

Scheda di valutazione del farmaco

● ● ● | **Perampanel**

**A cura della Commissione Regionale del Farmaco
della Regione Emilia-Romagna**

Doc PTR n. 276

*Aggiornamento Luglio 2018
Recepito con determina n.14483 del 11 settembre 2018*

Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

Perampanel

Indicazioni registrate	<ul style="list-style-type: none">- trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età affetti da epilessia- trattamento aggiuntivo di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età affetti da epilessia generalizzata idiopatica
Posologia	Perampanel deve essere titolato secondo la risposta del singolo paziente, al fine di ottimizzare il rapporto tra efficacia e tollerabilità. Deve essere assunto per via orale, una volta al giorno, al momento di coricarsi. Dose iniziale: 2 mg/die. Dose di mantenimento: 4-8 mg/die Dose massima: 12 mg/die. La dose può essere aumentata in base alla risposta clinica e alla tollerabilità, con incrementi di 2 mg (settimanalmente nei pazienti in terapia concomitante con medicinali che riducono l'emivita di perampanel, oppure ogni due settimane nei pazienti in terapia concomitante con medicinali che non ne riducono l'emivita).
ATC	N03AX22
Classe di rimborsabilità e regime di fornitura	A RR, Piano Terapeutico cartaceo (template AIFA), PHT
Procedura registrazione	Centralizzata
Confezioni disponibili e prezzo	Una scatola da 7 compresse rivestite da: - 2 mg 27,01 € [§] Una scatola da 28 compresse rivestite da: - 4 mg - 6 mg - 8 mg - 10 mg - 12 mg } 108,03 € [§]

[§]prezzo ex factory al netto di IVA

Decisione della Commissione

Perampanel è inserito in PTR. La CRF ritiene che il farmaco rappresenti una ulteriore opzione da utilizzarsi nell'ambito del trattamento aggiuntivo ad altri antiepilettici per i pazienti, a partire dai 12 anni di età, affetti da:

- epilessia con crisi parziali, con o senza generalizzazione secondaria, refrattaria alla terapia di mantenimento con la associazione di almeno 2 antiepilettici;
- epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, refrattaria ad 1 trattamento.

In assenza di confronti diretti con altri antiepilettici, la scelta dell'impiego di perampanel rispetto agli altri principi attivi disponibili dovrà tenere conto del profilo specifico degli eventi avversi di ciascuna molecola, delle caratteristiche del paziente e del/dei farmaci a cui perampanel verrà associato. La prescrizione di perampanel da parte degli specialisti neurologi, neuropsichiatri e pediatri con competenza nel trattamento dell'epilessia dovrà avvenire mediante il Piano terapeutico regionale cartaceo (Documento PTR n. 313). L'erogazione è riservata alla Distribuzione Diretta.

Inquadramento del problema e analisi delle prove di efficacia

Contesto clinico e attuale standard di cura

Crisi parziali (o focali)

Diversi antiepilettici sono autorizzati nel trattamento delle crisi parziali (es. carbamazepina, lamotrigi-

na, gabapentin, sodio valproato, topiramato, levetiracetam, ecc.), da soli o associati tra loro.

Secondo le LG NICE (aggiornamento aprile 2018) tra questi, carbamazepina e lamotrigina rappresentano

i farmaci di prima scelta. Levetiracetam, oxcarbazepina o valproato sodico rappresentano una alternativa se le prime risultano non tollerate o sono controindicate.

Se un primo farmaco non ottiene un controllo adeguato delle crisi si può utilizzare una delle alternative in monoterapia.

La terapia di associazione deve essere presa in considerazione quando la monoterapia, effettuata utilizzando almeno 2 diversi antiepilettici in sequenza, non si è dimostrata efficace nel controllare le crisi, nonostante la buona tollerabilità. Sono considerati di 1° scelta per la terapia di associazione: carbamazepina, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, valproato sodico o topiramato.

In genere, il 60% circa dei pazienti con crisi parziali risulta ben controllato dalla monoterapia; il resto richiede una terapia di associazione. [NICE update 2018]

Epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche primarie generalizzate

Tra gli antiepilettici autorizzati per questa indicazione rientrano il sodio valproato, la lamotrigina, il topiramato ed il levetiracetam. Tra questi, i primi tre sono autorizzati sia per l'uso in monoterapia che in terapia di associazione, mentre levetiracetam solo per la terapia di associazione. Tutti analogamente a perampanel sono utilizzabili negli adolescenti ed adulti, mentre valproato è utilizzabile a partire dalla prima infanzia, lamotrigina e topiramato a partire dai 2 anni di età come add on e, rispettivamente, dai 13 anni e dai 6 anni come monoterapia nel trattamento delle crisi tonico cloniche generalizzate primarie.

Secondo le LG NICE, il farmaco di prima scelta è rappresentato dal sodio valproato in monoterapia o, se controindicato o non tollerato, dalla lamotrigina; per il profilo di sicurezza meno favorevole, topiramato rappresenta una opzione successiva.

La terapia di associazione deve essere presa in considerazione quando la monoterapia non ottiene un controllo adeguato delle crisi. Sono considerati di 1° scelta per la terapia di associazione: lamotrigina, levetiracetam, valproato sodico o topiramato. Clonazepam deve essere preso in considerazione nei pazienti con epilessia generalizzata idiopatica refrattaria alla terapia di associazione come ulteriore opzione add on.

Non è raccomandato l'uso di carbamazepina e fenitoina nel trattamento delle crisi tonico-cloniche primarie generalizzate in caso di concomitante presenza di crisi di assenze, crisi miocloniche ed epilessia mioclonica giovanile per un possibile peggioramento delle crisi.

Meccanismo d'azione

Perampanel è un antagonista non competitivo, selettivo del recettore ionotropico del glutammato di tipo AMPA sui neuroni post-sinaptici. [RCP]

Resta da chiarire in dettaglio l'esatto meccanismo mediante il quale il farmaco esercita i suoi effetti antiepilettici.

Perampanel viene metabolizzato dal sistema del CYP3A; l'emivita media è di 105 ore. Gli induttori e gli inibitori forti del sistema del CYP3A condizionano in modo rilevante l'emivita del farmaco e viceversa. Nell'RCP della relativa specialità al punto 4.5 è riportata una tabella relativa alle interazioni con gli altri antiepilettici.

