



Congresso Regionale  
**SIN SICILIA**

Segretario:  
*Placido Bramanti*

LE CURE PALLIATIVE  
**IN NEUROLOGIA**

**Innovazione  
terapeutica nelle  
epilessie**

**Vito Sofia**  
**Clinica Neurologica - Catania**

**CATANIA - 15 FEBBRAIO 2019**

Aula Magna Policlinico Vittorio Emanuele

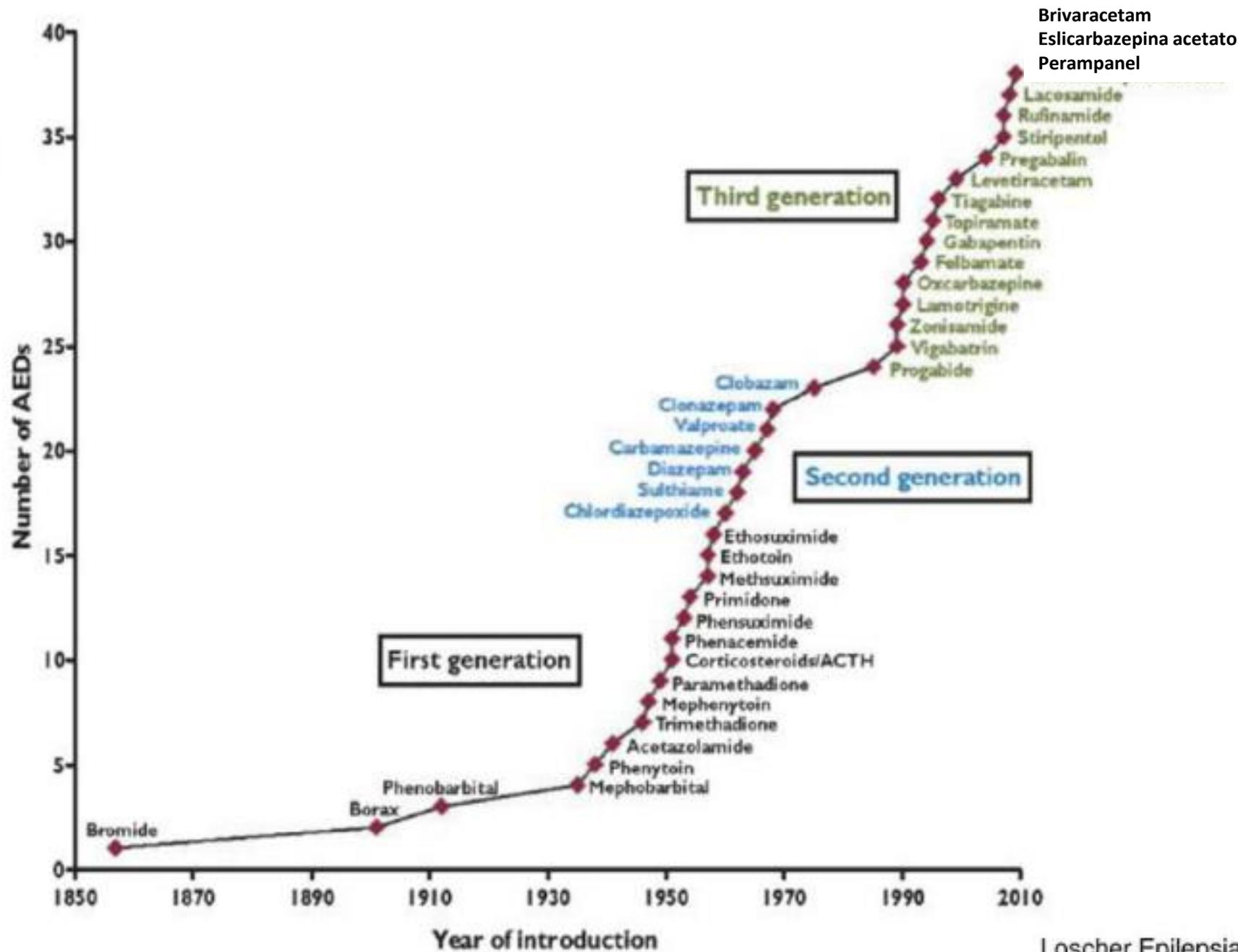
Via S. Sofia, 78

# Innovazione terapeutica nelle epilessie

✓ Nuovi AED

✓ Neuromodulazione

✓ Terapia chirurgica



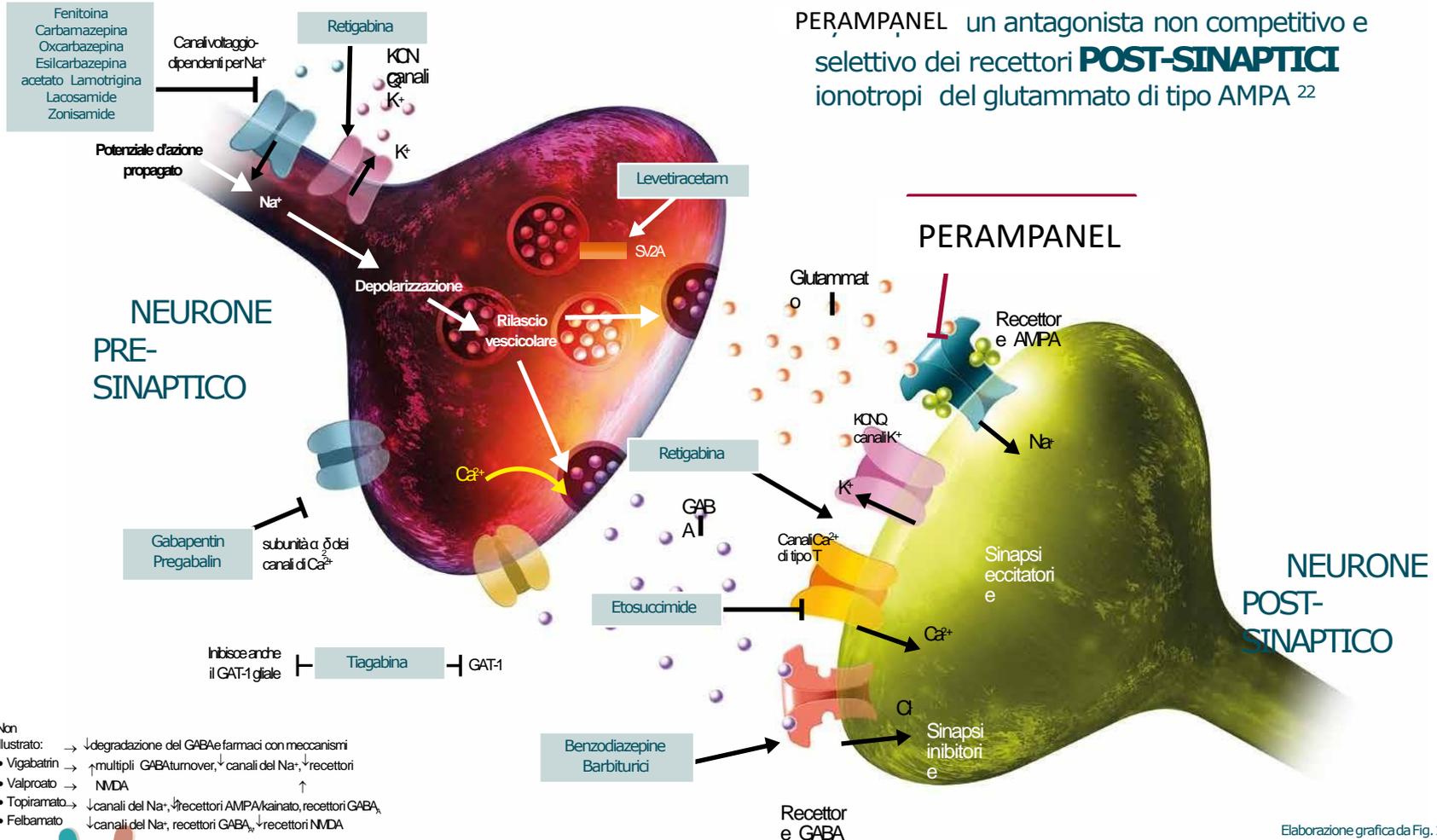
# PERAMPANEL

- Perampanel è un **antagonista *non-competitivo e selettivo*** del **recettore AMPA** che ha mostrato attività anticonvulsivante ad ampio spettro in modelli preclinici (Hanada et al., 2011).
- Dopo il controllo randomizzato di fase III, multipli studi clinici (RCT) hanno mostrato un favorevole profilo di efficacia e sicurezza **rispetto al placebo somministrando perampanel una volta al giorno (4-12 mg)**
- approvato in **Europa e negli Stati Uniti** come **terapia aggiuntiva**

