

**INSTANT  
BOOK**



**46<sup>°</sup> CONGRESSO NAZIONALE**  
**Lega Italiana Contro l'Epilessia**  
**Napoli, 7-9 GIUGNO 2023**

# Sommario

- 03** Epilessia, i temi caldi del 46° congresso nazionale Lince
- 
- 04** Violenza fisica e psicologica nelle persone con epilessia
- 
- 05** Fuori dall'Acqua, il cortometraggio contro ogni stigma sociale e la Campagna LICE "Si va in scena Storie di Epilessia"
- 
- 09** Sospensione della terapia, è possibile?
- 
- 11** Sindrome di Dravet, molte le criticità nella transizione dall'età pediatrica a quella adulta
- 
- 16** Epilessia, prime esperienze real-world italiane con cenobamato
- 
- 20** Efficacia di fenfluramina nella sindrome di Dravet confermata dalla real-world evidence italiana
- 
- 25** Altre videointerviste
-

## Epilessia, i temi caldi del 46° congresso nazionale LICE

L'impatto della violenza, l'abuso psicologico e fisico sulle Persone con Epilessia e le crisi psicogene, la sospensione della terapia in scenari clinici particolari o dopo le crisi sintomatiche acute e, ancora, il nodo della transizione della cura dall'età pediatrica a quella adulta e il peso della depressione nelle Persone con Epilessia: questi i temi al centro della **46° edizione del Congresso Nazionale della LICE, Lega Italiana Contro l'Epilessia**, che si è tenuto a Napoli dal 6 al 9 giugno.

Nell'ambito della Campagna LICE **"Si va in scena Storie di Epilessia. Racconti di vita, dalla scuola al lavoro"**, è stata presentata una clip in esclusiva di "Fuori dall'Acqua", il cortometraggio liberamente ispirato alla storia vincitrice del contest LICE che verrà lanciato al Giffoni Film Festival il prossimo 27 luglio.

"Il nostro obiettivo – dichiara **Laura Tassi**, Presidente LICE e neurologo presso la Chirurgia dell'Epilessia e del Parkinson del Niguarda, Milano – è quello di offrire un contributo alla ricerca scientifica per migliorare la qualità di vita e di cura delle Persone con Epilessia, promuovendo ogni utile iniziativa che possa aiutarle a superare lo stigma sociale ancora così diffuso nei loro confronti. I lavori del Congresso, tra workshop e tavole rotonde, sono stati un'opportunità di confronto tra gli esperti su tematiche di grande attualità".



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 03' 59"

**Epilessia, dai temi sociali alle nuove terapie. I temi caldi della 46ª edizione del congresso LICE**  
**prof.ssa Laura Tassi**

## **Violenza fisica e psicologica nelle persone con epilessia**

Durante la prima giornata del Congresso, il workshop LICE a cura della Commissione Epilessia e Genere, è stato dedicato al tema dell'impatto della **violenza fisica e psicologica sulle Persone con Epilessia**: emergono i primi dati di uno studio preliminare avviato dalla Commissione su un campione di circa 240 persone, 188 donne e 54 uomini, che riportano che il 33% delle donne e il 24% degli uomini è stata vittima di una forma di violenza fisica e che il 40% delle donne e il 24% degli uomini ha subito minacce o atteggiamenti intimidatori ed aggressioni fisiche; nel 53% dei casi le persone vittime di abusi ne hanno attribuito la causa alla loro Epilessia. “La violenza nei confronti delle Persone con Epilessia – spiegano **Barbara Mostacci**, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna e **Giulia Battaglia**, IRCCS Besta, Milano, membri della Commissione LICE Epilessia e Genere - si conferma ancora una volta una questione di genere femminile nella maggior parte dei casi. Dai dati preliminari del nostro studio emerge la forte colpevolizzazione nelle Persone con Epilessia dovuta allo stigma che ancora è molto diffuso ed è proprio l'Epilessia, nella loro percezione, il motivo per cui spesso subiscono minacce, maltrattamenti o violenza fisica e psicologica. Un elemento che fa la differenza, come emerge dallo studio, è l'autonomia: le persone indipendenti economicamente e in possesso della patente riportano meno frequentemente alcune forme di abuso”.

## **Fuori dall'Acqua, il cortometraggio contro ogni stigma sociale e la Campagna LICE "Si va in scena Storie di Epilessia"**

La violenza psichica come **bullismo**, la **depressione** e, al contempo, la determinazione nonostante gli effetti collaterali dei farmaci, la perseveranza grazie al sostegno e all'affetto della famiglia, contro ogni stigma sociale e pregiudizio, sono proprio gli ingredienti di "**Fuori dall'Acqua**" il cortometraggio realizzato da Giffoni Innovation Hub ispirato alla storia di un adolescente con Epilessia, vincitore a marzo scorso del contest LICE dedicato al tema dell'inclusione sociale, dalla scuola al lavoro. Il Trailer del Corto è stato presentato in anteprima al Congresso in una cerimonia dedicata.