Prove di efficacia

a. Crisi focali

Studi registrativi

La registrazione di perampanel nel trattamento delle crisi parziali si è basata principalmente sui risultati di 3 RCT (studi 304, 305 e 306), multicentrici di fase III, controllati con placebo. [EPAR EMA]

Gli studi hanno arruolato pazienti con:

- una età ≥ 12 anni (età media 36-40 anni),
- **crisi ad esordio parziale non controllate** dalla terapia con almeno 2 antiepilettici nei 2 anni precedenti (il numero mediano di crisi era di 10-13 in 28 giorni)
- in trattamento con un massimo di 3 antiepilettici (oltre l'80% dei pazienti assumeva almeno 2 farmaci al baseline) e con almeno 5 crisi parziali durante le 6 settimane di screening pre-randomizzazione [French 2012, French 2013, Krauss 2012]

Due studi hanno valutato perampanel al dosaggio di mantenimento di 8 mg o 12 mg una volta al giorno [French 2012, French 2013], il terzo studio [Krauss 2012] ha valutato i dosaggi di 2 mg, 4 mg o 8 mg una volta al giorno.

Tutti e 3 gli studi prevedevano, dopo l'arruolamento e la randomizzazione dei pazienti, una fase di titola-

zione di 6 settimane, una fase di mantenimento di 13 settimane ed un follow-up di 4 settimane.

Nei tre studi l'**esito primario** ai fini della registrazione europea era rappresentato dalla percentuale di pazienti responder (pazienti che avevano una riduzione del 50% almeno della frequenza delle crisi epilettiche nell'arco di 28 giorni vs il baseline). La variazione percentuale della frequenza delle crisi epilettiche nell'arco di 28 giorni vs baseline era l'**esito secondario** principale, viceversa per la registrazione FDA. La percentuale di pazienti liberi da crisi è stata valutata tra gli esiti esplorativi.

(per maggiori dettagli vedi Tabelle 1 - 5 in Allegato)

Sono stati pubblicati i risultati finali, relativi ad un periodo complessivo di 5 anni, dello studio di estensione 307, che ha arruolato i pazienti che hanno completato gli studi registrativi principali con l'obiettivo di valutare la safety sul lungo periodo e l'efficacia del trattamento con la dose massima tollerata (e comunque fino a 12 mg/die) di perampanel in terapia aggiuntiva. [Krauss 2018]

Risultati

Esito primario di efficacia (Registrazione EU)

Percentuale di pazienti responder:

Perampanel 2 mg/die [Krauss 2012]: la differenza rispetto al placebo non è risultata statisticamente significativa nell'unico studio che ha valutato questo dosaggio.

Perampanel 4 mg/die [Krauss 2012]: è risultato significativamente più efficace del placebo. La differenza assoluta verso placebo è stata del 10,6%.

Perampanel 8 mg/die [French 2012, French 2013, Krauss 2012]: è risultato superiore al placebo in due studi [French 2013, Krauss 2012]: la differenza vs placebo in termini assoluti è stata del 19-20%.

Nel rimanente studio [French 2012], invece, la differenza tra perampanel 8 mg/die e placebo era non statisticamente significativa. Va osservato, tuttavia, che in questo studio la percentuale di responder nel braccio placebo è risultata più elevata rispetto a quella osservata negli altri 2 studi (26% circa dei pazienti rispetto a 15-18% circa, rispettivamente).

Secondo quanto riportato nella discussione dello studio e nel dossier registrativo EMA, la differenza diventava statisticamente significativa se venivano considerati solo i pazienti di origine nordamericana (59% circa dei pazienti randomizzati e trattati). In

questi pazienti le percentuali di risposta al placebo erano simili a quelle osservate negli altri 2 studi, mentre nei pazienti provenienti dalla America centrale e meridionale la risposta al placebo era più elevata e simile a quella osservata con il trattamento attivo. Non sono note le ragioni di quanto osservato.

Perampanel 12 mg/die [French 2012, French 2013]: anche per il dosaggio di 12 mg/die la differenza vs placebo è risultata statisticamente significativa, pari in termini assoluti al 19,2% non è risultata statisticamente significativa. Nell'altro studio [French 2012] valgono le stesse considerazioni sopra riportate per il dosaggio di 8 mg/die.

Esiti secondari

Variatione percentuale della frequenza delle crisi epilettiche nell'arco di 28 giorni vs baseline (esito secondario principale):

Perampanel 2 mg/die [Krauss 2012]: la differenza rispetto al placebo non è risultata statisticamente significativa.

Perampanel 4 mg/die [Krauss 2012]: la frequenza mediana delle crisi si è ridotta del 13,7% vs placebo. La differenza era statisticamente significativa.

Perampanel 8 mg/die [French 2012, French 2013, Krauss 2012]: in tutti e tre gli RCT la riduzione della frequenza delle crisi nel braccio perampanel è risultata significativamente più elevata che col placebo. Tuttavia, poiché nello studio di French 2012 si è osservata una risposta al placebo più elevata rispetto a quella osservata negli altri 2 studi anche per quanto riguarda la riduzione della frequenza delle crisi epilettiche, in questo studio la differenza tra i due bracci è risultata più piccola: -5% circa rispetto al -19 / -20% circa osservato negli altri 2 studi [French 2013 e Krauss 2012].

Perampanel 12 mg/die [French 2012, French 2013]: in entrambi gli studi la frequenza mediana delle crisi si è ridotta rispetto al placebo del 14% circa; la differenza era statisticamente significativa.

Variatione percentuale della frequenza delle crisi parziali complesse e secondariamente generalizzate nell'arco di 28 giorni vs baseline:

Perampanel 2 mg/die [Krauss 2012]: la differenza rispetto al placebo non è risultata statisticamente

significativa.

Perampanel 4 mg/die [Krauss 2012]: la frequenza mediana delle crisi si è ridotta del 13,6% vs placebo. La differenza era statisticamente significativa.

Perampanel 8 mg/die [French 2012, French 2013, Krauss 2012]: in tutti e tre gli RCT la riduzione della frequenza delle crisi nel braccio perampanel è risultata significativamente più elevata che col placebo, con una riduzione del 15% - 25%.

Perampanel 12 mg/die [French 2012, French 2013]: in entrambi gli studi la frequenza mediana delle crisi si è ridotta rispetto al placebo del 14/15% circa; la differenza era statisticamente significativa.