# PERAMPANEL

perampanel

EFFICACIA INDIPENDENTE dal MoA dei FAE concomitanti<sup>4</sup>



PERAMPANEL un antagonista non competitivo e selettivo dei recettori **POST-SINAPTICI** ionotropi del glutammato di tipo AMPA<sup>22</sup>

- Non illustrato:
- degradazione del GABA e farmaci con meccanismi
  - Vigabatrin → ↑ multipli GABA turnover, ↓ canali del Na<sup>+</sup>, ↓ recettori
  - Valproato → NMDA
  - Topiramato → ↓ canali del Na<sup>+</sup>, ↓ recettori AMPA/kainato, recettori GABA<sub>A</sub>
  - Felbamato → ↓ canali del Na<sup>+</sup>, recettori GABA<sub>A</sub>, ↓ recettori NMDA

Meccanismo d'azione unico<sup>4</sup>

Si può supporre che il differente meccanismo d'azione sia **COMPLEMENTARE** a quello degli altri FAE attualmente disponibili

# Perampanel

## Indicazioni Terapeutiche

- Perampanel è indicato per il trattamento aggiuntivo di
- ***crisi epilettiche parziali***, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età.
- ***crisi tonico-cloniche generalizzate primarie***, in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età affetti da epilessia generalizzata idiopatica.

## Real-life studies :V. Villanueva et al. / Epilepsy Research (2016)

- Risultati: 464 pazienti sono stati inclusi nello studio con un tasso di **ritenzione del 60,6%** a 1 anno.
- La percentuale media di riduzione delle crisi è stata del **33,3%** (75% per le crisi generalizzate secondarie) dopo 1 anno, con il **7,2%** dei pazienti che raggiungono la condizione di **“seizure freedom”**.
  - **Migliore risposta clinica :**
    - ✓ **pazienti con farmaci antiepilettici non induttori**
    - ✓ **pazienti di età ≥65 anni**
    - ✓ **epilessia a eziologia vascolare**
    - ✓ **pazienti che avevano ricevuto meno AED precedenti**

## Real-life studies :V. Villanueva et al. / Epilepsy Research (2016)

- Un totale del 62,9% dei pazienti ha manifestato eventi avversi a 12 mesi; **più frequenti: vertigini, sonnolenza e irritabilità**
- Pazienti con precedenti comorbidità psichiatriche (**iperattività e disturbo della personalità**) erano più propensi a sperimentare **eventi psichiatrici** con perampanel-
- **tempi di titolazione lenti si sono associati a minori eventi avversi**

## Perampanel in routine clinical use across Europe: Pooled, multicenter, observational data.

(Trinka et al . Epilepsia 2018)

- pazienti trattati con perampanel di **45 centri europei**
- 2396 persone: il **95% con crisi focali**;
- Il tasso di **ritenzione a un anno era del 48%** e il tasso di seizure-free (durata  $\geq 6$  mesi) era **9.2 % (74/803)**;
- la dose mediana era di **8 mg**.
- Durante il primo anno, i TEAE sono stati segnalati nel **68% dei partecipanti** .
- l'età più elevata all'inizio del trattamento con perampanel era associata a una maggiore frequenza di “freedom”
- un numero più elevato di AED precedenti si è correlato ad una minore libertà da crisi.

# Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study

(Villanueva et al.  
*Epilepsia* 2018)

- Metodi: Studio multicentrico, osservazionale, retrospettivo della durata di 1 anno (**21 centri di epilessia in Spagna**).

## OUTCOMES DI EFFICACIA

-A 12 mesi seizure-freedom rate **59% per tutte le crisi (88/149)**; **63%** per le *GTCS* (72/115), **65%** per le *crisi miocloniche* (31/48), e **51%** per le *assenze* (24/47).

