

Jerez Fernández E<sup>1</sup>, López Sánchez P<sup>1</sup>, Fraga Fuentes MD<sup>1</sup>, Martín Alcalde E<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio Farmacia Hospital General "La Mancha Centro" Alcázar de San Juan; <sup>2</sup>Hospital Universitario de Guadalajara

Perampanel es un nuevo antiepiléptico indicado en el tratamiento concomitante de las crisis epilépticas parciales en pacientes de 12 años y mayores. Solo ha mostrado superioridad frente a placebo con un perfil de seguridad similar al de otros antiepilépticos de su grupo. Podría valorarse su utilidad en pacientes que hayan fracasado a las terapias estándar.

### INDICACIONES

Perampanel está indicado para el tratamiento concomitante de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 12 años y mayores<sup>1</sup>.

### POSOLOGÍA

La dosis inicial es de 2 mg/día, pudiéndose incrementar en 2 mg/día hasta una dosis de mantenimiento de 4-8 mg/día, según respuesta clínica y tolerabilidad, sin sobrepasar los 12 mg/día.

El aumento de la dosis se debe realizar a intervalos de 2 semanas como mínimo, salvo en pacientes que tomen concomitantemente inductores enzimáticos (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan), en los que se realizará a intervalos de 1 semana como mínimo.

Se debe tomar como una sola dosis por vía oral, con o sin alimentos, al acostarse. Los comprimidos se deben tragar enteros con un vaso de agua, sin masticar ni triturar<sup>1</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Actúa como antagonista no competitivo y selectivo de los receptores ionotrópicos de glutamato de tipo AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico) en las neuronas postsinápticas. La activación de dichos receptores media en la transmisión sináptica excitatoria rápida en el cerebro, y al bloquearla se ayuda a normalizar la actividad cerebral, reduciendo los síntomas de la enfermedad.

Tras la administración oral alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 4 horas, con una biodisponibilidad del 100%. Alcanza el estado estacionario tras 14 días. Se elimina casi exclusivamente por metabolismo hepático, con una  $t_{1/2}$  promedio de 105 horas. Sus concentraciones se ven modificadas por inductores e inhibidores del CYP450<sup>1,2</sup>.

### EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de perampanel ha sido evaluada solo frente a placebo, en 3 estudios fase III y un estudio de extensión.

#### - Eficacia a corto plazo:

Se dispone de tres ensayos clínicos pivotales (estudios 304<sup>3</sup>, 305<sup>4</sup> y 306<sup>5</sup>) doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, en pacientes  $\geq 12$  años con crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria, no controlados con 1 a 3 antiepilépticos concomitantes. El diseño de los estudios fue el mismo: fase basal abierta de 6 semanas (sem.), para determinar la elegibilidad de los pacientes; fase doble ciego (6 sem. de titulación de dosis + 13 sem. de mantenimiento); seguimiento de 4 sem. Se estudiaron dosis de perampanel de 2 mg, 4 mg, 8 mg (estudio 306<sup>5</sup>) y 8 mg y 12 mg (estudios 304<sup>3</sup> y 305<sup>4</sup>) administrados diariamente frente a placebo.

La variable principal de eficacia fue la tasa de respondedores del 50% (disminución en la frecuencia de convulsiones  $\geq 50\%$  respecto al valor basal). Como variables secundarias: el porcentaje de cambio en la frecuencia de convulsiones en 28 días, de la fase basal a la de tratamiento (considerada variable principal en EEUU); el porcentaje de cambio en la frecuencia de crisis parciales complejas y 2<sup>a</sup> generalizadas en 28 días relativo al basal. Se realizó un análisis por intención de tratar.

Se observó una mejora estadísticamente significativa en la tasa de respondedores del 50% a partir de 4 mg, que fue superior con las dosis de 8 y 12 mg sin diferencias entre ellas. El estudio 304<sup>3</sup> solo mostró significación estadística para el subgrupo de Norteamérica debido a la alta respuesta a placebo y el alto uso concomitante de antiepilépticos inductores enzimáticos en los subgrupos de América Central y del Sur<sup>2</sup>. El porcentaje de cambio de las crisis alcanzó significación estadística en

los tres estudios con mejoría frente a placebo. Ver resultados en la Tabla 1.

#### - Eficacia a largo plazo:

El 97% de los pacientes que completaron los 3 ensayos pivotales fueron incluidos en un estudio de extensión abierta (estudio 307<sup>6</sup>). Los pacientes pasaron a tratamiento con perampanel durante un periodo cegado de conversión de dosis de 16 sem. seguido de una fase de mantenimiento abierta de 256 sem. y un periodo de seguimiento de 4 sem. Se observó mejoría en las mismas variables de los estudios fase III. La eficacia fue mantenida por encima de los dos años. Faltan estudios mejor diseñados de eficacia a largo plazo<sup>9</sup>.

