



# NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



## PERAMPANEL: APORTACIONES TERAPÉUTICAS EN EPILEPSIA 2 AÑOS DESPUÉS DE SU APROBACIÓN EN ESPAÑA

### ¿Qué aporta perampanel al tratamiento de la epilepsia?

### ¿What does perampanel contribute to the treatment of epilepsy?

J.C. Sánchez Álvarez

*Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Granada, Granada, España*

#### Introducción

La ingesta crónica de fármacos antiepilépticos (FAE) continúa siendo el tratamiento estándar de la epilepsia. Dado que los FAE tradicionales sintetizados a lo largo del siglo xx no controlaban las crisis de un numeroso grupo de pacientes epilépticos y poseían diversos problemas de tolerabilidad e interacción, en las últimas 2 décadas se han ido introduciendo más de una docena de preparados con propiedades inhibitorias de las crisis epilépticas. De esta forma, en la actualidad, la terapia farmacológica de la epilepsia está constituida por un amplio y heterogéneo grupo de FAE que tan solo tienen en común el efecto antiepiléptico, puesto que poseen estructuras químicas, farmacocinéticas y mecanismos de acción muy diversos. A pesar de ello, aún existe una tasa elevada de pacientes que no responden adecuadamente a los FAE, por lo que son necesarios nuevos compuestos, más potentes, mejor tolerados y con posología más sencilla que faciliten la ingesta crónica<sup>1,2</sup>.

#### Perampanel: mecanismo de acción nuevo

Entre los mecanismos implicados en la ictiogénesis y epileptogénesis, la neurotransmisión excitatoria cerebral mediada por receptores del glutamato es una de las más relevantes y, a pesar de ello, hasta ahora no existían FAE que actuaran inhibiendo esta vía de una forma bien establecida. La transmisión glutamatérgica está controlada principalmente por 3 tipos de receptores ionotrópicos, los de N-metil-D-aspartato (NMDA), los de kainato y los del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolopropiónico (AMPA). Los recep-

tores AMPA se encuentran principalmente en la membrana postsináptica de las sinapsis excitadoras del cerebro de los mamíferos.

Perampanel (PER) es el primer FAE que actúa mediante un antagonismo no competitivo altamente selectivo del receptor del AMPA<sup>3</sup>. Clínicamente se ha demostrado su efectividad en epilepsia, y se ha aprobado en terapia añadida a otros FAE por organismos sanitarios reguladores en Europa y Estados Unidos, para pacientes con epilepsia focal, con y sin generalización secundaria, y pacientes con crisis generalizadas tonicoclónicas en epilepsia generalizada primaria. Hay evidencias de que las asociaciones antiepilépticas más idóneas son las que combinan FAE con diferentes o múltiples mecanismos de acción, por lo que el singular mecanismo de acción de PER lo convierte en un FAE con posibilidad de sinergismo en eficacia con cualquier otro<sup>4</sup>. Esto se ha demostrado en diversos estudios con modelos animales, en los que se ha comprobado que PER a dosis baja tuvo efecto sinérgico en eficacia con carbamazepina (CBZ), levetiracetam, lamotrigina y ácido valproico, sin incrementar la neurotoxicidad<sup>5</sup>, así como un pronunciado efecto anticonvulsivo sinérgico con la combinación de PER y zonisamida, con un mejor perfil de tolerabilidad al combinarse zonisamida con dosis bajas de PER<sup>6</sup>. También se ha comprobado en humanos, en los estudios de fase III con PER, que la magnitud de la reducción de crisis y la tolerabilidad no se ven afectadas por el mecanismo de acción del fármaco asociado, lo que traduce su amplia posibilidad de asociación<sup>7</sup>.

#### Perampanel: perfil antiepiléptico preclínico amplio

Habitualmente, la eficacia preclínica de los FAE se investiga en varios modelos experimentales de crisis epilépticas<sup>8</sup>.

Correo electrónico: jucasen9@gmail.com

PER posee una alta eficacia en el modelo de electroshock máximo y en el modelo de crisis audiógenas en ratones, y ambos reflejan la eficacia frente a crisis epilépticas generalizadas convulsivas tónico-clónicas en seres humanos<sup>9</sup>. También es muy activo en el modelo de aplicación subcutánea de pentilenetetrazol en ratones, que predice un efecto positivo frente a crisis de ausencia y mioclónicas, si bien PER no mostró eficacia en el modelo de ausencia de rata de Strasburgo<sup>9</sup>. En estos modelos experimentales, las dosis efectivas de PER fueron proporcionalmente menores que para los FAE tradicionales CBZ y ácido valproico. En el modelo de *kindling* de amígdala de rata, que se asemeja a la epileptogénesis temporal medial, PER también fue eficaz en aumentar el umbral posdescarga y en reducir la duración de la crisis y la posdescarga<sup>9</sup>. Por lo tanto, la eficacia de PER en todos estos modelos experimentales pronosticaba un potencial espectro de efecto antiepiléptico amplio, hecho corroborado en ensayos clínicos, tanto en epilepsia focal como generalizada, como se analiza con posterioridad en este artículo y en el artículo 6.