-La frequenza delle crisi era ridotta signif. a 12 mesi vs baseline sia per le *GTCS* (**78%**), che per le *crisi miocloniche* (**65%**) e le *assenze* (**48%**).

- Maggiore retention rate e seizure freedom in early add-on (dopo  $\leq 2$  "prior" AEDs) vs late add-on ( $\geq 3$  "prior" AEDs)

**4 mg dose più comune**

# Side effects (add-on)<sup>1</sup>

Treatment emergent Side effects %	N	Placebo	Perampanel	
		(n=121)	8 mg (n=133)	12 mg (n=134)
Side effects leading to study or study drug withdrawal	43	6.6	6.8	19.4
Most common (≥10%)				
Dizziness	113	9.9	37.6	38.1
<b>Sleepiness</b>	63	13.2	18.0	17.2
<b>Irritability</b>	35	5.0	7.5	14.2
Headache	54	13.2	15.0	13.4
Fall	38	6.6	9.8	12.7
Unsteadiness	24	0	6.0	11.9

PER, 12 mg, treatment emergent adverse events

- Several cases of “severe aggression”/homicidal ideation  
(**Black box warning**)

# Perampanel nel paziente epilettico: indicazioni pratiche e vantaggi del suo utilizzo nella pratica clinica ambulatoriale

## vantaggi

- ✓ Ampio spettro di azione
- ✓ Efficacia sul mioclono corticale
- ✓ Monosomministrazione
- ✓ Mancata interferenza sullo stato cognitivo

## svantaggi

- ✓ Evento avverso potenzialmente pericoloso (aumento irritabilità)
- ✓ Titolazione lenta
- ✓ Basso seizure-free rate (simile ad altri new-AED in add-on nelle crisi focali)

# Eslicarbazepina acetato

- Eslicarbazepina acetato è un farmaco antiepilettico (AED) approvato nel 2009 dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e nel 2013 dagli Stati Uniti FDA come terapia aggiuntiva negli adulti con **epilessia farmaco-resistente a esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria**.
- È un AED di terza generazione, membro della famiglia delle **dibenzepine**
- Tutti gli studi effettuati hanno dimostrato costantemente che eslicarbazepina acetato (**da 800 a 1200 mg / die**) è efficace e ben tollerato come terapia aggiuntiva per gli **adulti con crisi focali**.

# Eslicarbazepina acetato

- **ESL modifica la cinetica della inattivazione lenta dei canali del sodio voltaggio dipendente** [Hebeisen et al. 2015].

In confronto con oxcarbazepina, esli-carbazepina acetato presenta un **aumento proporzionale di metaboliti attivi** che consentono un **aumento di 5 volte della concentrazione di S-licarbazepina** [Almeida et al. 2005].

Inoltre, la somministrazione di eslicarbazepina porta a una concentrazione **più stabile di S-licarbazepina in CSF**, che può essere correlata con un profilo di **tollerabilità migliore** [Nunes et al. 2013].