Studio di estensione

Nello studio sono stati arruolati i pazienti che hanno completato gli RCT registrativi sopra descritti. L'obiettivo primario era di valutare la sicurezza sul lungo termine del trattamento in add on con perampanel. La durata prevista era fino a 5 anni. [Krauss 2018]

Sono entrati nello studio di estensione 1.218/1.480 pazienti inizialmente arruolati negli studi 304, 305 e 306. La dose di perampanel è stata titolata nelle prime 16 settimane in cieco fino alla massima tollerata o comunque fino ad un massimo di 12 mg/die; successivamente i pazienti hanno proseguito con tale dose durante la fase di mantenimento in aperto (fino a 256 settimane). La dose media di perampanel assunta è stata di $10,1 \pm 2,3$ mg/die.

La durata della esposizione nello studio di estensione è stata di almeno 1 anno per 894 pazienti (73,5%), di almeno 2 anni per 681 pazienti (56%), di almeno 3 anni per 436 pazienti (35,9%) e di almeno 4 anni per 78 pazienti (6,4%). La ragione principale di interruzione dello studio (oltre la metà dei pazienti) era rappresentata da "motivazioni amministrative": chiusura dello studio o disponibilità in commercio del farmaco nel Paese di provenienza dei pazienti; la seconda causa era per scelta del paziente (17% dei pazienti dopo almeno 1 anno, 10% dopo almeno 2 anni e 7% dopo almeno 3).

Risultati (efficacia):

Nei pazienti che erano già in trattamento con perampanel l'efficacia della terapia nel ridurre la frequenza mediana delle crisi epilettiche si è mantenuta per tutta la durata del periodo di osservazione. In

quelli trattati con placebo o con dosi subottimali del farmaco negli studi di provenienza la frequenza delle crisi si è ridotta.

Durante lo studio di estensione, la riduzione percentuale mediana delle crisi nell'arco di 28 giorni è stata del 62% nei pazienti che hanno completato almeno 3 anni di trattamento (n = 436) e del 70,6% nei pazienti che hanno completato almeno 4 anni di trattamento (n = 78). La riduzione della frequenza ha riguardato principalmente le crisi secondariamente generalizzate nei pazienti che presentavano crisi con generalizzazione secondaria al baseline: la riduzione mediana percentuale nei 28 giorni è stata dell'88% nei pazienti (n = 190) con almeno 3 anni di esposizione; nei 28 pazienti che hanno proseguito lo studio per almeno 4 anni la riduzione è stata del 100%.

b. crisi tonico-cloniche primarie generalizzate in pazienti con epilessia generalizzata idiopatica Studio registrativo

La registrazione di perampanel nel trattamento add on delle crisi tonico-cloniche primarie generalizzate nei pazienti adolescenti (dai 12 anni) ed adulti si è basata principalmente sui risultati di un RCT di fase III, in doppio cieco multicentrico controllato con placebo. [French et al 2015]

Lo studio ha arruolato 164 pazienti (valutati 162) con una età ≥ 12 anni (età media 28,4 anni) con diagnosi di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTC) [criteri ILAE 1981] ed epilessia generalizzata idiopatica [criteri ILAE 1989], che presentavano almeno 3 crisi tonico-cloniche generalizzate primarie al baseline. In realtà la frequenza mediana delle crisi al baseline era di 2,5 (da 1,0 a 11,7) in 28 giorni nel braccio placebo e 2,6 (da 1,4 a 18,5) in 28 giorni nel braccio perampanel.

I pazienti dovevano essere in trattamento con dosi stabili di 1-3 antiepilettici registrati per questa indicazione [1/3 circa dei pazienti assumeva 1 antiepilettico ed il 46% circa, 2 antiepilettici].

Era prevista una fase di titolazione iniziale (6 settimane) della dose di perampanel fino a 8 mg/die o alla dose massima tollerata ed una fase di mantenimento di 13 settimane. Durante la fase di mantenimento erano consentiti aggiustamenti di dosaggio (fino a max 8 mg/die) in caso di efficacia inadeguata o viceversa era consentita una riduzione della dose in caso di tossicità. Era, inoltre, previsto al termine

della fase di mantenimento l'arruolamento dei pazienti nello studio di estensione (attualmente in corso) o, per i pazienti che non vi entravano, un follow-up di 4 settimane.

Ai fini della registrazione EMA, l'esito primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti responder (pazienti che avevano una riduzione di almeno il 50% nella frequenza delle PGTC nell'arco di 28 giorni vs il baseline). La variazione percentuale della frequenza delle PGTC nell'arco di 28 giorni vs baseline era l'esito secondario principale, viceversa per la registrazione FDA.

Sono, inoltre, state valutate tra gli esiti secondari: la variazione percentuale nella frequenza di tutti i tipi di crisi epilettiche e la percentuale di pazienti in cui si otteneva una riduzione $\geq 50\%$ nella frequenza complessiva di tutti i tipi di crisi.

[per maggiori dettagli vedi Tabelle 6 e 7 in Allegato].

Risultati principali

Esito primario di efficacia (Registrazione EU)

Percentuale di pazienti responder: è stata pari al 64,2% dei pazienti nel braccio perampanel vs il 39,5% dei pazienti nel braccio placebo; la differenza era statisticamente significativa secondo quanto riportato nel report dello studio.

Esiti secondari

Variazione percentuale della frequenza delle PGTC nell'arco di 28 giorni vs baseline (esito secondario principale): la frequenza mediana delle crisi tonico-cloniche si è ridotta nel braccio perampanel del 76,5%, passando da 2,6 (range: 1,4-18,5) a 0,7 (range: 0,0-22,8) e nel braccio placebo del 38,4% passando da 2,5 (range: 1,0-11,7) a 1,6 (range: 0,0-39,1), con una differenza tra i bracci a favore di perampanel di -30,8% [95% CI da -45,5% a -15,2%], statisticamente significativa.

Variazione percentuale nella frequenza di tutti i tipi di crisi: nel braccio perampanel la frequenza globale delle crisi passa da una mediana di 5,50 (range: da 1,4 a 1.404,5) in 28 giorni a una mediana di 3,29 (range: da 0,0 a 687,9) vs da una mediana di 4,58 (range: da 1,3 a 589,5) a una mediana di 3,29 (range: da 0,0 a 498,6) in 28 giorni nel braccio placebo, con una riduzione percentuale, rispettivamente, del 43,4% con il farmaco vs 22,9% con placebo. La

differenza assoluta tra i bracci è risultata statisticamente significativa: -23,5%, 95% CI da -40,7 a -8,5%.