### Perampanel: farmacocinética apropiada

PER se absorbe por vía digestiva de forma rápida y completa y alcanza la concentración máxima en suero en voluntarios sanos en torno a 1 h después de la ingesta oral, que aumenta al doble cuando se toma con alimentos, aunque no se altera la absorción total, la concentración a las 24 h y la vida media de eliminación. La biodisponibilidad absoluta se aproxima al 100%, teniendo una farmacocinética totalmente lineal y proporcional a la dosis<sup>10,11</sup>. En estudios farmacocinéticos realizados en los ensayos de fase III ( $n = 1.109$ ), se ha comprobado que existe una relación significativa entre las dosis, la concentración de PER plasmático, la reducción de la frecuencia de crisis y la posibilidad de efectos adversos dependientes de la dosis<sup>12</sup>.

La vida media de PER es superior a las 100 h y alcanza el estado estacionario a los 14 días. Se metaboliza ampliamente a través de los citocromos CYP3A4 y/o CYP3A5, por lo que cuando se asocia con CBZ se produce un aumento 3 veces superior de su metabolización, y también fenitoína y oxcarbacepina inducen un aumento del aclaramiento al doble; tomado conjuntamente con estos FAE, la vida media se reduce a 25 h en el caso de CBZ, y es algo mayor con los otros<sup>11</sup>. Este perfil farmacocinético tan favorable lo convierte en un FAE de fácil uso, que se puede tomar con cualquier FAE en una sola toma diaria, lo que facilita en gran medida la adherencia terapéutica.

### Perampanel: alta eficacia

PER ha sido evaluado en un extenso programa de desarrollo clínico con una gran población de pacientes con epilepsia focal refractaria a FAE. Los estudios clave fueron 2 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, de fase II, de búsqueda de dosis, controlados con placebo, en los que la dosis de PER se tituló hasta 4 mg, tomados en 1 o 2 veces al día, o 12 mg 1 vez al día<sup>13</sup>, y 3 ensayos clínicos aleatorizados, de fase III, doble ciego, controlados con placebo, en los que la

dosis de PER se tituló hasta 8 o 12 mg 1 vez al día<sup>14-16</sup>. En todos los estudios, los pacientes tomaban de 1 a 3 FAE concomitantes y tenían una alta frecuencia de crisis.

### Ensayos de fase II

Los 2 ensayos de fase II se realizaron en adultos de entre 18 y 70 años con crisis epilépticas de comienzo focal, con y sin generalización, y se pretendía definir la dosis apropiada de PER<sup>13</sup>. En el primer ensayo se trataron con PER en terapia añadida o placebo durante 12 semanas; en cada uno de los grupos se incluyeron 51 pacientes: uno de PER a 2 mg 2 tomas diarias, otro de PER a 4 mg 1 vez al día y el tercer grupo de placebo. La tolerabilidad no fue diferente entre placebo y 4 mg de PER tomados de una vez o en 2 veces al día. En el segundo ensayo, PER se tituló a 12 mg 1 vez al día en 12 semanas seguidas de un período de mantenimiento de 4 semanas y se incluyeron 38 pacientes con PER y 10 en el grupo placebo, y la mayoría toleró bien las dosis > 6 mg de PER. En ambos estudios, los efectos adversos se relacionaron con el sistema nervioso central, fueron de intensidad leve o moderada y se concluyó que la dosis de mantenimiento efectiva de PER era de 4 a 12 mg 1 vez al día. Los ensayos de fase III fueron diseñados teniendo en cuenta estas premisas.

### Diseño de los ensayos de fase III

Los 3 ensayos multicéntricos de fase III, aleatorizados con placebo, investigaron la eficacia y la tolerabilidad de PER como FAE asociado en pacientes de 12 o más años, con epilepsia de inicio focal no controlada<sup>14-16</sup>. En el primer ensayo (estudio 306) se utilizaron dosis de 2, 4 y 8 mg y fueron comparadas con placebo<sup>14</sup>. Los otros 2 estudios compararon dosis de mantenimiento de 8 y 12 mg de PER con placebo<sup>15,16</sup>. La titulación siempre se inició con 2 mg 1 vez al día, con un aumento de 2 mg por semana. La fase de mantenimiento se prolongó durante 13 semanas. Una vez finalizado el ensayo doble ciego, a los pacientes se les ofreció entrar en un estudio de seguimiento abierto a largo plazo, con la posibilidad de un ajuste de dosis de hasta 12 mg de PER por día. La fase de transición a esta fase abierta de seguimiento duró 4 semanas. Los resultados del estudio de extensión abierto han sido publicados<sup>17,18</sup>.