### SEGURIDAD

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron mareo y somnolencia. Otros efectos frecuentes: aumento de peso, alteraciones del apetito, agresividad, ansiedad, confusión, ataxia, disartria, trastornos del equilibrio, irritabilidad, diplopía, visión borrosa, vértigo, náuseas, dolor de espalda, fatiga<sup>1</sup>.

En los ensayos pivotales<sup>3,5</sup>, los efectos adversos relativos al tratamiento fueron mayores en el grupo de perampanel (77%) que en el de placebo (66,5%) y dosis dependientes.

La tasa de suspensión debida a una reacción adversa fue del 1,7%, 4,2% y 13,7% en los pacientes aleatorizados a recibir perampanel a dosis de 4, 8 y 12 mg/día, respectivamente, y del 1,4% en los pacientes aleatorizados a placebo.

Los efectos adversos fueron consistentes con los de los ensayos fase III<sup>7</sup> de seguridad y tolerabilidad y el estudio de extensión<sup>6,8</sup>. Se espera que las reacciones adversas sean similares en adultos y adolescentes, pero en estos últimos, destaca como trastorno psiquiátrico más frecuente la agresividad<sup>9</sup>.

### LUGAR EN TERAPÉUTICA

Perampanel ha mostrado eficacia consistente para la indicación aprobada a dosis de 4, 8 y 12 mg en pacientes  $\geq 12$  años. La dosis de 12 mg se asoció con mayor incidencia de efectos adversos, aunque tuvo un balance beneficio-riesgo positivo en pacientes con respuesta insuficiente a la dosis de 8 mg.

El informe EPAR<sup>2</sup>, concluye que perampanel muestra una eficacia modesta en comparación con otros antiepilépticos aprobados recientemente, con un balance beneficio-riesgo favorable.

No se dispone de comparaciones directas entre perampanel y otros antiepilépticos. El laboratorio<sup>11</sup> llevó a cabo una comparación indirecta de perampanel frente a lacosamida, eslicarbazepina acetato y retigabina para las variables siguientes: ratio de respondedores del 50%, ausencia de convulsiones y discontinuación debida a efectos adversos. Los intervalos de credibilidad sugieren que no hubo diferencias significativas entre los distintos antiepilépticos, aunque los intervalos fueron muy amplios.

Las evaluaciones realizadas por organismos independientes<sup>12,13</sup> sitúan a perampanel como segunda opción en el tratamiento adyuvante tras el fracaso de las terapias estándar.

### CONCLUSIONES

1. Perampanel es el primero de una nueva clase farmacológica, que podría ser de utilidad en casos refractarios al tratamiento.
2. No se ha comparado directamente con otros antiepilépticos y tiene un perfil de seguridad similar al de ellos.
3. Ha mostrado eficacia en adultos y adolescentes  $\geq 12$  años a diferencia de eslicarbazepina acetato, lacosamida, pregabalina; que solo tienen indicación en adultos.
4. El coste del tratamiento es similar al de las 3 alternativas más caras comercializadas recientemente.

**Tabla 1. Resultados ensayos pivotaes**

ESTUDIO 304 <sup>3</sup>					
	Placebo (n=121)	Perampanel 8mg (n=133)	Perampanel 12mg (n=133)		NNT (IC al 95%)
% respondedores del 50%	26,4%	37,6% p= 0,0760	36,1% p= 0,0914		NA
% respondedores 50% <b>subgrupo de Norte América</b> (n=227)	21,9%	40,5% p<0,001	40% p<0,001		8mg: NNT=5 (3, 13) 12mg: NNT=6 (3, 14)
% respondedores 50% <b>subgrupo de América Central y del Sur</b> (n=160)	33,3%	33,9% p> 0,51	30,2% p> 0,51		NA
%mediana de reducción de frecuencia de convulsiones	21%	26,3% p=0,026	34,5% p=0,0158		8mg: NNT=19 (-20, 6) 12mg: NNT=7 (4, 38)
ESTUDIO 305 <sup>4</sup>					
	Placebo (n=136)	Perampanel 8mg (n=129)	Perampanel 12mg (n=121)		NNT (IC al 95%)
% respondedores del 50%	14,7%	33,3% p=0,0018	33,9% p=0,0006		8mg: NNT=5 (3, 12) 12mg: NNT=5 (3, 11)
%mediana de reducción de frecuencia de convulsiones	9,7%	30,5% p= 0,0008	17,6% p=0,0105		8mg: NNT=5 (3, 9) 12mg: NNT=13(-200, 6)
ESTUDIO 306 <sup>5</sup>					
	Placebo (n=184)	Perampanel 2mg (n=180)	Perampanel 4mg (n=172)	Perampanel 8mg (n=169)	NNT (IC al 95%)
% respondedores del 50%	17,9%	20,6% p=0,486	28,5% p=0,013	34,9% p<0,001	4mg: NNT=9 (5, 33) 8mg: NNT=6(4, 13)
%mediana de reducción de frecuencia de convulsiones	10,7%	13,6% p=0,420	23,3% p=0,003	30,8% p<0,001	4mg: NNT=8(5, 21) 8mg: NNT=5(4, 8)