Percentuale di pazienti in cui si è ottenuta una riduzione $\geq 50\%$ nella frequenza complessiva di tutti i tipi di crisi: il 34,6% dei pazienti nel braccio placebo ed il 45,7% nel braccio perampanel ha raggiunto tale riduzione nella frequenza complessiva delle crisi al termine della fase di mantenimento; la differenza tra i bracci non era statisticamente significativa.

Dati complessivi di sicurezza

Ai fini della valutazione della sicurezza di perampanel EMA ha considerato oltre ai dati provenienti dagli RCT di fase III anche quelli provenienti dagli studi di fase II e dagli studi di estensione.

I **principali eventi avversi** considerati correlati al trattamento segnalati sono stati:

- vertigini (frequenza complessiva negli RCT di fase III: 9% con placebo vs 28-32% con perampanel fino ad 8 mg/die, 42,7% con 12 mg/die);
 - sonnolenza (frequenza complessiva negli RCT di fase III: 7% con placebo vs 11-15% con perampanel);
 - disturbi psichiatrici (frequenza complessiva negli RCT di fase III: 11-15% con perampanel); i più frequenti erano rappresentati da insonnia, ansia e aggressività. Negli studi in pazienti con crisi focali sono stati riportati con perampanel 8 casi di disturbi psicotici e 2 di psicosi acuta vs, rispettivamente, 1 e 0 con placebo. Inoltre, sono stati riportati 3 casi di paranoia (vs nessuno con placebo), 4 casi di allucinazioni (vs 1 con placebo). Nello studio condotto in pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, sono stati riportati psicosi/disturbi psicotici nel 4% circa dei pazienti con perampanel e ostilità/aggressività nel 3% circa; sono stati segnalati un caso di ideazione suicidaria ed un tentativo di suicidio;
 - cadute (fino al 13% dei pazienti trattati con perampanel). Secondo EMA, non è possibile escludere una correlazione tra la elevata frequenza di vertigini e sonnolenza e questo evento avverso.
- Sembra esservi una correlazione dose dipendente tra la frequenza degli eventi avversi e la dose somministrata. In particolare la dose di 12 mg/die sem-

bra associarsi a una frequenza maggiore di eventi avversi rispetto ai dosaggi tra 4 mg/die e 8 mg/die.

Negli RCT in doppio cieco registrativi (entrambe le indicazioni terapeutiche) ha interrotto il trattamento con perampanel per gli eventi avversi:

- il 3% circa dei pazienti trattati con la dose di 4 mg/die;
- dal 7 al 11% dei pazienti trattati con la dose di 8 mg/die;
- il 19% circa dei pazienti trattati con la dose di 12 mg/die.

Nel corso dello studio di estensione 307 che ha arruolato i pazienti provenienti dagli studi registrativi di fase III nel trattamento delle crisi focali, la frequenza e la tipologia degli eventi avversi osservati sono risultate simili a quelle osservate negli RCT di provenienza. Il tasso complessivo aggiustato per l'esposizione (numero di eventi per paziente per anno di trattamento) è stato pari a: 0,41 per le vertigini (n = 407); 0,46 per la sonnolenza (n = 452); 0,52 per la cefalea (n = 507); 0,29 per l'affaticamento (n = 282); 0,21 per l'aumento del peso (n = 204); 0,17 per l'irritabilità (n = 167).

Hanno interrotto il trattamento per eventi avversi complessivamente il 19% dei pazienti trattati nell'arco dei 4 anni di osservazione.

I principali eventi avversi che hanno indotto alla interruzione del trattamento sono stati: vertigini (4,1% dei pazienti), irritabilità (1,2%) ed affaticamento (1,1%).

Il 4,7% dei pazienti ha interrotto il trattamento per un evento avverso classificato come grave: in particolare, per aggressività (7 pazienti, 0,6%), ideazione suicidaria (n = 4 pz, 0,3%), psicosi acuta (n = 3 pz, 0,3%), convulsioni (n = 5 pz, 0,4%), epilessia (n = 4 pz, 0,3%) e status epilepticus (n = 3 pz, 0,3%).

Nel periodo di osservazione si sono verificati complessivamente 11 decessi; di questi due, 1 nel braccio placebo e 1 nel braccio perampanel, sono stati classificati come SUDEP*, 10 sono stati considerati non correlati al trattamento, mentre uno, secondario a convulsioni in un paziente adolescente in trattamento con perampanel, è stato considerato come possibilmente correlato al trattamento.

*SUDEP = sudden unexpected death in epilepsy

Anche con perampanel, analogamente ad altri antiepilettici, è stato osservato un prolungamento del tratto QTc dell'ECG. Né negli studi registrativi di fase III né nello studio di estensione 307 si sono osservati, tuttavia, valori superiori a 500 ms o aritmie.

Il dossier EMA relativo alla registrazione nel trattamento delle crisi focali riporta, tuttavia, che in uno studio di estensione in aperto (studio 207), che ha arruolato i 138 pazienti provenienti da 2 studi di fase II, per cui sono disponibili i dati a 4 anni, è stato osservato un aumento del numero di eventi CV per le dosi tra 8 mg/die e 12 mg/die, tra cui blocco AV di I grado (2,9%), palpitazioni (2,9%), fibrillazione atriale (1,4%) e altri disturbi della conduzione (1,4%).

Secondo il CHMP di EMA, ciò potrebbe essere una conseguenza della durata maggiore di esposizione al farmaco.

Nel dossier EMA relativo alla registrazione della estensione delle indicazioni nei pazienti con epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (maggio 2015) si fa riferimento per la safety anche ai dati da sorveglianza post-marketing, derivanti dai paesi in cui perampanel è stato commercializzato a partire dal 2014 (39 paesi, tra cui: UK, Germania, Svezia, Austria, Norvegia, Danimarca, Irlanda, Svizzera, Lichtenstein, Canada, USA, Islanda, Malta, Finlandia, Spagna, Israele, Russia, Olanda e Francia). In particolare, vi sono state 26 segnalazioni di eventi avversi riferibili a suicidio/ autolesionismo, di cui 17, considerate gravi, che presentavano una associazione temporale tale da suggerire un possibile nesso causale con il trattamento. [EPAR EMA 2] Non è, invece, stato confermato il rischio di eventi aritmici legati all'aumento del QTc.