En los 3 estudios de fase III, el criterio principal fue el porcentaje de cambio en la mediana de la frecuencia de todas las crisis focales en 28 días (período basal prealeatorización frente a fase de mantenimiento del período enmascarado). Para el registro en Europa, el criterio principal fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción  $\geq 50\%$  en la frecuencia de las crisis focales (respondedor al 50%) por períodos de 28 días (período basal frente a mantenimiento). También se evaluaron como criterios secundarios el porcentaje de cambio en la mediana de la frecuencia de crisis focales complejas (CFC), CFC más las crisis focales secundariamente generalizadas (CSG) (CFC + CSG) y las CSG solo (período basal frente a mantenimiento). Otros criterios de valoración fueron la tasa de respuesta  $\geq 50\%$  para CFC + CSG y CSG solo, la tasa de respondedores al 75% (reducción  $\geq 75\%$ ) para todas las crisis, la tasa de pacientes libres de todas las crisis (sin crisis durante toda la fase de manteni-

miento) y la tasa de pacientes con un aumento > 50% en la frecuencia de todas las crisis<sup>14-16</sup>.

### Ensayo 306 de fase III

En este estudio, realizado en Europa, Asia y Australia, se aleatorizaron 706 pacientes<sup>14</sup>. Los grupos de tratamiento fueron n = 185 para placebo, n = 180 para 2 mg, n = 172 para 4 mg y n = 169 para el grupo de 8 mg de PER. Las características de los pacientes fueron similares en los 4 grupos: la duración media de la epilepsia fue 19,1 años; el 14,7% de los pacientes tomaba un FAE previo a la aleatorización, y el 85,3% restante tomaba 2 o 3 FAE; la mediana de la frecuencia de crisis durante el período basal en los grupos de tratamiento estuvo comprendida entre 9,3 y 10,9 crisis en 28 días, o sea, eran pacientes con epilepsia refractaria grave. El porcentaje de pacientes que completaron el estudio en cada grupo fue del 89,7, 85,6, 91,9 y 85,8%, respectivamente.

Los porcentajes de cambio en la mediana de la frecuencia de crisis en 28 días fueron del 10,7% con placebo, del 13,6% para 2 mg, del 23% para 4 mg y del 30,8% para 8 mg de PER, con significación estadística para el tratamiento con 4 y 8 mg frente a placebo (p = 0,003 y p < 0,001, respectivamente). Las tasas de respondedores al 50% fueron del 17,9% para placebo, del 20,6% para 2 mg, del 28,5% para 4 mg y del 34,9% para 8 mg de PER, y hubo significación estadística para 4 y 8 mg de PER (p = 0,013 y p < 0,001). Quedaron libres de crisis durante la fase de mantenimiento el 1,2% de pacientes con placebo, el 1,9% con 2 mg de PER, el 4,4% con 4 mg y el 4,8% con 8 mg.

Los efectos adversos que más a menudo condujeron a reducción de dosis fueron mareo y somnolencia. La interrupción del estudio debido a un evento adverso ocurrió en el 3,2% de los pacientes tratados con placebo, el 5,6% con 2 mg, el 2,9% con 4 mg y el 6,5% con 8 mg de PER, y el mareo, la crisis y la fatiga los que con mayor frecuencia motivaron la retirada del tratamiento. Se produjo un aumento de más del 50% de las crisis durante el período de mantenimiento en el 15% con placebo, el 11% con 2 mg y el 8% con ambos grupos de 4 y 8 mg de PER<sup>14</sup>.

### Ensayo 305 de fase III

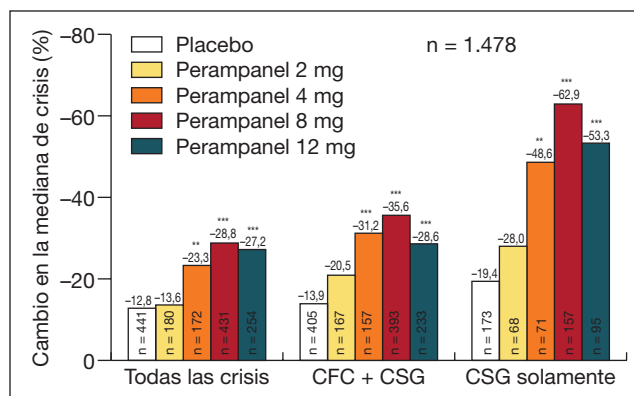
En este estudio, realizado en 78 centros de distribución mundial, las dosis de mantenimiento de PER fueron de 8 y 12 mg<sup>15</sup>. En el grupo placebo se incluyeron 136 pacientes, en el de 8 mg de PER 129 y en el de 12 mg 121. El cambio en la mediana de la frecuencia de todas las crisis fue del 9,7% con placebo, del 30,5% con 8 mg de PER (p = 0,0008) y del 17,6% con 12 mg (p = 0,0105). Las tasas de respondedores fueron del 14,7% con placebo, del 33,3% con 8 mg de PER (p = 0,0018) y del 33,9% con 12 mg (p = 0,0006). Quedaron libres de crisis el 1,7% de los pacientes con placebo, mientras que el 2,8 y el 6,5% lo consiguieron con 8 y 12 mg de PER, respectivamente. Los efectos adversos que aparecieron con una frecuencia > 10% fueron mareo, somnolencia, fatiga y cefalea. Los ceses de tratamiento debidos a efectos adversos se produjeron en el 2,9% con placebo, el 8,5% con 8 mg de PER y el 19% con 12 mg, y el mareo, la somnolencia, el dolor de cabeza, la fatiga, la ataxia y la astenia fueron los que con mayor frecuencia motivaron reducción de dosis o retirada del tratamiento<sup>15</sup>.

