

## IL PERAMPANEL NELL'EPILESSIA IN ETÀ PEDIATRICA

a cura del Dott. Giuseppe Cozza

L'epilessia in età pediatrica è una condizione comune, con una prevalenza di circa 3,2 - 5,5/1000 nei paesi industrializzati <sup>1</sup>. Nonostante l'introduzione di parecchi nuovi farmaci antiepilettici nell'ultimo decennio, una quota significativa di pazienti non avendo un controllo efficace del disturbo continua a sperimentare crisi <sup>2</sup>. **Perampanel** è indicato come **terapia aggiuntiva** per il trattamento delle **crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria** e delle **crisi tonico-cloniche primariamente generalizzate** in pazienti di **età uguale o maggiore di 12 anni** <sup>3,4</sup>.

### MECCANISMO D'AZIONE

Perampanel ha un meccanismo d'azione innovativo in quanto ha come bersaglio specifico i **recettori AMPA**, i quali giocano un ruolo fondamentale nella trasmissione sinaptica eccitatoria rapida <sup>4</sup>. Infatti, è indubbio il ruolo significativo che i recettori AMPA rivestono nella fisiopatologia dell'epilessia: non solo per quanto riguarda la manifestazione delle crisi ma anche riguardo alla progressione dell'epilessia stessa <sup>5</sup>. Tali recettori, localizzati nei neuroni eccitatori a livello post-sinaptico, sono i più abbondanti **recettori ionotropi glutammatergici** nel cervello del mammifero; essi sono principalmente responsabili della componente rapida del potenziale eccitatorio post-sinaptico (EPSP) <sup>6</sup>. **Perampanel** è un **antagonista non-competitivo** e altamente selettivo dei recettori AMPA: gli antagonisti non-competitivi del recettore AMPA non possono essere spiazzati dal glutammato in eccesso, rispetto ai competitivi, poiché hanno un sito di legame differente <sup>4,7</sup>.

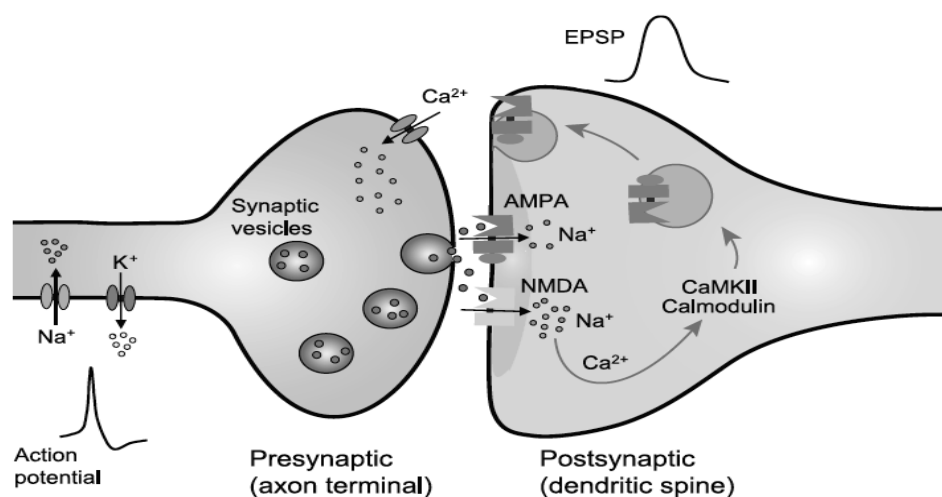


Figura 1. Recettore AMPA nell'ambito di una sinapsi eccitatoria

fonte: Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr.* 2011 Mar;11(2):56-63.

### **FARMACOCINETICA E INTERAZIONI**

In sintesi, il Perampanel è un modulatore allosterico negativo, ad azione centrale, dei recettori AMPA, con una buona biodisponibilità e caratteristiche farmacocinetiche favorevoli e prevedibili anche al di fuori dell'intervallo terapeutico efficace (2-12 mg). Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto tra 15 minuti e 2 ore dopo la somministrazione orale <sup>8</sup>. Una larga quota di farmaco (95-96%) è legata alle proteine plasmatiche. L'emivita nell'uomo è di circa 105 ore, sebbene **in presenza di un forte induttore del CYP3A4** (come ad es. carbamazepina, oxcarbazepina o fenitoina) **l'emivita del Perampanel viene sensibilmente ridotta**, essendo il suo metabolismo principalmente garantito dal CYP3A4/5 <sup>9</sup>. La farmacocinetica del Perampanel è simile negli adolescenti e negli adulti <sup>8-12</sup>.