Ad oggi non sono stati segnalati altri eventi nel post-marketing.

La valutazione di AIFA

AIFA nel concedere la rimborsabilità SSN a perampanel ne ha previsto la prescrizione esclusivamente da parte degli specialisti in Neurologia, Neuropsichiatria infantile e Pediatria attraverso un Piano terapeutico cartaceo, che ne limita l'uso per entrambe le indicazioni terapeutiche ai pazienti che non hanno risposto

ad altri antiepilettici “adeguati per indicazione e dosaggio”.

Technology Assessments e valutazioni di altre Autorità sanitarie

a. epilessia con crisi focali

NICE 2012: nel proprio Evidence summary, il NICE colloca perampanel come ulteriore opzione disponibile per il trattamento dei pazienti con crisi focali, con o senza generalizzazione secondaria, in cui la terapia add on standard (con carbamazepina, clobazam**, gabapentin, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, sodio valproato o topiramato) non ha consentito di ottenere una risposta adeguata o non è stata tollerata. [Evidence summary NICE]

HAS 2013: secondo le Autorità sanitarie francesi sulla base delle prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili, derivanti dagli studi principali registrativi precedentemente descritti, ed in assenza di confronti diretti, perampanel non sembra comportare vantaggi rispetto agli altri antiepilettici disponibili con analogha indicazione terapeutica. Sulla base di tale considerazione il Sistema assicurativo sanitario francese rimborsa il farmaco al 65%. [HAS 2013]

CADTH 2013: tenuto conto del fatto che:

- perampanel nei tre RCT registrativi ha comportato una riduzione della frequenza delle crisi epilettiche statisticamente significativa e clinicamente rilevante rispetto al placebo;
- il costo proposto in fase di negoziazione è inferiore a quello della lacosamide, per la stessa indicazione terapeutica

la Canadian Drug Expert Committee (CDEC) ne ha raccomandato la rimborsabilità per il trattamento in add on delle crisi focali, nei pazienti non adeguatamente controllati dalla terapia standard, a condizione che vengano soddisfatti i seguenti criteri clinici e condizioni:

- criteri clinici:

- i pazienti siano in trattamento con 2 o più antiepilettici;
- antiepilettici meno costosi siano risultati non efficaci o il loro uso sia considerato non appropriato

- condizioni:

- i pazienti siano seguiti da un neurologo specialista nel trattamento delle epilessie. [CADTH 2013]

b. epilessia idiopatica generalizzata con crisi-tonico-cloniche generalizzate primarie

HAS 2017: la HAS ha valutato ai fini della rimborsabilità questa indicazione nel 2017. Sulla base delle prove di efficacia e sicurezza disponibili, derivanti dallo studio principale registrativo in precedenza descritto e dai dati preliminari del relativo studio di estensione acquisiti in fase di valutazione, ed in assenza di confronti diretti, perampanel non sembra comportare vantaggi rispetto agli altri antiepilettici disponibili con analogha indicazione terapeutica. Sulla base di tale considerazione il Sistema assicurativo sanitario francese rimborsa il farmaco al 65%. [HAS 2017]

CADTH 2016: tenuto conto del fatto che:

- nell’RCT registrativo ha comportato una riduzione della frequenza mediana delle crisi epilettiche nell’arco dei 28 giorni statisticamente significativa e verosimilmente clinicamente rilevante rispetto al placebo;
- al costo proposto dalla Ditta il farmaco non risulta costo/efficace

la Canadian Drug Expert Committee (CDEC) ne ha raccomandato la rimborsabilità per il trattamento in add on delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in pazienti con epilessia generalizzata idiopatica refrattaria alla terapia standard, a condizione che vengano soddisfatti i seguenti criteri clinici e condizioni:

- criteri clinici:

- i pazienti siano in trattamento con 2 o più antiepilettici;
- antiepilettici meno costosi siano risultati non efficaci o il loro uso sia considerato non appropriato

- condizioni:

- i pazienti siano seguiti da un neurologo specialista nel trattamento delle epilessie
- ne venga ridotto il prezzo. [CADTH 2016]

**uso off label in questa indicazione terapeutica in Italia

In sintesi

Perampanel è un antagonista non competitivo, selettivo del recettore AMPA sui neuroni post-sinaptici, registrato per il trattamento add on della epilessia focale a partire dai 12 anni di età.

Tre RCT di fase III ne hanno valutato efficacia e sicurezza in add on ad altri antiepilettici (oltre l'80% dei pazienti era trattato alla randomizzazione con 2-3 antiepilettici, tra cui: carbamazepina, acido valproico, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato) nella **epilessia focale refrattaria**.

Perampanel, alla posologia registrata per il mantenimento (4-12 mg/die), si è dimostrato più efficace del placebo in termini di percentuale di pazienti responder (10-19% dei pazienti in più ha ottenuto una riduzione di almeno il 50% della frequenza delle crisi epilettiche) e nel ridurre la frequenza mediana di crisi epilettiche nell'arco di 28 giorni (-20% circa rispetto al placebo).

Nello studio di estensione che ha incluso i pazienti che hanno completato gli RCT registrativi, con un periodo di esposizione di almeno 4 anni, l'efficacia appare conservata.

Un RCT di fase III ha valutato efficacia e sicurezza di perampanel in add on ad altri antiepilettici (1/3 dei pazienti alla randomizzazione era in terapia con un antiepilettico ed il 46% circa con 2 antiepilettici) nel trattamento della **epilessia generalizzata idiopatica refrattaria con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie**.

Perampanel si è dimostrato più efficace del placebo in termini di percentuale di pazienti responder (24% circa dei pazienti in più ha ottenuto una riduzione di almeno il 50% della frequenza delle crisi epilettiche) e nel ridurre la frequenza mediana di crisi epilettiche tonico-cloniche generalizzate primarie nell'arco di 28 giorni (-30,8% circa rispetto al placebo).

I principali eventi avversi del farmaco hanno riguardato il SNC (es. vertigini, sonnolenza, cefalea, irritabilità, atassia). Sono stati segnalati inoltre casi di aggressività nei confronti di terzi ed di azioni suicidarie.