### Ensayo 304 de fase III

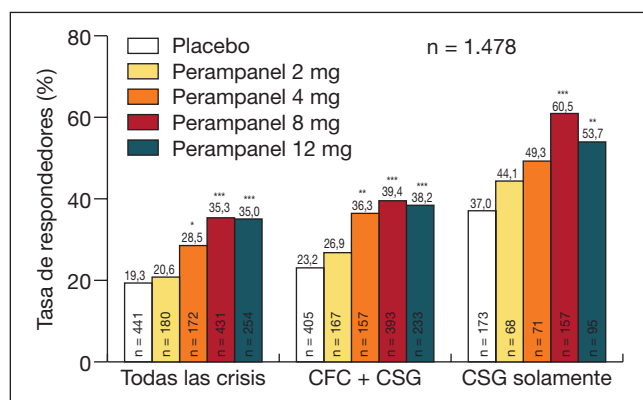
En el estudio 304, realizado en 68 centros de América del Norte y del Sur, se utilizaron igualmente dosis de mantenimiento de PER de 8 y 12 mg<sup>16</sup>. Se incluyeron 121 pacientes con placebo, 133 pacientes con 8 mg y 134 pacientes en el grupo de 12 mg de PER. En este ensayo se produjo un porcentaje elevado de éxito con placebo, lo que motivó una distorsión de los resultados. Aun así, las diferencias fueron estadísticamente significativas en el cambio de porcentaje en la mediana de crisis: 21,0% con placebo, 26,3% con 8 mg de PER (p = 0,0261) y 34,5% con 12 mg de PER (p = 0,0158). Sin embargo, para el criterio de tasa de respondedores solo se constató una tendencia y no una superioridad estadística a favor de PER: el 26,4% para placebo, el 37,6% para 8 mg de PER (p = 0,076) y el 36,1% para 12 mg de PER (p = 0,091). Los efectos adversos que aparecieron con una frecuencia > 10% fueron mareos, somnolencia, cefalea, caídas, irritabilidad y ataxia. Una reducción o interrupción del tratamiento motivada por efectos adversos se produjo en el 5,0% con placebo, el 22,6% con 8 mg de PER y el 33,6% con 12 mg de PER<sup>16</sup>.

### Agrupación de resultados de los ensayos de fase III

Se han publicado los datos agrupados de los 3 ensayos de fase III<sup>19,20</sup>. Los resultados principales de eficacia de los 1.478 pacientes aleatorizados e incluidos en los 3 estudios se reflejan en las figuras 1 y 2. La reducción en el porcentaje de la mediana de frecuencia de todas las crisis de inicio focal fue el 23,3% para PER 4 mg, el 28,8% para 8 mg, el 27,2% para 12 mg y el 12,8% para placebo, y todas ellas alcanzaron significación estadística frente a placebo. Del mismo modo, las tasas de respondedores al 50% para todas las crisis fueron mayores de forma significativa para cada una de estas dosis en comparación con placebo: el 28,5% con PER a 4 mg, el 35,3% para PER a 8 mg, el 35,0% para PER a 12 mg y el 19,3% para placebo. El porcentaje de cambio de la mediana de crisis para las CFC + CSG y estas últimas ana-



**Fig. 1** Resultados agrupados de los 3 ensayos fase III con perampanel. Cambios en el porcentaje de la mediana de frecuencia de todas las crisis, de las crisis focales complejas (CFC) + crisis focales secundariamente generalizadas (CSG) y de las CSG solamente, entre el período basal prealeatorización y la fase de mantenimiento de los ensayos doble ciego con perampanel. \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001 frente a placebo.



**Fig. 2** Resultados agrupados de los 3 ensayos fase III con perampanel. Tasas de respondedores (respondedor = reducción de crisis  $\geq 50\%$  entre el período basal prealeatorización y la fase de mantenimiento de los ensayos doble ciego con perampanel) para todas las crisis, para las crisis focales complejas (CFC) + crisis focales secundariamente generalizadas (CSG) y para las CSG solamente. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  frente a placebo.

lizadas por separado, también fue significativamente diferente con PER a dosis comprendidas entre 4 y 12 mg frente a placebo.

