Studie mit gepoolter Datenanalyse^[3]

Die gepoolte Datenanalyse wertete 17 Studien aus (darunter vier randomisierte, doppelblinde Studien, n = 398), um die Sicherheit einer Zusatztherapie mit Zonisamid bei pädiatrischen Patienten (≤ 16 Jahre) zu beurteilen, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten. Bei der Analyse wurden die Daten von 398 Patienten ausgewertet, die mit Zonisamid behandelt wurden (<12 Jahre, n = 191, 12-16 Jahre, n = 207). Alle bis auf sieben Patienten erhielten Zonisamid als Zusatztherapie. Die mittlere Zonisamid-Dosis betrug 253,1 mg/Tag und die mittlere Behandlungsdauer 318,7 Tage.

Die meisten während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren von leichter oder moderater Intensität, die am häufigsten berichteten ($\geq 5\%$) waren Appetitlosigkeit (13,7%), Schläfrigkeit (12,3%), Müdigkeit (9,6%), Reizbarkeit (7,5%) und Lethargie (5,5%) bei Patienten im Alter von 6-11 Jahren, und Appetitlosigkeit (15,9%), Müdigkeit (10,1%), Schläfrigkeit (8,7%), Gewichtsabnahme (7,7%), Schwindel (7,7%), Kopfschmerz (6,8%) und Schlaflosigkeit (5,3%) bei Patienten im Alter von 12-16 Jahren. Die Gesamtinzidenz der schwerwiegenden während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen lag bei 3,5%. Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Studie führten, war 10,3%.

Die Ergebnisse der gepoolten Datenstudie wurden im September 2013 auf dem EPNS vorgestellt.

Über Epilepsie

Epilepsie ist eine der weltweit häufigsten neurologischen Erkrankungen und betrifft ca. 8 von 1000 Menschen in Europa.^[10] Geschätzte 6 Millionen Menschen in Europa leiden unter Epilepsie, weltweit dürfte die Zahl rund 50 Millionen Menschen betragen. Epilepsie ist eine chronische Erkrankung des Gehirns und betrifft Menschen jeder Altersgruppe. Epilepsie ist durch abnorme neuronale Entladungen im Gehirn gekennzeichnet, die krampfartige Anfälle auslösen. Anfälle können in der Stärke (von kurzen Aussetzern der Aufmerksamkeit oder Muskelzucken bis hin zu langanhaltenden schweren Konvulsionen) variieren. Je nach Anfallsform können diese auf bestimmte Teile des Körpers beschränkt sein oder als generalisierte Anfälle den ganzen Körper betreffen. Die Häufigkeit der Anfälle variiert ebenso von weniger als einmal pro Jahr bis hin zu mehrmals täglich. Epilepsie kann viele mögliche Ursachen haben, jedoch ist die Ursache häufig unbekannt.

Über Eisai Europa und Epilepsie

Eisai engagiert sich für die Entwicklung und Verbreitung von hochwirksamen neuen Behandlungsoptionen, die das Leben von Epilepsie-Patienten verbessern. Die Entwicklung von Antikonvulsiva ist ein strategisch wichtiges Geschäftsfeld von Eisai in Europa, Nahost, Afrika, Russland und Ozeanien (EMEA).

Eisai vermarktet im EMEA-Raum zurzeit die folgenden vier Antiepileptika:

- Zonegran® (Zonisamid) als Monotherapie und Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung (Zonegran® ist unter Lizenz von Dainippon Sumitomo Pharma).

- Zebinix® (Eslicarbazepinacetat) als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung (Zebinix® ist unter Lizenz von

BIAL). Zebinix ist von Swissmedic, der Schweizerischen Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Heilmittel, nicht zugelassen.

- Inovelon® (Rufinamid) zur Zusatzbehandlung von Anfällen beim Lennox-Gastaut-Syndrom ab 4 Jahren (Rufinamid wurde ursprünglich von Novartis entwickelt).

- Fycompa® (Perampanel) als Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.

Über Eisai

Eisai ist eines der weltweit führenden forschungs- und entwicklungsorientierten (F & E) Pharmaunternehmen und hat sein Unternehmensleitbild wie folgt definiert: Im Mittelpunkt stehen die Patienten und ihre Angehörigen sowie die Verbesserung der Gesundheitsfürsorge - wir nennen dies human health care (hhc).

Eisai konzentriert seine F&E-Aktivitäten auf drei Kernbereiche:

- Neurowissenschaften, einschließlich Alzheimerkrankheit, Epilepsie, Schmerz und Gewichtsabnahme
- Onkologie, einschließlich Krebstherapien, Tumorregression, Tumorsuppression und Antikörper
- Vaskuläre/immunologische Erkrankungen, Thrombozytopenie, rheumatoide Arthritis, Psoriasis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Mit Niederlassungen in den USA, Asien, Europa und seinem Binnenmarkt Japan beschäftigt Eisai mehr als 10.000 Menschen weltweit. Von seinem europäischen "Knowledge Centre" in Hatfield aus, das kürzlich um eine zusätzlich hoch effektive, global ausgerichtete Verpackungsanlage erweitert wurde, expandiert Eisai seine Geschäftstätigkeit in den erweiterten europäischen Raum, den Nahen Osten, Afrika, Russland und Ozeanien (EMEA). Eisai EMEA unterhält Vertriebs- und Marketingaktivitäten in über 20 Märkten, darunter in Großbritannien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, der Schweiz, Schweden, Irland, Österreich, Dänemark, Finnland, Norwegen, Portugal, Island,

der Tschechischen Republik, der Slowakei, den Niederlanden, Belgien und Nahost.

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Website: <http://www.eisai.co.uk>

Referenzen

[1] Guerrini R. et al. Safety and potential impact on growth and developmental skills of long-term adjunctive zonisamide therapy in paediatric patients with partial epilepsy. EPNS 2013 abstract 1765

[2] Rosati, A. et al. Efficacy of long-term adjunctive zonisamide therapy in paediatric patients with partial epilepsy: results of an open-label extension study of a Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. EPNS 2013 abstract 1768

[3] Giorgi, L. et al. Safety of adjunctive zonisamide in paediatric epilepsy patients: results from a pooled analysis of 17 studies. EPNS 2013 abstract 1767

[4] Guerrini R. et al. Epilepsy in children. The Lancet. 2006 367 (9509): 499-524

[5] Forsgren L. *et al.* The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. European Journal of Neurology 2005; 12(4) 245-253)

[6] Epilepsy Society. Medication for children. <http://www.epilepsysociety.org.uk/AboutEpilepsy/Treatment/Medicationforchildren> [Accessed 16 July 2012].

[7] Guerrini R. et al. A randomized, phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. Epilepsia 2013

[8] Eisai Ltd 2013. [Zonegran Summary of Product Characteristics](#) (last updated February 2013)

[9] Glauser T. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63. doi: 10.1111/epi.12074. Epub 2013 Jan 25.

[10] Pugliatti M et al. Estimating the cost of epilepsy in Europe: A review with economic modeling. *Epilepsia* 2007; 48(12) 2224 - 2233.

Erstellungsdatum: September 2013 Projektcode: Zonegran-UK2510a

SOURCE Eisai Europe Limited