Perampanel causa, analogamente ad altri antiepilettici, un prolungamento del tratto QT dell'ECG. Il dossier registrativo relativo alla indicazione nel trattamento add on delle crisi focali riporta che in uno studio di estensione in aperto, ancora in corso all'epoca della valutazione della indicazione terapeutica da parte di EMA e di cui erano disponibili i dati a 4 anni, è stato osservato un aumento del numero di eventi CV (+10,1%) per le dosi tra 8 mg e 12 mg die, tra cui blocco AV di I grado, palpitazioni, fibrillazione atriale e disturbi della conduzione, non osservato negli studi sopra descritti. Secondo quanto riportato nel dossier, ciò potrebbe dipendere dalla durata maggiore dell'esposizione al farmaco.

Ad oggi, tuttavia, non sono emerse segnalazioni di aritmie durante il periodo di sorveglianza post-marketing, mentre sono confermati i rischi di eventi sul SNC e psichiatrici.

Costo della terapia

Un anno di trattamento con perampanel alla posologia di mantenimento registrata (4-12 mg/die) costa 1.545 € circa (costo calcolato sul prezzo ex facto-

ry, IVA inclusa). A tale cifra va aggiunto il costo della terapia antiepilettica di fondo, a cui il farmaco viene associato.

Parere della Commissione sul ruolo in terapia del farmaco

La CRF ha:

- rivalutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per perampanel nella indicazione come add on nel trattamento dei pazienti (adolescenti a partire dai 12 anni di età ed adulti) con epilessia focale. In particolare, sono stati valutati i dati di safety derivanti dallo studio di estensione 307 per cui attualmente risulta pubblicato in esteso il report finale;
- valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per l'indicazione in add on nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, in pazienti con epilessia generalizzata idiopatica.

In base alle prove disponibili in letteratura la CRF ritiene che il farmaco rappresenti una ulteriore opzione da utilizzarsi nell'ambito del trattamento di associazione con altri antiepilettici per i pazienti:

- a. affetti da epilessia con crisi focali, con o senza generalizzazione secondaria, refrattarie alla terapia di mantenimento con la associazione di almeno 2 antiepilettici (criteri di eleggibilità dei principali studi registrativi che hanno valutato efficacia e sicurezza del farmaco);
- b. affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche, refrattarie al trattamento di mantenimento con almeno un altro antiepilettico (criteri di eleggibilità del principale studio registrativo che ha valutato efficacia e sicurezza del farmaco).

In assenza di confronti diretti con altri antiepilettici, la scelta dell'impiego di perampanel rispetto agli altri principi attivi disponibili dovrà tenere conto del profilo specifico degli eventi avversi di ciascuna molecola, delle caratteristiche del paziente e del/dei farmaci a cui perampanel verrà associato.

La prescrizione di perampanel da parte degli specialisti neurologi, neuropsichiatri e pediatri con competenza nel trattamento dell'epilessia dovrà avvenire mediante il Piano terapeutico regionale cartaceo, elaborato a partire dal template AIFA (Documento PTR n. 313 "Piano Terapeutico Regionale per la prescrizione del farmaco perampanel"). L'erogazione è riservata alla Distribuzione diretta.

Bibliografia di riferimento

- [CADTH 2013] Perampanel. Indication: Epilepsy, Partial-Onset Seizures. CDEC Common Drug Review, Final Recommendation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. October 17, 2013. https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Fycompa_October-21-13_e.pdf [accesso: gennaio 2016]
- [CADTH 2016] Perampanel. Indication: Epilepsy, Primary Generalized Tonic-clonic Seizures. CDEC Common Drug Review, Final Recommendation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. April 20, 2016. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0458_complete_Fycompa_May-20-16_e.pdf [accesso: luglio 2018]
- [EPAR EMA] Fycompa® (Perampanel). Assessment report. Procedure No.: EMEA/H/C/002434, EMA/424476/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002434/WC500130839.pdf [accesso: gennaio 2016]
- [EPAR EMA 2] Fycompa® (Perampanel). Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002434/II/0016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002434/WC500191397.pdf [accesso: luglio 2018]
- [Evidence summary NICE] ESNM7: Partial-onset seizures in epilepsy: perampanel as adjunctive treatment. NICE, december 2012. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm7/resources/partialonset-seizures-in-epilepsy-perampanel-as-adjunctive-treatment-41741143260613> [accesso: gennaio 2016]
- [French 2012] French JA et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012; 79:589–96.
- [French 2013] French JA et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures. Results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2013; 54:117–25.
- [French 2015] French JA et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. A randomized trial. *Neurology* 2015; 85:950-57.
- [HAS 2013] Fycompa®. TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion. Haute Autorité de Santé 24 July 2013. English version, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/fycompa_ct12762.pdf [accesso: gennaio 2016]
- [HAS 2017] Fycompa®. TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion. Haute Autorité de Santé 05 octobre 2016. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2682097/fr/fycompa-perampanel-antiepileptique [accesso: luglio 2018]
- [Krauss 2012] Krauss GL et al. Randomized phase III study 306. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012; 78:1408-15.
- [Krauss 2017] Krauss GL et al. Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase III randomized trials: Study 307. *Epilepsia* 2018; 59:866-76.
- [NICE 2012] The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137 Issued: January 2012 last modified: April 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG137/resources> [accesso: luglio 2018].
- [RCP] Fycompa®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati [accesso: luglio 2018]

Allegato

Tabella 1. Tabella PICOT degli studi registrativi 304 e 305 [French 2012, French 2013]