Un aspecto llamativo en los datos de los 3 estudios fue el alto número de respondedores y la elevada tasa de reducción en la mediana de frecuencia de CSG<sup>19,20</sup>. También fue apreciable que los datos de eficacia de PER fueron algo inferiores en los pacientes que tomaban previamente FAE inductores enzimáticos, fundamentalmente CBZ, aunque incluso en estos pacientes la mejoría seguía siendo significativa sobre placebo. Esto traduce la reducción de concentración sérica de PER causada por la inducción enzimática y la necesidad de incrementar la dosis de PER al asociarlo a estos inductores enzimáticos; el reconocimiento de esta interacción farmacocinética es importante para optimizar el uso de PER<sup>21</sup>. Otro dato trascendente fue que los ensayos de fase III mostraron una eficacia meseta a la dosis de 8 mg, y se constató que a la dosis de 12 mg no se produce una mejoría en la reducción de todas las crisis o en la tasa de respondedores con respecto a la dosis de 8 mg<sup>19,20</sup>. Sin embargo, al analizar las características de los pacientes y especialmente los FAE a los que se asoció, al menos una parte de los pacientes que no se beneficiaron de PER a la dosis de 8 mg pueden mejorar cuando se les aumenta la dosis, especialmente en los que toman un inductor enzimático asociado<sup>20</sup>. Los datos obtenidos en los ensayos de seguimiento abiertos así lo han confirmado<sup>17,18</sup>.

Por grupos de edad, de los 143 pacientes adolescentes (12-18 años) incluidos en los ensayos de fase III, 98 fueron aleatorizados a PER a cualquier dosis y 45 a placebo, teniendo una excelente respuesta con PER a 8 y 12 mg, ya que la disminución en la mediana de frecuencia de crisis y la tasa de respondedores se elevaron casi al doble con estas dosis de PER respecto a placebo, siendo menor para la dosis de 4 mg de PER<sup>22</sup>. Igualmente, en un subanálisis de los 28 sujetos con una edad igual o superior a 65 años incluidos en los ensayos de fase III, se comprobó que los resultados de eficacia eran similares a los del resto de la población, si bien algunos efectos adversos como mareo, caídas y fatiga

fueron algo mayores en los pacientes de 65 años o más, sobre todo en las fases iniciales del tratamiento, lo que suscita que la titulación se efectúe de forma más lenta en estas edades, especialmente cuando se utilicen dosis altas<sup>23</sup>.

## Perampanel: buena tolerabilidad

Los efectos adversos más frecuentes en los ensayos doble ciego en epilepsia fueron mareo y somnolencia y tuvieron una estrecha relación con la dosis<sup>24</sup>. Esto se ha corroborado en un metaanálisis de los datos de ensayos de fases II y III en epilepsia, en el que se obtuvo que, al comparar con placebo, PER a dosis de 8 y 12 mg se asoció con una mayor incidencia de mareo (significativo en ambas dosis: 8 mg, riesgo relativo [RR]: 3,44, intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,48-4,77; 12 mg, RR: 4,94; IC del 95%, 3,27-7,48) y somnolencia (significativo solo a 8 mg; 8 mg, RR: 2,17, IC del 95%, 1,19-3,93; 12 mg, RR: 3,11, IC del 95%, 0,81-11,97)<sup>25</sup>. Otras reacciones adversas que aparecieron en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con PER en los ensayos de fase III se reflejan en la tabla 1. El dolor de cabeza fue el tercer efecto adverso más frecuente, si bien la tasa de incidencia fue similar a la observada con placebo (PER entre 2-12 mg, 8,9 a 13,3%; placebo, 11,3%)<sup>19,24</sup>. En otro metaanálisis de los 2.627 pacientes incluidos en todos los ensayos clínicos de investigación para distintas patologías que tomaron PER a cualquier dosis, los efectos adversos que estuvieron relacionados de forma significativa con PER frente a placebo fueron mareo, ataxia, somnolencia, irritabilidad y aumento de peso<sup>26</sup>.

No se registraron muertes relacionadas con el tratamiento o efectos adversos clínicamente relevantes en cuanto a signos vitales, valores analíticos o anomalías del electrocardiograma en los ensayos de fases II y III<sup>13-16</sup>. Se observaron efectos adversos hepatobiliares en el 0,4% con PER y el 0% con placebo, e incluyeron 3 pacientes con colestasis y 1 paciente con disfunción hepática, aunque ninguno fue grave ni conllevó la retirada de PER<sup>27</sup>. En los ensayos de fase III, los efectos adversos que requirieron retirada de PER (a dosis comprendidas entre 2 y 12 mg) se registraron en el 9,5% de los pacientes y con placebo en el 4,8%<sup>14-16,19,24</sup>. Los más habituales que dieron lugar a retirada fueron mareo y somnolencia, y desaparecieron con la reducción de dosis o con la interrupción del tratamiento. La tasa de exantemas fue muy baja: el 1,1% con 2 mg de PER, el 2,3% con 4 mg, el 2,8% con 8 mg y el 2,0% con 12 mg, frente al 1,6% con placebo<sup>19,24-26</sup>.