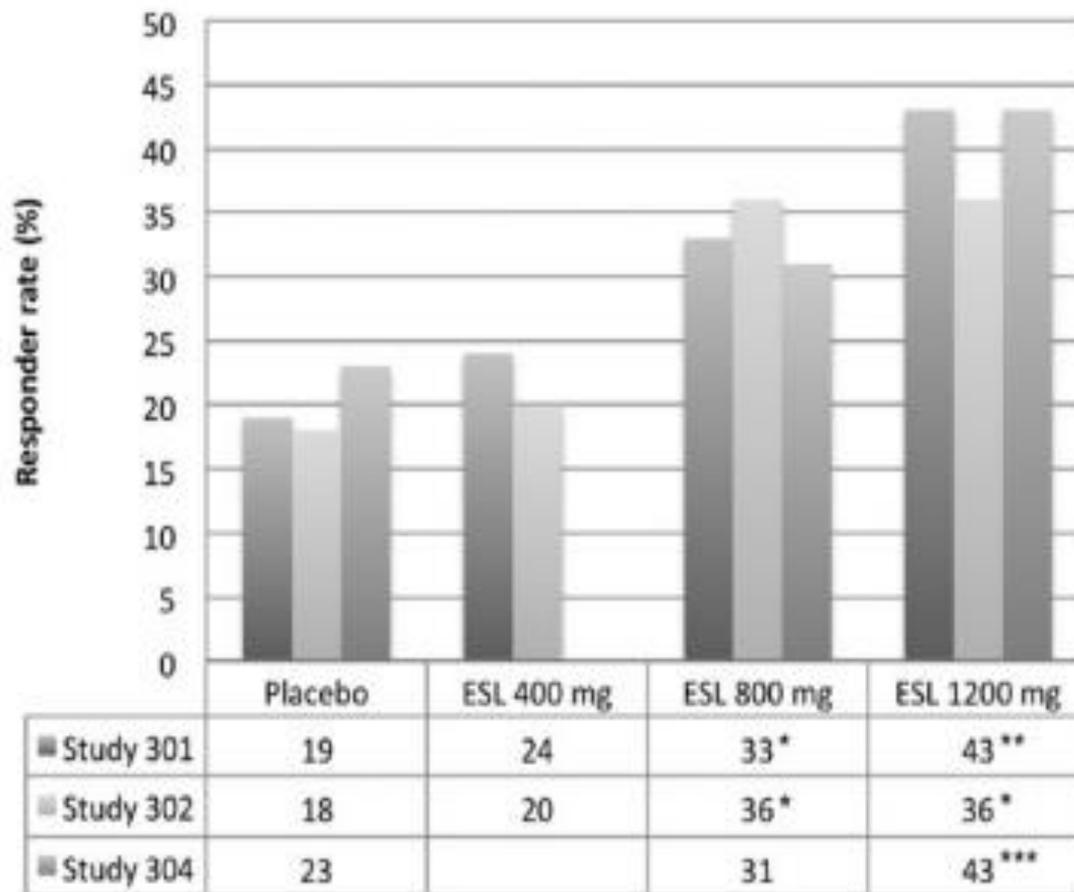
ESL semplifica il regime terapeutico per la monosomministrazione determina un **aumento della aderenza terapeutica** [Faight, 2012].

# Eslicarbazepina acetato

## Effetti avversi

- **l'iponatriemia** sembra essere meno rilevante rispetto a oxcarbazepine.
- **L'ESL non è metabolizzata in carbamazepina-10,11-eossido** (il metabolita attivo principalmente responsabile degli effetti negativi)
- **non è suscettibile all'induzione enzimatica o autoinduzione** osservata con carbamazepina [Hainzl et al. 2001];

# Eslicarbazepina acetato



**Figure 2.** Proportion of responders ( $\geq 50\%$  reduction in seizure) with eslicarbazepine acetate (ESL) 400, 800 and 1200 mg in the three pivotal phase III studies [Elger *et al.* 2009; Gil-Nagel *et al.* 2009; Ben-Menachem *et al.* 2010]. \* $p < 0.05$  versus placebo; \*\* $p < 0.01$  versus placebo; \*\*\* $p < 0.001$  versus placebo.

# Eslicarbazepina acetato

- L'ESL ha dimostrato di essere **efficace e ben tollerata** come terapia aggiuntiva per gli adulti con **crisi a esordio focale**.
- Complessivamente, gli studi pilota hanno rivelato responder rate che vanno dal **34% a 43%** e percentuali di **seizure-free dal 4% all'8%** [Elger et al. 2009; Gil-Nagel et al. 2009; Ben Menachem et al. 2010].
- Gli studi di post-autorizzazione hanno mostrato percentuali di seizure-free compresi tra **12,5 e 25,3** e di **responder rate (52,5 a 52,7)** e anche superiore quando si usa eslicarbazepina acetato come primo add-on [Serrano-Castro et al. 2013; Holtkamp et al. 2014; Massot et al. 2014; Villanueva et al. 2014].