### **EFFICACIA IN ETA' PEDIATRICA**

- **CRISI FOCALI**

- Le evidenze più forti sull'efficacia del Perampanel come terapia aggiuntiva per il trattamento delle crisi focali negli adolescenti emergono da dati raggruppati provenienti da 3 studi controllati randomizzati di fase III (304 - 305 - 306) e dal successivo studio di estensione in aperto (307)<sup>13-17</sup>. Da tali studi è stato estrapolato un numero di 143 pazienti (≈10%) tra i 12 e 17 anni con crisi parziali persistenti nonostante una terapia di fondo con 1-3 antiepilettici alla quale è stato aggiunto Perampanel ad una dose giornaliera compresa tra 8 e 12 mg. **Alla fine del periodo di mantenimento in 124 adolescenti è stata dimostrata una riduzione mediana del 35-36% nella frequenza delle crisi, mentre il tasso di risposta è risultato essere del 41-45%.**
- Da un altro studio randomizzato <sup>18</sup> effettuato su una popolazione di adolescenti con crisi parziali non adeguatamente controllate, Perampanel fino ad una dose di 12 mg al giorno in aggiunta ad una terapia di fondo con 1-3 antiepilettici ha dimostrato **una riduzione mediana del 58% nella frequenza delle crisi, mentre il 23,7% dei pazienti trattati con Perampanel (in terapia di associazione con gli altri antiepilettici) ha raggiunto uno stato di totale mancanza di crisi** <sup>18</sup>.
- Altri risultati favorevoli sono stati evidenziati da un'indagine retrospettiva condotta su 36 bambini (2-17 anni di età) con crisi focali, con il riscontro di: **un tasso di risposta del 33%, la totale mancanza di crisi in 3 pazienti e un trend di maggiore efficacia del trattamento in bambini di età ≥ 6 anni mediante aggiunta di Perampanel** <sup>19</sup>.

- **CRISI GENERALIZZATE**

- Un recente studio osservazionale, retrospettivo, multicentrico ha considerato un totale di 58 bambini di età compresa tra 2 e 17 anni, dei quali 12 con crisi generalizzate, 5 con sindrome di Lennox-Gastaut, 3 con sindrome di West e 2 con sindrome di Dravet <sup>19</sup>. **Il tasso totale di risposta in questo sottogruppo di pazienti è stato del 27%, con due pazienti che hanno raggiunto uno stato di totale mancanza di crisi**, di cui uno con sindrome di Dravet e l'altro con crisi epilettiche generalizzate <sup>19</sup>.

#### PROFILO DI SICUREZZA

L'analisi dei dati aggregati sulla tollerabilità del Perampanel negli adolescenti ha dimostrato un **profilo rischio-beneficio globale favorevole**, senza alterazioni di rilievo dei valori ematochimici e degli altri indici di laboratorio, dei segni vitali e dei principali parametri elettrocardiografici, né evidenze significative di reazioni cutanee da fotosensibilità <sup>17</sup>. I principali **eventi avversi** legati al trattamento (TEAEs), osservati in una quota  $\geq 10\%$  dei pazienti adolescenti, sono stati **vertigini** (20,7%) e **sonnolenza** (15,3%), oltreché **aggressività** (8,2%), **riduzione dell'appetito** (6,1%) e **rinite** (5,1%). Il tasso di eventi avversi seri è stato del 14%, mentre il tasso di sospensione del trattamento dovuto ad eventi avversi del 14,9%. Peraltro, è stata osservata una minore incidenza di eventi avversi legati al trattamento (TEAEs) applicando uno schema che prevedesse un maggiore intervallo di tempo tra gli incrementi del dosaggio, e gli eventi avversi sono risultati generalmente reversibili a seguito dell'aggiustamento della dose di Perampanel o della sua sospensione.