NNT: n° de pacientes necesario a tratar para conseguir un evento adicional.; IC: Intervalo de confianza; NA: No aplicable IC  
p: significación estadística del tratamiento frente a placebo

**Presentaciones:** Fycompa® 2 mg (7 c, 39,34 €), 4 mg (28 c, 158,40 €), 6 mg (28 c, 164,23 €), 8 mg (28 c, 170,05 €), 10 mg (28 c, 175,87 €), 12 mg (28 c, 181,70 €).

**Grupo terapéutico:** N03AX. Otros antiepilépticos.

**Condiciones de dispensación:** Receta médica. Aportación reducida.

**COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO**

Perampanel 8 mg/24 h.	2.215,55 €
Fenitoína 100 mg/8 h.	34,51 €
Gabapentina 300 mg/8 h.	112,66 €
Lamotrigina 100 mg/12 h.	344,14 €
Topiramato 100 mg/12 h.	447,12 €
Levetiracetam 500 mg/12 h.	663,57 €
Pregabalina 150 mg/12 h.	1.262,25 €
Zonisamida 100 mg/12 h.	1.685,52 €
Lacosamida 100 mg/12 h.	1.702,72 €
Eslicarbazepina 800 mg/24 h.	2.281,49 €

Fuente: Nomenclátor de Facturación julio 2014.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Ficha técnica de Fycompa®. AGEMED. Ministerio de Sanidad y Política Social. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002434/WC500130815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002434/WC500130815.pdf). [acceso: 6/03/2014].
- European Medicines Agency. Assessment Report for perampanel. Procedure No. EMEA/H/C/002434. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002434/WC500130839.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002434/WC500130839.pdf). [acceso: marzo 2014].
- 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.
- 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.
- Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French J, Yang H, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2012; 78 (18): 1408-15.
- Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, Kwan P, Shih JJ, Squillacote D, Yang H, Gee M, Zhu J, Laurenza A. 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 Jan; 54 (1): 126-34.
- Krauss GL, Bar M, Biton V, Klapper JA, Rektor I, Vaiciene-Magistris N, Squillacote D, Kumar D. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. *Acta Neurol Scand*. 2012 Jan; 125 (1): 8-15
- Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. *Epilepsia*. 2014 May 27. doi: 10.1111/epi. 12643.
- European Medicines Agency. Assessment Report for perampanel. Procedure No. EMEA/H/C/002434/PSUV/0009. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Conclusion/human/002434/WC500157841.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002434/WC500157841.pdf). [acceso: marzo 2014].
- Hsu WW, Sing CW, He Y, Worsley AJ, Wong IC, Chan EW. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of perampanel in the treatment of partial-onset epilepsy. *CNS Drugs*. 2013 Oct; 27( 10): 817-27.
- All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMMSG Secretariat Assessment Report. Appraisal reference number: 1219. Perampanel (Fycompa®) 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg and 12 mg film-coated tablets. April 2013.
- NICE evidence summary. ESNM7: Partial-onset seizures in epilepsy: perampanel as adjunctive treatment. Disponible en: <http://publications.nice.org.uk/esnm7-partial-onset-seizures-in-epilepsy-perampanel-as-adjunctive-treatment-esnm7/overview/about-this-evidence-summary>. [acceso: marzo 2014].
- CATDH. Common Drug Review. CDEC Final Recommendation. Perampanel. Disponible en: [http://www.cathd.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Fycompa\\_October-21-13\\_e.pdf](http://www.cathd.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Fycompa_October-21-13_e.pdf). [Acceso: marzo 2014].

**Comité de Redacción:**

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

**Consejo Editorial:**

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCOAM.



Edita SESCOAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCOAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012