RCT multicentrici di fase III, doppio cieco			
P	<p>Criteria di inclusione (principali): pz \geq 12aa., con crisi a esordio parziale non controllate nonostante il trattamento con \geq 2 antiepilettici ed in terapia con max 3 antiepilettici al baseline e con \geq 5 crisi parziali durante le 6 settimane del baseline (frequenza mediana episodi: 12-14 ogni 28 giorni).</p> <p>Criteria di esclusione (principali): comorbilità significative, tra cui patologie psichiatriche, anomalie significative dell'ECG, malattie degenerative progressive del SNC, storia di dipendenza da alcol o droghe.</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>N= 388</p> <p>Caratteristiche demografiche dei pazienti arruolati: Età (media): 36 aa. F: 51,5%</p> <p>Tempo dalla diagnosi (medio): 284 mesi</p> <p>Tipologia di crisi, % pz: Parziali semplici, senza segni motori 36,9% Parziali semplici, con segni motori 33% Parziali complesse 88,9% Parziali complesse, con generalizzazione 2ria 71,9%</p> <p>N. di antiepilettici concomitanti al baseline, % pz: 1 15,4% 2 55,7% 3 28,9%</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>N = 386</p> <p>Caratteristiche demografiche dei pazienti arruolati: Età (media): 36 aa. F: 66,7%</p> <p>Tempo dalla diagnosi (medio): 264 mesi</p> <p>Tipologia di crisi, % pz: Parziali semplici, senza segni motori 34,5% Parziali semplici, con segni motori 27,7% Parziali complesse 85% Parziali complesse, con generalizzazione 2ria 67,9%</p> <p>N. di antiepilettici concomitanti al baseline, % pz: 1 10,84% 2 50,5% 3 38,7%</p> </td> </tr> </table> <p>Antiepilettici più comunemente utilizzati in associazione (entrambi gli studi se non diversamente indicato): CBZ, ac. valproico, lamotrigina, levetiracetam, OXCZ, topiramato, fenitoina (studio 304), clonazepam, zonisamide.</p>	<p>N= 388</p> <p>Caratteristiche demografiche dei pazienti arruolati: Età (media): 36 aa. F: 51,5%</p> <p>Tempo dalla diagnosi (medio): 284 mesi</p> <p>Tipologia di crisi, % pz: Parziali semplici, senza segni motori 36,9% Parziali semplici, con segni motori 33% Parziali complesse 88,9% Parziali complesse, con generalizzazione 2ria 71,9%</p> <p>N. di antiepilettici concomitanti al baseline, % pz: 1 15,4% 2 55,7% 3 28,9%</p>	<p>N = 386</p> <p>Caratteristiche demografiche dei pazienti arruolati: Età (media): 36 aa. F: 66,7%</p> <p>Tempo dalla diagnosi (medio): 264 mesi</p> <p>Tipologia di crisi, % pz: Parziali semplici, senza segni motori 34,5% Parziali semplici, con segni motori 27,7% Parziali complesse 85% Parziali complesse, con generalizzazione 2ria 67,9%</p> <p>N. di antiepilettici concomitanti al baseline, % pz: 1 10,84% 2 50,5% 3 38,7%</p>
<p>N= 388</p> <p>Caratteristiche demografiche dei pazienti arruolati: Età (media): 36 aa. F: 51,5%</p> <p>Tempo dalla diagnosi (medio): 284 mesi</p> <p>Tipologia di crisi, % pz: Parziali semplici, senza segni motori 36,9% Parziali semplici, con segni motori 33% Parziali complesse 88,9% Parziali complesse, con generalizzazione 2ria 71,9%</p> <p>N. di antiepilettici concomitanti al baseline, % pz: 1 15,4% 2 55,7% 3 28,9%</p>	<p>N = 386</p> <p>Caratteristiche demografiche dei pazienti arruolati: Età (media): 36 aa. F: 66,7%</p> <p>Tempo dalla diagnosi (medio): 264 mesi</p> <p>Tipologia di crisi, % pz: Parziali semplici, senza segni motori 34,5% Parziali semplici, con segni motori 27,7% Parziali complesse 85% Parziali complesse, con generalizzazione 2ria 67,9%</p> <p>N. di antiepilettici concomitanti al baseline, % pz: 1 10,84% 2 50,5% 3 38,7%</p>		
I	<p>Perampanel 8 mg QD (studio 304: n= 133, studio 305: n=129) Perampanel 12 mg QD (studio 304: n= 134, studio 305: n=121)</p>		
C	<p>Placebo (studio 304: n= 121, studio 305: n=136)</p>		
O	<p>Primario: % pz con dimezzamento della frequenza delle crisi EU Δ frequenza degli episodi (rispetto a un periodo di 28 gg) USA (esito secondario principale per la registrazione EU)</p> <p>Secondari: Δ percentuale vs baseline della frequenza delle crisi parziali complesse e secondariamente generalizzate rispetto a un periodo di 28 gg)</p>		
T	<p>6 settimane di titolazione della dose + 13 settimane di mantenimento + 4 settimane di follow up</p>		

Tabella 2. Tabella PICOT dello studio registrativo 306 [Krauss 2012]

RCT multicentrico di fase III, doppio cieco	
P	<p>Criteri di inclusione (principali): pz \geq 12aa., con crisi a esordio parziale non controllate nonostante il trattamento con \geq 2 antiepilettici ed in terapia con max 3 antiepilettici al baseline e con \geq 5 crisi parziali durante le 6 settimane del baseline (frequenza mediana episodi: 12-14 ogni 28 giorni).</p> <p>Criteri di esclusione (principali): comorbidità significative, tra cui patologie psichiatriche, anomalie significative dell'ECG, malattie degenerative progressive del SNC, storia di dipendenza da alcol o droghe.</p> <p>N= 706</p> <p>Caratteristiche demografiche dei pazienti arruolati: Età (media): 34 aa. F: 51,1% Tempo dalla diagnosi (medio): 230 mesi Tipologia di crisi, % pz: Parziali semplici, senza segni motori 29,7% Parziali semplici, con segni motori 30,2% Parziali complesse 84% Parziali complesse, con generalizzazione secondaria 69%</p> <p>N. di antiepilettici concomitanti al baseline, % pz: 1 14,7% 2 48,2% 3 37,1%</p> <p>Antiepilettici più comunemente utilizzati in associazione (entrambi gli studi se non diversamente indicato): CBZ, ac. valproico, lamotrigina, levetiracetam, OXCZB, topiramato, clobazam.</p>
I	Perampanel 2 mg QD (n = 180) Perampanel 4 mg QD (n = 172) Perampanel 8 mg QD (n= 169)
C	Placebo (n = 185)
O	<p>Primario: % pz con dimezzamento della frequenza delle crisi EU Δ frequenza degli episodi (rispetto a un periodo di 28 gg) USA (esito secondario principale per la registrazione EU)</p> <p>Secondari: Δ percentuale vs baseline della frequenza delle crisi parziali complesse e secondariamente generalizzate rispetto a un periodo di 28 gg)</p>
T	6 settimane di titolazione della dose + 13 settimane di mantenimento + 4 settimane di follow up

Tabella 3. Principali risultati degli studi registrativi principali [French 2012]