Un singolo studio condotto su 24 bambini trattati con Perampanel ha riportato una maggiore frequenza di eventi avversi nei pazienti con più di 12 anni rispetto a quelli più giovani <sup>26</sup>. I 3 trials clinici di fase III oltreché lo studio di estensione in aperto <sup>13-17</sup> hanno evidenziato **comportamenti di aggressività in 8,2% dei pazienti, mentre altri eventi avversi psichiatrici, per lo più di tipo comportamentale (irritabilità, aggressività e altri) sono stati descritti nell'11% dei casi in altri studi osservazionali** <sup>18-20,30,31</sup>, risultando peraltro molto più frequenti nelle prime 6 settimane di trattamento <sup>32</sup>. *La sospensione del trattamento a causa degli eventi avversi di tipo psichiatrico è stata attuata nel 2,5% dei casi* <sup>32</sup>. Tuttavia, tali dati non consentono di stabilire se un disturbo psichiatrico preesistente conferisca una maggiore suscettibilità allo sviluppo di effetti collaterali di tipo psichiatrico durante il trattamento con Perampanel, tanto più che la maggior parte dei trials clinici escludono a priori pazienti che presentano disturbi psichiatrici attivi al momento della selezione; in questo scenario solo dati derivanti dalla reale pratica clinica potrebbero fornire maggiori informazioni a riguardo <sup>18</sup>.

Infine, dal momento che molti farmaci antiepilettici possono causare effetti collaterali di tipo cognitivo, uno studio di fase II ha valutato l'impatto del Perampanel **sulle funzioni cognitive** evidenziandone un profilo favorevole <sup>31</sup>.

CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI CLINICHE
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>PERAMPANEL</b> è efficace nelle crisi ad esordio parziale così come in quelle primariamente generalizzate</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>PERAMPANEL</b> presenta un buon rapporto rischio/beneficio globale</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bisogna considerare le possibili interazioni con altri farmaci antiepilettici induttori del <b>CYP3A4</b>.</li></ul> <p>NOTA – sebbene un recente studio evidenzerebbe un maggior tasso di risposta in corso di terapia di associazione con altri antiepilettici <sup>20</sup></p>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gli studi dimostrano che il dosaggio ottimale di <b>PERAMPANEL</b> dovrebbe essere compreso tra <b>4 e 12 mg/die</b> considerando <b>8 mg</b> come il dosaggio di più comune utilizzo</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• I risultati degli studi evidenziano come iniziando il trattamento con una dose bassa e incrementando lentamente il dosaggio si possano ridurre gli <b>eventi avversi</b> (inclusi quelli psichiatrici) e la loro severità</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Un profilo cognitivo favorevole, la facilità dello schema di incremento del dosaggio, la formulazione che permette di assumere il farmaco una sola volta al giorno, rendono <b>PERAMPANEL</b> particolarmente adatto all'utilizzo da parte di bambini e adolescenti</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Non è chiaro quando iniziare il trattamento con <b>PERAMPANEL</b> come farmaco aggiuntivo in pazienti con epilessia refrattaria/resistente alla terapia di fondo con altri antiepilettici</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Non è chiaro se esistano delle combinazioni di farmaci antiepilettici (con aggiunta di <b>PERAMPANEL</b>) più efficaci né se talune sindromi epilettiche possano rispondere meglio al trattamento con aggiunta di <b>PERAMPANEL</b></li></ul>

## **Bibliografia**

1. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord: Int Epilepsy J Videotape*. 2015;17(2):117–23.
2. Zuberi SM, Symonds JD. Update on diagnosis and management of childhood epilepsies. *J Pediatr*. 2015;91(6 Suppl 1):S67–77.
3. Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, Takenaka O, Kohmura N, Ogasawara A, et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(7):1331–40.
4. Rogawski MA, Hanada T. Preclinical pharmacology of perampanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2013; 197:19–24.
5. Rogawski MA. AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*. 2013(197):9-18.
6. Citraro R, Aiello R, Franco V, De Sarro G, Russo E. Targeting alpha-amino-3- hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate receptors in epilepsy. *Expert Opin Ther Targets*. 2014;18(3):319–34.
7. Hanada T, Ido K, Kosasa T. Effect of perampanel, a novel AMPA antagonist, on benzodiazepine-resistant status epilepticus in a lithium-pilocarpine rat model. *Pharmacol res Perspect*. 2014;2(5):e00063.
8. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the tenth Eilat conference (EILAT X). *Epilepsy res*. 2010;92(2-3):89–124.
9. Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: a novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia*. 2015;56(1):12–27.
10. Franco V, Iudice A, Grillo E, Citraro R, De Sarro G, Russo E. Perspective on the use of perampanel and intravenous carbamazepine for generalized seizures. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(5):637–44.
11. Franco V, Marchiselli R, Fattore C, Tartara E, De Sarro G, Russo E, et al. Development and validation of an HPLC-UV assay for the therapeutic monitoring of the new antiepileptic drug Perampanel in human plasma. *Ther Drug Monit*. 2016;38(6):744–50.
12. Villanueva V, Majid O, Nabangchang C, Yang H, Laurenza A, Ferry J, et al. Pharmacokinetics, exposure-cognition, and exposure-efficacy relationships of perampanel in adolescents with inadequately controlled partial-onset seizures. *Epilepsy res*. 2016;127:126–34.
13. French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*. 2012;79(6):589–96.
14. Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French J, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2012;78(18):1408–15.

15. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 2013; 54(1):117–25.
16. Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, Kwan P, Shih JJ, Squillacote D, et al. Perampanel, a selective, noncompetitive alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4- isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: interim results from phase III, extension study 307. *Epilepsia*. 2013;54(1):126–34.
17. Rosenfeld W, Conry J, Lagae L, Rozentals G, Yang H, Fain R, et al. Efficacy and safety of perampanel in adolescent patients with drug-resistant partial seizures in three double-blind, placebo-controlled, phase III randomized clinical studies and a combined extension study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(4):435–45.
18. Lagae L, Villanueva V, Meador KJ, Bagul M, Laurenza A, Kumar D, et al. Adjunctive perampanel in adolescents with inadequately controlled partial- onset seizures: a randomized study evaluating behavior, efficacy, and safety. *Epilepsia*. 2016;57(7):1120–9.
19. Biro A, Stephani U, Tarallo T, Bast T, Schlachter K, Fleger M, et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics*. 2015;46(2):110–6.
20. De Liso P, Vigevano F, Specchio N, De Palma L, Bonanni P, Osanni E, et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies-an Italian observational multicenter study. *Epilepsy res*. 2016;127:93–100.
21. French JA, Krauss GL, Wechsler RT, Wang XF, DiVentura B, Brandt C, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy a randomized trial. *Neurology*. 2015;85(11):950–7.
22. Schorlemmer K, Bauer S, Belke M, Hermsen A, Klein KM, Reif PS, et al. Sustained seizure remission on perampanel in progressive myoclonic epilepsy (Lafora disease). *Epilepsy Behav Case Rep*. 2013;1:118–21.
23. Dirani M, Nasreddine W, Abdulla F, Beydoun A. Seizure control and improvement of neurological dysfunction in Lafora disease with perampanel. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2014;2:164–6.
24. Goldsmith D, Minassian BA. Efficacy and tolerability of perampanel in ten patients with Lafora disease. *Epilepsy Behav*. 2016;62:132–5.
25. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, Shorvon S, Kramer L, Satlin A, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*. 2013;54(8):1481–9.
26. Heyman E, Lahat E, Levin N, Epstein O, Lazinger M, Berkovitch M, et al. Tolerability and efficacy of perampanel in children with refractory epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2016; 59:441–44.
27. Juhl S, Rubboli G. Perampanel as add-on treatment in refractory focal epilepsy. *Dianalund Experience Acta Neurol Scand*. 2016;134(5):374–7.
28. Huber B, Schmid G. A two-year retrospective evaluation of perampanel in patients with highly drug-resistant epilepsy and cognitive impairment. *Epilepsy Behav*. 2017; 66:74–9.
29. Snoeijsen-Schouwenaars FM, van Ool JS, Tan IY, Schelhaas HJ, Majoie MH. Evaluation of perampanel in patients with intellectual disability and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017; 66:64–7.

30. Garamendi-Ruiz I, Garcia-Garcia ME, Bertol-Alegre V, Mauri-Llerda JA, Garcia-Morales I, Garayoa-Irigoyen V, et al. One-year clinical experience of perampanel in Spain: a multicentre study of efficacy and tolerability. *Epileptic Disord.* 2016;18(2):173–80.
31. Meador KJ, Yang H, Pina-Garza JE, Laurenza A, Kumar D, Wesnes KA. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: a randomized trial. *Epilepsia.* 2016;57(2):243–51.
32. Ettinger AB, LoPresti A, Yang H, Williams B, Zhou S, Fain R, et al. Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the noncompetitive AMPA receptor antagonist perampanel. *Epilepsia.* 2015;56(8):1252–63.
33. Villanueva V, Garces M, Lopez-Gonzalez FJ, Rodriguez-Osorio X, Toledo M, Salas-Puig J, et al. Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: the FYDATA study. *Epilepsy res.* 2016;126:201–10.