# Brivaracetam

## **Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action**

**\*Jean-Marie Nicolas, \*Jonas Hannestad, †Daniel Holden, \*Sophie Kervyn, †Nabeel Nabulsi, \*<sup>1</sup>Dominique Tytgat, †Yiyun Huang, \*Hugues Chanteux, \*Ludovicus Staelens, \*Alain Matagne, \*François-Xavier Mathy, \*Joël Mercier, \*Armel Stockis, †Richard E. Carson, and \*Henrik Klitgaard**

*Epilepsia*, 57(2):201–209, 2016  
doi: 10.1111/epi.13267

# Brivaracetam

- **Brivaracetam (BRV)** è un nuovo ligando della vescicola SV2A razionalmente progettato con alta selettività e affinità di legame **circa 20 volte superiore di LEV.**
- BRV fornisce una soppressione immediata, potente e completa nei modelli animali di crisi parziali, generalizzate farmacoresistenti, a dosi che sono **prive di effetti psicomimetici** e non mostrano alcun impatto sulla funzione motoria o cognitiva.
- BRV è attualmente sotto controllo normativo come **terapia aggiuntiva per gli adulti con POS** e viene testata in un numero di studi di follow-up a lungo termine in pazienti con epilessia refrattaria, per lo più con POS, con o senza generalizzazione secondaria.

# Brivaracetam

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

Epilepsia® 2018

## Use of brivaracetam in genetic generalized epilepsies and for acute, intravenous treatment of absence status epilepticus

Adam Strzelczyk<sup>1,2</sup>  | Lara Kay<sup>1</sup> | Sebastian Bauer<sup>1</sup> | Ilka Immisch<sup>2</sup> |  
Karl Martin Klein<sup>1,2</sup> | Susanne Knake<sup>2</sup> | Alexander Kowski<sup>3</sup> | Rhina Kunz<sup>4</sup> |  
Gerhard Kurlemann<sup>5</sup> | Lisa Langenbruch<sup>6</sup> | Gabriel Möddel<sup>6</sup> | Karen Müller-Schlüter<sup>7</sup> |  
Philipp S. Reif<sup>1</sup> | Susanne Schubert-Bast<sup>1,8</sup> | Bernhard J. Steinhoff<sup>9</sup> | Isabel Steinig<sup>1</sup> |  
Laurent M. Willems<sup>1</sup> | Felix von Podewils<sup>4</sup> | Felix Rosenow<sup>1,2</sup>

## Use of brivaracetam in genetic generalized epilepsies and for acute, intravenous treatment of absence status epilepticus

Un totale di **61 pazienti** (età media = 29,8) sono stati trattati con BRV.

Il tasso di ritenzione è stato **dell'82% a 3 mesi e del 69% a 6 mesi**. Efficacia a 3 mesi era **del 36%** (responder rate del 50%), con il **25%** libero da crisi per 3 mesi.

I pazienti con **epilessia mioclonica giovanile** hanno mostrato un responder rate 60%, con il 40% di seizure-free.

Eventi avversi emergenti dal trattamento sono stati osservati nel **26%** dei pazienti, con la più comune **sonnolenza, atassia e eventi avversi psicocomportamentali**.

**Use of brivaracetam in genetic generalized epilepsies and for acute, intravenous treatment of absence status epilepticus**

**L'uso di BRV in GGE è ben tollerato e il tasso di risposta del 50% è simile a quello osservato negli studi normativi per le epilessie focali.**