Los efectos adversos psiquiátricos pueden ser de especial interés debido al mecanismo de acción de PER. La incidencia de ideación suicida, alteraciones de comportamiento, incluyendo irritabilidad, agresión, hostilidad, ira e ideación homicida, se ha descrito en pacientes en tratamiento con PER durante los estudios de fase III y de extensión<sup>14-20</sup>. Es de notar que los acontecimientos adversos psiquiátricos graves aparecieron en el 1,2% de los pacientes tratados con cualquier dosis de PER en fase III, frente al 0,9% de los pacientes tratados con placebo<sup>19</sup>. En un análisis detallado de los efectos adversos de irritabilidad, hostilidad y agresión, se constató que aparecieron más frecuentemente con las dosis de 8 y 12 mg de PER, y especialmente en los pacientes adolescentes, en los que surgió en el 8,2% de los tratados con PER



**Tabla 1** Incidencia agrupada de efectos adversos en los ensayos de fase III, que aparecieron en al menos el 5% de los pacientes en alguno de los grupos de tratamiento de placebo o perampanel (PER) a distintas dosis

Efecto adverso	Placebo (n = 442)	PER			
		2 mg (n = 180)	4 mg (n = 172)	8 mg (n = 431)	12 mg (n = 255)
Sujetos con algún efecto adverso, %	66,5	61,7	64,5	81,2	89,0
Mareos, %	9,0	10,0	16,3	31,8	42,7
Somnolencia, %	7,2	12,2	9,3	15,5	17,6
Cefalea, %	11,3	8,9	11,0	11,4	13,3
Fatiga, %	4,8	4,4	7,6	8,4	12,2
Irritabilidad, %	2,9	3,9	4,1	6,7	11,8
Caída, %	3,4	1,1	1,7	5,1	10,2
Náuseas, %	4,5	2,2	2,9	5,8	7,8
Nasofaringitis, %	4,1	3,9	5,2	5,3	4,3
Infección vía respiratoria superior, %	2,7	6,1	3,5	3,2	3,9
Ataxia, %	0,0	0,0	0,6	3,2	8,2
Trastorno del equilibrio, %	0,5	0,0	0,0	5,1	3,1

frente al 0% de los tratados con placebo en los ensayos de fase III, cifra que se incrementó al 18,2% en adolescentes en el estudio de extensión abierto<sup>22</sup>. Si bien muchos de los casos reflejados de irritabilidad fueron de intensidad leve o moderada y desaparecieron espontáneamente o con disminución de la dosis<sup>19,24-26</sup>, es conveniente informar a los pacientes y familiares de este potencial efecto adverso, especialmente durante la fase de titulación y a dosis alta.

Con respecto a la afectación cognitiva, en un estudio enmascarado, realizado con 133 pacientes adolescentes (12-18 años), 79 fueron aleatorizados a recibir PER hasta 12 mg y 44 lo fueron a placebo, asociados a otros fármacos anti-epilépticos (1 a 3). El estado cognitivo se evaluó antes del inicio del tratamiento y tras un período de mantenimiento de 13 semanas, y al analizar los cambios pudo comprobarse que no hubo diferencia en el estado cognitivo global ni en atención ni en memoria de trabajo; se produjo una mejora en memoria episódica con PER y empeoramiento en el mantenimiento de atención y velocidad de procesamiento de memoria frente a placebo<sup>28</sup>.

## Perampanel: eficacia mantenida

Durante la transición de los ensayos de fase III al estudio abierto 307, PER se aumentó en 2 mg cada 2 semanas, es decir, de forma más lenta que en los ensayos de fase III, y los efectos adversos dependientes de la dosis sobre el sistema nervioso central aparecieron con mucha menor frecuencia. Durante la conversión a la extensión abierta, el 91% de los pacientes que continuaron en el estudio llegaron a dosis de 10 o 12 mg. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento, que motivaron su interrupción, aparecieron en el 11,7%. Al comparar la reducción de la mediana de la frecuencia de crisis en los pacientes tratados con PER durante la fase de mantenimiento del estudio doble ciego y en los pacientes que habían estado en el grupo placebo en el estudio doble ciego, y que a partir de entonces fueron tratados con PER durante la fase de estudio de extensión abierta, fue casi idéntica: transcurrido 1 año de tratamiento de