	Perampanel 8 mg QD	Perampanel 12 mg QD	Placebo
Esito primario			
% pz con dimezzamento della frequenza delle crisi epilettiche vs baseline	37,6%	36,1%	26,4%
Δ P vs Placebo	+11,2% [-0,2 a 22,5]	+9,7% [-1,7 a +21]	---
Esito secondario principale			
Δ mediana frequenza delle crisi epilettiche nell'arco di 28 gg. vs baseline	-26,3%	-34,5%	-21%
Δ Perampanel vs Placebo	n.r.*	n.r.*	---

Tabella 4. Principali risultati degli studi registrativi principali [French 2013]

	Perampanel 8 mg QD	Perampanel 12 mg QD	Placebo
Esito primario			
% pz con dimezzamento della frequenza delle crisi epilettiche vs baseline	33,3%	33,9%	14,7%
Δ P vs Placebo	n.r.*	n.r.*	---
Esito secondario principale			
Δ mediana frequenza delle crisi epilettiche nell'arco di 28 gg. vs baseline	-30,5%	-17,6%	-9,7%
Δ Perampanel vs Placebo	-19,1%* [-29,2 a -8,4]	-13,7%* [-25,2 a -2,3]	---

Tabella 5. Principali risultati degli studi registrativi principali [Krauss 2012]

	Perampanel 2 mg QD	Perampanel 4 mg QD	Perampanel 8 mg QD	Placebo
Esito primario				
% pz con dimezzamento della freq.za delle crisi epilettiche vs baseline	20,6%	28,5%	34,9%	17,9%
Δ P vs Placebo	2,7% [-5,5 a +10,7]	10,6%* [+1,8 a +19,3]	17,0%* [+7,9 a +26,1]	---
Esito secondario principale				
Δ mediana frequenza delle crisi epilettiche nell'arco di 28 gg. vs baseline	-13,6%	-23,3%	-30,8%	-10,7%
Δ Perampanel vs Placebo	-4,4% [-14,1 a +5,2]	-13,7%* [-23,3 a -4,5]	-20,1%* [-29,7 a -10,4]	---

* dato statisticamente significativo

Tabella 6. Tabella PICOT dello studio registrativo 332 [French 2015]

RCT multicentrico di fase III, doppio cieco													
P	<p>Criteria di inclusione (principali): diagnosi di crisi tonico cloniche generalizzate primarie (PGTC) [criteri ILAE 1981] ed epilessia generalizzata idiopatica [criteri ILAE 1989], con ≥ 3 crisi tonico cloniche generalizzate primarie al baseline ed in trattamento con dosi stabili di 1-3 antiepilettici registrati per questa indicazione.</p> <p>N= 164 , di cui 162 hanno formato la FAS</p> <p>Caratteristiche demografiche dei pazienti arruolati: Età (media): 28,4 aa. F: 56,2% Tempo dalla diagnosi (medio): 17,2 anni Tipologia di crisi, % pz:</p> <table border="0"> <tr><td>Tonico-cloniche</td><td>100%</td></tr> <tr><td>Miocloniche</td><td>39,9%</td></tr> <tr><td>Assenza</td><td>50,9%</td></tr> <tr><td>Cloniche</td><td>0,6%</td></tr> <tr><td>Toniche</td><td>1,2%</td></tr> <tr><td>Atoniche</td><td>0,6%</td></tr> </table> <p>N. di antiepilettici concomitanti al baseline, % pz: 1 33,7% 2 46% 3 19,6%</p> <p>1 paziente nel braccio placebo assumeva 4 antiepilettici</p> <p>Frequenza mediana crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (in 28 giorni): 2,5 (range: da 1,0 a 11,7) nel braccio placebo e 2,6 (range: da 1,4 a 18,5) nel braccio perampanel</p> <p>Antiepilettici più comunemente utilizzati in associazione: lamotrigina (39,3% pz), acido valproico (33,7%), levetiracetam (31,3%), topiramato (15,3%), zonisamide (11,7%)] *</p>	Tonico-cloniche	100%	Miocloniche	39,9%	Assenza	50,9%	Cloniche	0,6%	Toniche	1,2%	Atoniche	0,6%
Tonico-cloniche	100%												
Miocloniche	39,9%												
Assenza	50,9%												
Cloniche	0,6%												
Toniche	1,2%												
Atoniche	0,6%												
I	Perampanel [dose iniziale: 2 mg/die poi incremento settimanale fino a mantenimento: 8 mg/die o a max dose tollerata se inferiore] dose mediana 8 mg/die nell'80,2% dei pz; nei restanti dose mediana tra 4 e 8 mg/die] in add on alla terapia in corso (n = 82)												
C	Placebo in add on alla terapia in corso (n = 82)												
O	<p>1°: Δ (%) frequenza delle crisi tonico cloniche (in un periodo di 28 gg) FDA</p> <p>2°: % pz che hanno una riduzione delle crisi tonico cloniche vs baseline $\geq 50\%$ (1° EMA); Δ (%) frequenza di tutti i tipi di crisi; % pz che hanno una riduzione di tutti i tipi di crisi $\geq 50\%$</p>												
T	4 settimane di titolazione della dose + 13 settimane di mantenimento + 4 settimane di follow up o arruolamento nello studio di estensione (in corso)												

*sbilanciamento tra i gruppi per quanto riguarda l'uso di topiramato (8,5% dei pazienti nel braccio placebo e 22,2% nel braccio perampanel) e zonisamide (15,9% dei pazienti nel braccio placebo e 7,4% nel braccio perampanel, rispettivamente)

Tabella 7. Principali risultati dello studio registrativo 332 [French 2015]

	Perampanel	Placebo
Esito primario (registrazione EMA)		
% pz con dimezzamento della frequenza delle crisi epilettiche vs baseline	64,2%	39,5%
Δ Perampanel vs Placebo	n.r. [°]	
Esito secondario principale		
Δ mediana frequenza delle crisi epilettiche tonico-cloniche generalizzate primarie nell'arco di 28 gg. vs baseline	-76,5% da 2,6 (range: 1,4–18,5) a 0,7 (range: 0,0–22,8)	-38,4% da 2,5 (range: 1,0-11,7) a 1,6 (range: 0,0-39,1)
Δ Perampanel vs Placebo	-30,8% [-45,5% a -15,2%]*	

[°] p = 0,0019

* fonte: dossier EMA