**Un passaggio immediato da levetiracetam (LEV) a BRV con un rapporto di 15: 1 è fattibile.**

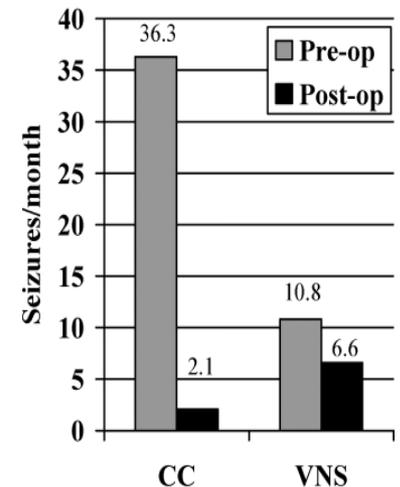
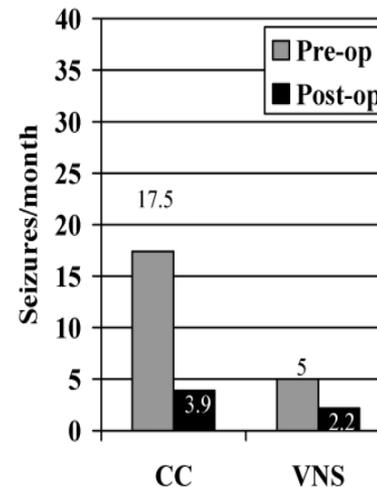
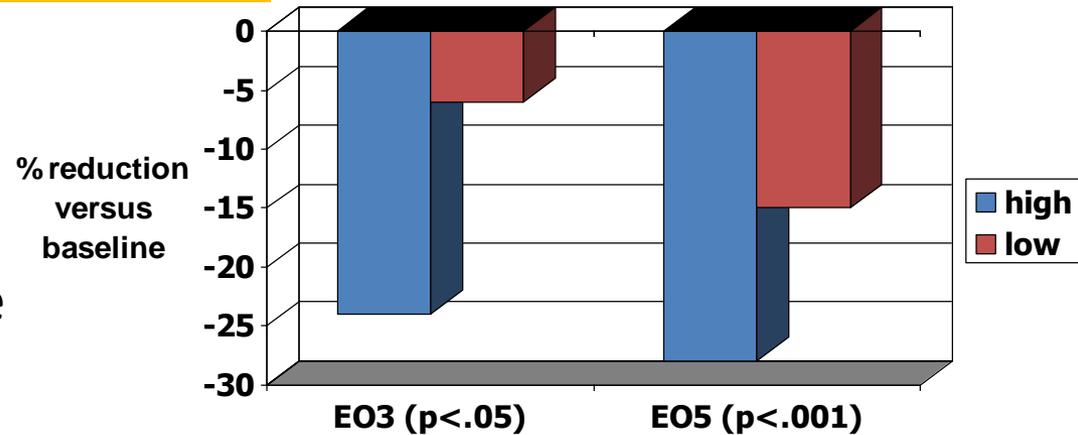
**L'insorgenza di eventi avversi psicocomportamentali sembra meno importante rispetto a quella del LEV e un passaggio alla BRV può essere preso in considerazione in pazienti con eventi avversi indotti da LEV.**

# Brain Stimulation for Epilepsy

- Vagal Nerve Stimulation
- Transcranial Magnetic stimulation
- Intracranial stimulation
  - Surface electrodes ('responsive')
  - Deep Brain Stimulation
    - Hippocampus
    - Thalamus
    - Cerebellum

# Vagal Nerve Stimulation

- Requires surgery, but extracranial
- Effects broadly comparable to new AED trials
- **30-40%  $\geq$  50% seizure frequency reduction**
- In open label extension effect sustained  $\geq$  12 months
- **Very rare patients seizure-free**
- **Only consider when no chance for resective surgery**



Refractory Generalized Epilepsy

Nei et al Epilepsia 2006

Received: August 12, 2015    Revised: September 25, 2015    Accepted: October 11, 2015

(onlinelibrary.wiley.com) DOI: 10.1111/ner.12376

# **Automatic Vagus Nerve Stimulation Triggered by Ictal Tachycardia: Clinical Outcomes and Device Performance—The U.S. E-37 Trial**