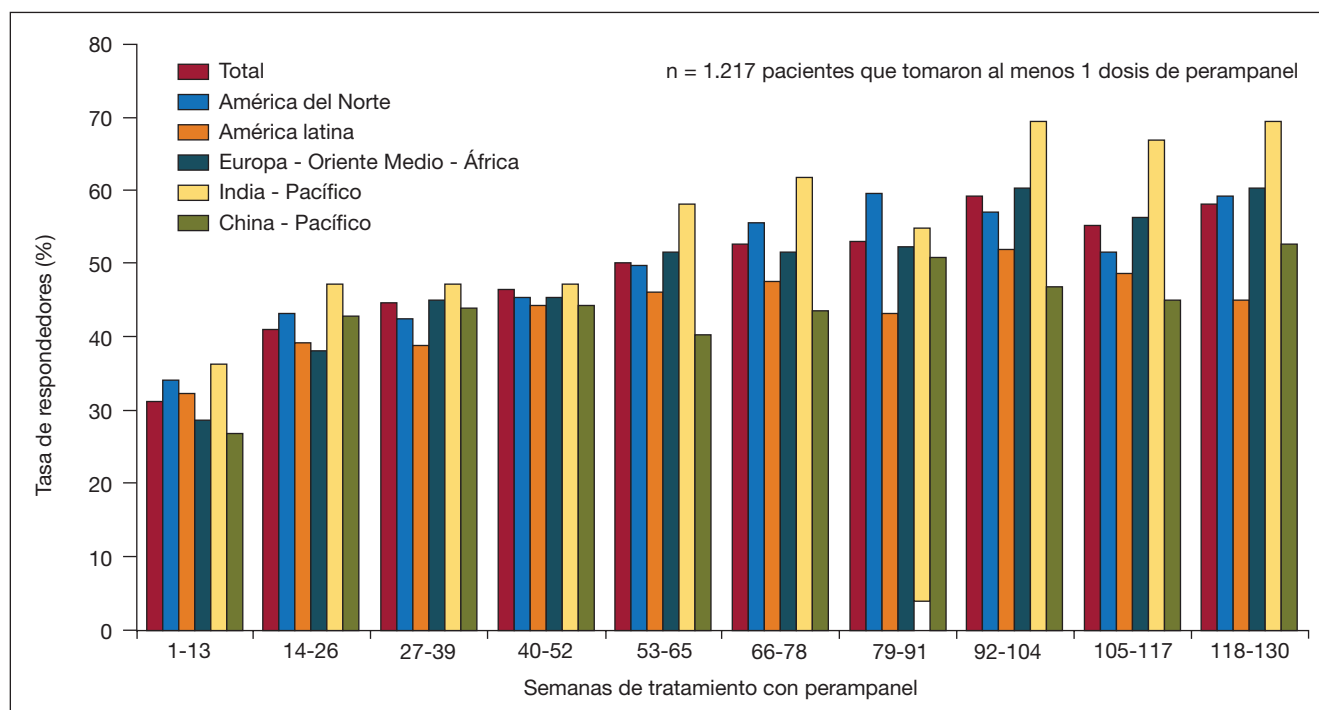
extensión abierta, la reducción porcentual de crisis fue del 48,8% en el primer grupo y del 49,2% en el segundo<sup>17</sup>.

Tras un período de observación de 3,3 años de 1.217 pacientes que habían sido incluidos en este estudio, la mediana de duración del tratamiento fue de 1,5 años (rango de 1 semana a 3,3 años)<sup>18</sup>. La tasa de permanencia en el estudio fue del 58,5%, permaneciendo estable la tasa de respondedores al 50% y la reducción de la mediana de la frecuencia de crisis: el 46% cada uno después de 9 meses (980 pacientes), y el 58 y el 60%, respectivamente, después de 2 años (337 pacientes). En la figura 3 se refleja la tasa de respondedores totales y por regiones mundiales observada a lo largo de todo el estudio por períodos de 13 semanas<sup>18</sup>. La reducción de las CSG fue del 77% después de 9 meses y del 90% después de 2 años. Un 5,3% de los 694 pacientes que habían sido seguidos durante más de 1 año permaneció libre de crisis durante el año entero. Los efectos adversos reportados con una frecuencia > 10% eran mareo, somnolencia, dolor de cabeza, fatiga, irritabilidad y aumento de peso. Solo los mareos y la irritabilidad condujeron a la interrupción del PER en más del 1% de los pacientes. No se produjeron cambios relevantes de los signos vitales, anomalías electrocardiográficas o alteraciones analíticas durante el ensayo de extensión<sup>18</sup>.

## Conclusiones

PER es una nueva opción de tratamiento antiepiléptico, con un mecanismo de acción novedoso que no poseían los FAE existentes previamente de una forma bien establecida. Por dicho motivo, este nuevo FAE nos ofrece perspectivas terapéuticas para el control de las crisis por una vía puramente antiglutamatérgica con potencialidad de asociación a cualquier otro FAE. El perfil farmacocinético es bueno y oferta la dosificación única diaria, facilitando la adherencia terapéutica.

La dosis eficaz más apropiada es la de 8 mg, si bien en un grupo de pacientes pueden ser necesarias dosis mayores para lograr el mejor efecto terapéutico posible, especialmente cuando se asocia a FAE inductores enzimáticos que



**Fig. 3** Tasa de respondedores totales y por regiones mundiales, por períodos de exposición de 13 semanas durante el ensayo de extensión abierto 307, de tratamiento con perampanel a largo plazo (respondedor = reducción de crisis  $\geq 50\%$  entre el período basal prealeatorización de los ensayos enmascarados [304, 305, 306] y el período analizado de la fase de extensión abierta [307]).

aceleran su metabolismo. No obstante, en algunos pacientes se puede apreciar ya a dosis más baja una gran eficacia, con una menor potencialidad de efectos adversos.

