

**SINOSSI IN ITALIANO DELLO STUDIO**

<b>Titolo</b>	Studio prospettico multicentrico real-life sull'uso di perampanel come terapia anticrisi precoce in aggiunta a monoterapia (PEROC 2.0)
<b>Promotore</b>	Prof. ssa Sara Gasparini – c/o Centro Regionale Epilessie - Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi Melacrino Morelli" di Reggio Calabria – Via Melacrino – 89100 – Reggio Calabria
<b>Tipologia di studio</b>	Studio osservazionale prospettico farmacologico
<b>Numero centri italiani coinvolti</b>	170
<b>Numero pazienti da includere</b>	400 pazienti

**Introduzione**

<b>Background/Razionale</b>	Il Perampanel (PER) è un farmaco anticrisi (FAC) di terza generazione, approvato per il trattamento aggiuntivo delle crisi epilettiche focali e generalizzate in pazienti dai 12 anni in su in Europa, Stati Uniti e Giappone; in questi ultimi due Paesi è inoltre autorizzato come monoterapia per crisi focali. Numerosi studi clinici retrospettivi e dati derivanti dalla pratica clinica reale hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia di PER, suggerendo una maggiore utilità se introdotto precocemente e come unico farmaco aggiuntivo. È stata inoltre comprovata l'efficacia in categorie specifiche di pazienti, come persone con epilessia temporale, anziani e pazienti con epilessia vascolare, con buona tollerabilità e pochi effetti collaterali significativi. Tuttavia, i limiti degli studi retrospettivi (ad esempio, dati incompleti e l'esclusione di soggetti con follow-up irregolari) possono ridurre la generalizzabilità dei risultati. Un disegno prospettico può ovviare a tali limitazioni, permettendo di confermare l'efficacia e la tollerabilità di PER.
<b>Obiettivi</b>	Gli obiettivi dello studio sono quelli di acquisire nuove evidenze e consolidare ulteriormente quelle già disponibili riguardo all'efficacia e alla sicurezza del PER, raccogliere informazioni sul suo dosaggio, inclusi schemi di titolazione e dosi di mantenimento, valutare l'impatto dei FAC concomitanti e delle transizioni a PER come monoterapia in un contesto di pratica clinica reale. Inoltre, si mira a fornire nuove informazioni sull'uso del PER in specifici sottogruppi (tipo di crisi e di epilessia, età).
<b>Endpoint</b>	Obiettivo primario: tasso di ritenzione del PER nei pazienti con focali o generalizzate, di età superiore ai 12 anni, che iniziano ad assumere PER come primo o secondo trattamento aggiuntivo a un singolo FAC. Obiettivi secondari: tollerabilità attraverso l'analisi dell'incidenza degli eventi avversi; efficacia attraverso il tasso di risposta al trattamento (riduzione frequenza delle crisi, tasso di seizure-free); posologia del PER e analisi dei fattori che influenzano la ritenzione del PER e uso di FAC concomitanti nel tempo; qualità della vita dei partecipanti prima e dopo l'inizio del trattamento (tramite questionario autocompilato QOLIE-31); opinione dei pazienti sull'efficacia del trattamento (attraverso questionario autocompilato Global impression of change).

Metodi	
<b>Disegno dello studio</b>	Studio osservazionale prospettico, multicentrico, no-profit. Lo studio inizierà nel mese di dicembre 2024 e terminerà dopo 24 mesi.
<b>Procedure</b>	I soggetti saranno reclutati presso i locali dei centri partecipanti (lista in allegato). Le variabili saranno misurate al baseline (T0) e alle visite di I follow-up a 3 (T1), 6 (T2) e 12 (T3) mesi per l'intero campione
<b>Popolazione</b>	<p>Criteri di inclusione:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Diagnosi di epilessia</li> <li>2) Storia di crisi focali, crisi focali-bilaterali o GTCS</li> <li>3) Almeno tre crisi nell'anno precedente l'inizio del trattamento aggiuntivo</li> <li>4) Trattamento con PER come unico FAC aggiunto a un singolo ASM concomitante secondo la pratica clinica abituale di ciascun sito</li> <li>5) Firma del consenso informato scritto da parte del paziente o del rappresentante legale per la partecipazione allo studio (come richiesto dal Comitato Etico Indipendente)</li> <li>6) Età &gt;12 anni al momento dell'inclusione nello studio.</li> </ol> <p>Criteri di esclusione</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pazienti trattati con 2 o più FAC</li> <li>2) Donne in gravidanza o che pianificano una gravidanza durante lo studio.</li> </ol>
<b>Variabili</b>	<p>Al baseline si registreranno i seguenti dati: dati demografici (età, sesso, , altezza, peso); storia clinica: età di esordio, eziologia dell'epilessia, sindrome epilettica, tipi di crisi, durata dell'epilessia, classificazione dell'epilessia (compresa la sindrome e l'eziologia ove possibile; l'epilessia sarà classificata secondo i criteri della International League Against Epilepsy); frequenza delle crisi (numero di crisi (complessive e per tipo di crisi) negli ultimi 3 mesi; FAC precedenti (ultimi 5 anni), motivo di interruzione dei FAC pregressi, motivo dell'inizio di PER; comorbilità, storia psichiatrica, storia di reazioni avverse psichiatriche ai precedenti FAC; FAC concomitante e posologia, altri farmaci concomitanti; questionari autocompilati (QOLIE-31 e impressione globale del cambiamento).</p> <p>Alle visite di follow-up (3, 6 e 12 mesi) o valutazione finale (se il paziente ha interrotto il follow-up) saranno raccolti i seguenti dati: data della valutazione; altezza e peso; dose corrente di PER, schema di titolazione utilizzato e dose dell'ASM di base concomitante; frequenza delle crisi (complessive e per tipo di crisi) dall'ultima valutazione; effetti collaterali (domande aperte/general, non sollecitate per AEs specifici); questionari autocompilati (QOLIE-31 e impressione globale del cambiamento - solo a 6 e 12 mesi).</p>
<b>Numerosità campionaria</b>	Si stima di collezionare i dati relativi a circa 400 pazienti nel periodo di studio.
<b>Analisi statistica</b>	I dati saranno raccolti, validati e analizzati dal centro coordinatore. Le variabili continue saranno espresse come medie e SD o o mediana e range interquartile, come più appropriato, mentre le variabili categoriche saranno indicate in percentuale. Per l'analisi, si adotterà il metodo di Kaplan–Meier per singole variabili categoriche e il modello di rischio proporzionale di Cox per l'analisi simultanea di più covariate; l'analisi stratificata di Cox sarà impiegata per predittori con curve non proporzionali o curve che si incrociano. I dati saranno

analizzati utilizzando il test Chi-quadrato, test esatto di Fisher, t-test, test di Mann–Whitney–Wilcoxon, a seconda dei casi. Tutti i calcoli saranno effettuati con SPSS versione 28.0.