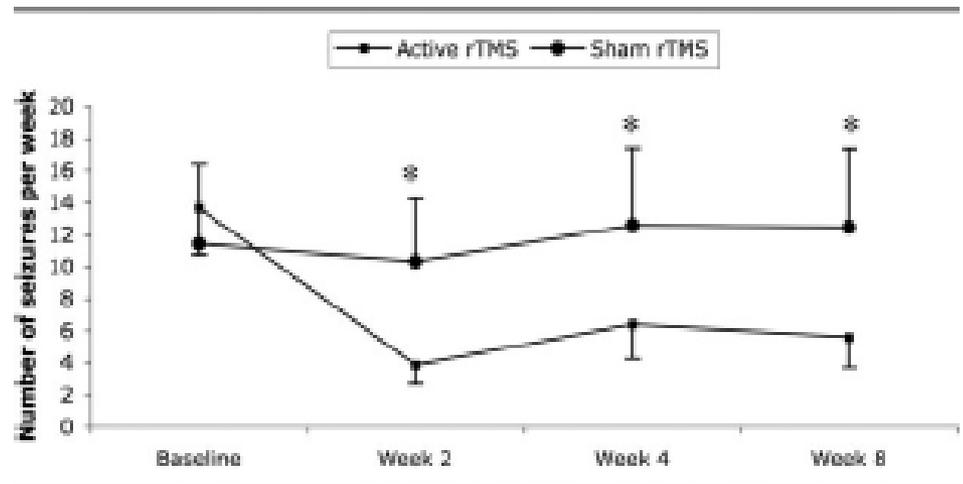
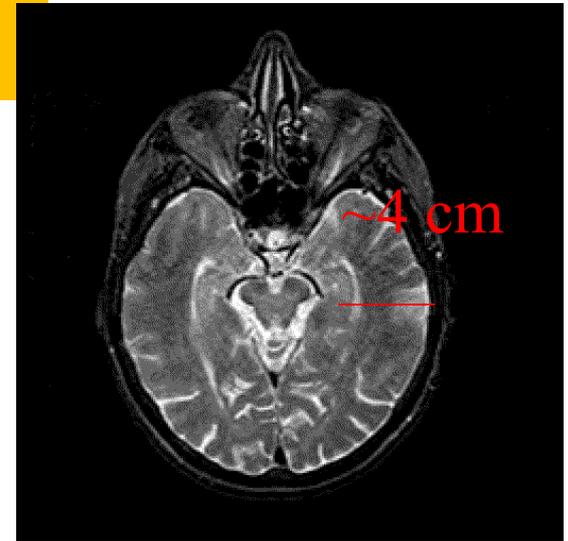
**Robert S. Fisher, MD, PhD\***; **Pegah Afra, MD<sup>†</sup>**; **Micheal Macken, MD, MRCP<sup>‡</sup>**;  
**Daniela N. Minecan, MD<sup>§</sup>**; **Anto Bagić, MD, PhD<sup>¶</sup>**; **Selim R. Benbadis, MD\*\***;  
**Sandra L. Helmers, MD, MPH<sup>††</sup>**; **Saurabh R. Sinha, MD, PhD<sup>‡‡</sup>**;  
**Jeremy Slater, MD<sup>§§</sup>**; **David Treiman, MD<sup>¶¶</sup>**; **Jason Begnaud, BS\*\*\***;  
**Pradheep Raman, MS\*\*\***; **Bitra Najimipour, MS, CPM, CCRP\*\*\***

- Venti soggetti impiantati (età 21-69) hanno presentato **89 crisi**
- **28/38 (73,7%) di crisi parziali complesse** e secondariamente generalizzate hanno mostrato un aumento del **20% della frequenza cardiaca.**
- **31/89 (34,8%)** delle crisi sono state trattate con stimolazione automatica al rilevamento;
- **19/31 (61,3%) delle convulsioni si sono concluse durante la stimolazione** con un tempo mediano dall'esordio della stimolazione alla fine delle crisi di 35 secondi.
- A 12 mesi, la qualità della vita e il punteggio di gravità delle crisi sono migliorati responder rate del **50%.**

# TMS in Epilepsy

- **TLE:**
  - Case reports and open trials:
    - **30-70% seizure decreases reported**
  - Blinded controlled trial
    - **16% reduction > placebo ( $0.05 < p < 0.10$ )**
    - **Effect lasted 2-4 weeks**

- **Cortical Dysplasia**
  - significantly decreased the seizures in active compared with sham rTMS group



# Thalamic Stimulation

- **Centromedian**
  - Uncontrolled studies reported improvement
  - Small controlled study: no effect
- **Anterior**
  - Recent controlled study showed seizure ↓
    - 14.5% in the control group
    - **40.4%** in the stimulated group
- **Subthalamic**
  - Improvement in uncontrolled studies

# Innovazione terapeutica nelle epilessie

Tre nuovi AED che devono essere presi in considerazione per:

- ✓ Nuovo meccanismo di azione (PER)
  - ✓ Efficacia ad ampio spettro (PER-BRV)
  - ✓ Minori (ESL-BRV) o prevedibili (PER) eventi avversi
  - ✓ Monosomministrazione (ESL-PER)
  - ✓ Veloce titolazione (BRV)
- 
- ✓ Nuova e promettente metodologia di SVN (Autostim)