

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – Perampanel

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM	PVP
5468160	Fycompa	7 unidades, Comprimido revestido por película, 2 mg	Eisai Europe, Limited	€ 23,00
5468202		28 unidades, Comprimido revestido por película, 4 mg		€ 101,04
5468210		28 unidades, Comprimido revestido por película, 4 mg		€ 101,04
5468228		28 unidades, Comprimido revestido por película, 8 mg		€ 105,17
5468236		28 unidades, Comprimido revestido por película, 10 mg		€ 113,29
5468244		28 unidades, Comprimido revestido por película, 12 mg		€ 113,29

Escalão de comparticipação: Regime Geral – A (90 %);**Data de Comparticipação:** 11/06/2015**Estatuto quanto à dispensa:** Medicamento Sujeito a Receita Médica**Medicamento Genérico:** Sim ☐ Não ☒**Indicações Terapêuticas à data da avaliação:** Fycompa é indicado para o tratamento adjuvante de crises epilépticas parciais, com ou sem generalização secundária, em doentes com epilepsia com 12 anos de idade ou mais.**Classificação Farmacoterapêutica:** 2.6 Antiepilépticos e anticonvulsivantes**Código ATC:** N03AX22 perampanel

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infarmed](http://infarmed.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Trata-se de um novo medicamento que não constitui inovação terapêutica significativa nem possui composição qualitativa idêntica à de outros já comparticipados, utilizados com as mesmas finalidades terapêuticas.

O tratamento com Parampanel apresenta custos inferiores ao do comparador selecionado e, portanto, vantagem económica *versus* essa alternativa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	O perampanel é o primeiro da classe de antagonistas seletivos, não competitivos do recetor ionotrópico do ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) do glutamato em neurónios pós-sinápticos. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central e está implicado em várias afeções neurológicas causadas por sobre-excitação neuronal. Pensa-se que a ativação dos recetores do AMPA pelo glutamato é responsável por uma transmissão sináptica excitatória mais rápida no cérebro. Em estudos <i>in vitro</i>, o perampanel não competiu com o AMPA pela ligação aos recetores do AMPA, mas a ligação do perampanel foi deslocada pelos antagonistas não competitivos destes recetores, indicando que o perampanel é um antagonista não competitivo dos recetores do AMPA. <i>In vitro</i>, o perampanel inibiu o aumento induzido pelo AMPA do cálcio intracelular [mas não o aumento induzido pelo ácido N-metil-D-aspartico (NMDA)]. <i>In vivo</i>, o perampanel prolongou significativamente a latência de crises num modelo de crises epiléticas induzidas pelo AMPA. O mecanismo preciso pelo qual o perampanel exerce os seus efeitos antiepiléticos no ser humano ainda não foi completamente esclarecido. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Adequação das apresentações à posologia	Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.
Enquadramento legal	Alínea d) do n.º 2 do artigo 4.º do Anexo I do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio
Comparador selecionado	Zonisamida, 300 mg, cápsulas Foi escolhido este comparador porque é o medicamento de nova geração AED que apresentou as mesmas indicações no início de comercialização, teve <i>endpoints</i> semelhantes nos ensaios clínicos que levaram à aprovação na EMA e serviu de comparador para os outros AED com indicação sobreponível.
Valor terapêutico acrescentado	Trata-se de um medicamento antiepilético (AE) com indicação no tratamento adjuvante de indivíduos com mais de 12 anos com epilepsia parcial com ou sem generalização secundária, para a qual existem medicamentos comercializados. Em termos de eficácia / segurança / tolerabilidade comparadas contra os restantes medicamentos com a mesma indicação, e em especial quando comparados contra

os mais novos – zonisamida, eslicarbazepina, lacosamida e retigabina, não apresenta qualquer vantagem que possa ser considerada como uma inovação disruptiva. De facto, nos quadros abaixo pode analisar-se a magnitude de efeito do medicamento nos ensaios clínicos dos mais recentes AE (zonisamida que é comparador, e lacosamida ou retigabina que foram recentemente avaliados). Foi utilizada a análise *Intention To Treat* (ITT) com a subtração do efeito placebo ao efeito do braço medicado, e usando o braço com as doses mais baixas e mais altas estudadas como terapêutica recomendada, e a taxa de respondedores – que é o *outcome* considerado mais válido pela EMA:

	ZON 300	ZON 500	LAC 400	LAC 600	RET 600	RET 900	PER 8	PER 12
Magnitude efeito: Taxa de respondedores (%) estudo 1	16.9 (estudo 302)	29.0 (estudo 302)	20.0 (estudo SP754)	22.9 (estudo SP754)	19.7 (estudo 302)	28.1 (estudo 302)	18.6 (estudo 305)	19.2 (estudo 305)
Magnitude efeito: Taxa de respondedores (%) estudo 2	NA*	NA*	14.7 (estudo SP755)	16.2 (estudo 667)	7.6 (estudo 205)	16.0 (estudo 205)	17.3 (estudo 306)	NA**

*- (Zonisamida: os outros estudos tinham braços 200 – 600 mg)

**-. (Perampanel: o estudo 304 que tinha o braço 12 mg decorreu nas Américas com ef placebo de 26.4% e o ef dos 12 mg era de apenas mais 9.7%, mas decidimos excluir este estudo)

Torna-se assim claro que a comparação de perampanel 8 mg deve ser com zonisamida 300 mg id. Titulação:

"Titulação"	Perampanel (FYCOMPA)	Zonisamida (ZONEGRAN)
1ª semana	1 x 2 mg emb: 7 unid x 2 mg	2 x 25 mg emb: 14 unid x 25 mg
2ª semana	1 x 2 mg emb: 7 unid x 2 mg	2 x 50 mg emb: 14 a 50 mg
3ª semana	1 x 4 mg emb: 28 unid x 4 mg	2 x 100 mg emb: 56 e 98 unid a 100 mg

4ª semana / manutenção	1 x 4 mg emb: 7 unid x 4 mg	3 x 100 mg emb: 56 e 98 unid a 100 mg
5ª- 6ª semana	1 x 6 mg emb: 28 unid x 6 mg	Idem à 4ª semana
Depois	1 x 6 mg emb: 28 unid x 6 mg 2 x 2 mg emb: 7 unid x 2 mg (para aproveitar 14 unid da embalagem de 6 mg) ; seguida de emb: 28 unid x 4 mg (para aproveitar 14 unid da embalagem de 4 mg) ; finalmente seguida da emb: 28 unid x 8 mg	Idem à 4ª semana

Da avaliação farmacoterapêutica concluiu-se pela não existência de vantagem média de eficácia / segurança / comodidade entre o perampanel e a zonisamida, numa patologia em que cerca de 20% dos doentes são farmacoresistentes (isto é, necessitam de mais de 2 medicamentos antiepiléticos para controlo das crises, e no total mais de 10% não as conseguem ter controladas com 3 ou mais antiepiléticos). O novo antiepilético não apresenta valor intrínseco mas possui um diferente mecanismo de ação indicativo da capacidade de apresentar efeito sinérgico com outros antiepiléticos.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Parampanel: Posologia Média Diária (PMD) 8 mg; Zonisamida: Posologia Média Diária (PMD) 300 mg.
Tipo de análise	Análise de minimização de custos.
Vantagem económica	O tratamento com Parampanel apresenta custos inferiores ao do comparador selecionado, Zonisamida, e portanto, vantagem económica <i>versus</i> essa alternativa.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RCM Fycompa
2. RCM do comparador