Los mareos y la somnolencia fueron los principales efectos adversos en los ensayos de fases II y III, y fueron dependientes de la dosis. Las reacciones adversas psiquiátricas se han considerado como un peligro potencial por su efecto antilutamatérgico, si bien en los ensayos clínicos su incidencia fue baja y aparecieron fundamentalmente con 8 y 12 mg, tendiendo a controlarse con la reducción de dosis.

En cuanto al espectro de acción antiepileptico, recientemente la European Medicines Agency ha aprobado el uso de PER como tratamiento en terapia asociada de las crisis generalizadas tonicoclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con epilepsia generalizada primaria, basándose en el ensayo 332 realizado a tal efecto, en el que se ha demostrado la eficacia de PER frente a placebo en dicha patología, con efectos adversos tolerables<sup>29</sup>.

## Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido honorarios profesionales por su participación como investigador principal en los ensayos clínicos 306 y 307.

## Bibliografía

- French JA, Gazzola DM. Antiepileptic drug treatment: new drugs and new strategies. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19:643-55.
- Brodie MJ. Road to refractory epilepsy: the Glasgow story. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 2:5-8.
- Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr*. 2011;11:56-63.
- Sánchez-Álvarez JC, Ramos-Lizana J, Machado-Casas IS, Serrano-Castro PJ, Martínez-Antón JL, Ruiz-Giménez J; Comité Editorial de la Guía de Epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia. 2015. Combined treatment with antiepileptic drugs. *Andalusian Epilepsy Guide*. 2015. *Rev Neurol*. 2015;60:365-79.
- Wu T, Nagaya Y, Hanada T. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of perampanel and other antiepileptic drugs in a rat amygdala kindling model. *Seizure*. 2014;23:732-9.
- Russmann V, Salvamoser JD, Rettenbeck ML, Komori T, Potschka H. Synergism of perampanel and zonisamide in the rat amygdala kindling model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57:638-47. doi: 10.1111/epi.13328. [Epub ahead of print].
- Kwan P, Brodie MJ, Laurenza A, FitzGibbon H, Gidal BE. Analysis of pooled phase III trials of adjunctive perampanel for epilepsy: Impact of mechanism of action and pharmacokinetics on clinical outcomes. *Epilepsy Res*. 2015;117:117-24.
- Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*. 2011;20:359-68.
- Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, Takenaka O, Kohmura N, Ogasawara A, et al. Perampanel: a novel, orally active, non-competitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:1331-40.
- Rogawski MA, Hanada T. Preclinical pharmacology of perampanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2013;127 Suppl 197:19-24.
- Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: A novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia*. 2015;56:12-27.

12. Gidal BE, Ferry J, Majid O, Hussein Z. Concentration-effect relationships with perampanel in patients with pharmacoresistant partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2013;54:1490-7.
13. Krauss GL, Bar M, Biton V, Klapper JA, Rektor I, Vaiciene-Magistris N, et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. *Acta Neurol Scand*. 2012;125:8-15.
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;78:1408-15.
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;54:117-25.
16. 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;79:589-96.
17. 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;54:126-34.
18. Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, Kwan P, Shih JJ, Clément JF, 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;55:1058-68.
19. 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;54:1481-9.
20. Kramer LD, Satlin A, Krauss GL, French J, Perucca E, Ben-Menachem E, et al. Perampanel for adjunctive treatment of partial-onset seizures: a pooled dose-response analysis of phase III studies. *Epilepsia*. 2014;55:423-31.
21. Gidal BE, Laurenza A, Hussein Z, Yang H, Fain R, Edelstein J, et al. Perampanel efficacy and tolerability with enzyme-inducing AEDs in patients with epilepsy. *Neurology*. 2015;84:1972-80.
22. Rosenfeld W, Conry J, Lagae L, Rozenzals 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;19:435-45.
23. Leppik IE, Wechsler RT, Williams B, Yang H, Zhou S, Laurenza A. Efficacy and safety of perampanel in the subgroup of elderly patients included in the phase III epilepsy clinical trials. *Epilepsy Res*. 2015;110:216-20.
24. Serratosa JM, Villanueva V, Kerling F, Kasper BS. Safety and tolerability of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2013;127 Suppl 197:30-5.
25. Hsu WW, Sing CW, He Y, Worsley AJ, Wong IC, Chan EW. Systematic review and metaanalysis of the efficacy and safety of perampanel in the treatment of partial-onset epilepsy. *CNS Drugs*. 2013;27:817-27.
26. Zaccara G, Giovannelli F, Cincotta M, Verrotti A, Grillo E. The adverse event profile of perampanel: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Neurol*. 2013;20:1204-11.
27. Laurenza A, Yang H, Williams B, Zhou S, Ferry J. Absence of Liver Toxicity in Perampanel-Treated Subjects: Pooled results from partial seizure phase III perampanel clinical studies. *Epilepsy Res*. 2015;113:76-85.
28. Meador KJ, Yang H, Piña-Garza JE, Laurenza A, Kumar D, Wesnes KA. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. *Epilepsia*. 2016;57:243-51.
29. 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;85:950-7.