Il cortometraggio sarà poi lanciato a luglio al Giffoni Film Festival e parteciperà, fuori concorso, alla Mostra Internazionale d'Arte Cinematografica di Venezia, a settembre.

"Il Trailer - commenta **Oriano Mecarelli**, Past President LICE - segna un traguardo importante della nostra Campagna e per noi è un motivo di orgoglio essere arrivati fin qui: raccontare l'esperienza di un ragazzo con Epilessia, tra le difficoltà da affrontare e la voglia di vivere una vita come



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 03' 12"

**Epilessia, quanto impatta la depressione?**  
**prof. Emilio Russo**



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 06' 17"

**Fuori dall'Acqua, il cortometraggio vincitore del contest della Lega italiana contro l'epilessia**

**prof. Oriano Mecarelli**

quella di tutti gli adolescenti, rappresenta un successo per tutti noi”.

“In molte occasioni il cinema trae ispirazione dalla realtà – sottolinea **Luigi Sales**, responsabile delle Produzioni Originali Giffoni Innovation Hub - spesso da storie di vita complesse come quelle degli adolescenti affetti da patologie più o meno gravi. Il linguaggio cinematografico è universale e per questo ha il potere di abbattere ogni tipo di barriera vera o presunta. Per noi di Giffoni Innovation Hub questa occasione rappresenta un momento di arricchimento perché ci permette un confronto diretto con gli operatori della sanità, con il mondo delle associazioni e con questi ragazzi meravigliosi che pensano di imparare da noi, ma in realtà ci sorprendono costantemente con i loro insegnamenti. Un contenuto cinematografico riesce ad avere un'anima solo quando c'è un confronto tra competenze diverse. 'Fuori dall'acqua' è stata una grande occasione di confronto creativo che ha coinvolto i reparti artistici e tecnici che hanno lavorato al corto, i medici e LICE che ci hanno fornito un punto di vista umano e di attivismo concreto, e i giovani che sono il punto di partenza e di arrivo di tutte le nostre produzioni originali. Noi siamo soddisfatti e speriamo di essere stati capaci di trasformare questa esperienza collettiva in una produzione audiovisiva emozionante”.

## Sospensione della terapia, è possibile?

La **sospensione della terapia nelle Epilessie**, in scenari clinici particolari o in seguito a crisi sintomatiche acute, è stato un altro tema al centro del Congresso LICE: “In alcuni casi, dopo un certo periodo di tempo dall’ottenimento del completo controllo delle crisi, il cosiddetto “periodo libero” - evidenziano **Francesca Bisulli**, Neurologia, Università di Bologna e **Gaetano Cantalupo**, Neuropsichiatra Infantile, Università di Verona - è possibile chiedersi se i Farmaci Anti-Crisi Epiletiche (FAE) siano ancora necessari o se l’iperexcitabilità cerebrale, alla base della propensione al ripetersi delle crisi, si sia ridotta o addirittura svanita e pertanto sia possibile sospendere i farmaci.

La sospensione va in ogni caso effettuata gradualmente e sotto la guida dell’Epilettologo/a. Infatti, per l’estrema eterogeneità delle differenti forme di Epilessia, non è possibile definire in maniera semplice, univoca e standardizzata “se”, “quando” e “come” effettuarla, minimizzando i rischi di recidiva per i pazienti. Molte sono le variabili che influenzano la possibilità e la modalità di sospensione dei FAE e differenti sono gli scenari clinici in cui il clinico si trova a dover prendere una decisione in merito. Tra le variabili sicuramente vanno considerate l’età, la durata del “periodo libero”, la severità e la tipologia dell’epilessia, i tipi di farmaci utilizzati, nonché le eventuali comorbidità”.

Il tema della sospensione è complesso e molto delicato per questa ragione è stato invitato a discuterne uno dei massimi esperti a livello mondiale, il Professor **Kees Braun**, ordinario di Neurologia all’Università di Utrecht e autore di alcuni tra i più importanti lavori scientifici sull’argomento.



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 03' 12"

**Epilessia, è possibile interrompere il trattamento farmacologico?**

**prof. Emilio Russo**



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 02' 54"

**Crisi epilettiche sintomatiche secondarie ad encefalite autoimmune, si può sospendere la terapia?**

**dott.ssa Sara Matricardi**

## **Sindrome di Dravet, molte le criticità nella transizione dall'età pediatrica a quella adulta**

Un momento chiave per il paziente affetto dalla sindrome di Dravet è la **transizione dall'età pediatrica a quella adulta**, un percorso non semplice e attualmente non adeguatamente organizzato, a scapito della qualità di vita tanto delle persone che soffrono di questa condizione altamente debilitante quanto delle loro famiglie. Se ne è parlato durante il congresso.

La **sindrome di Dravet** è una forma di epilessia associata a disturbi dello sviluppo neurologico che esordisce molto precocemente nei primi mesi di vita del lattanti, apparentemente normali al momento dell'insorgenza delle crisi. È caratterizzata da un esordio di crisi frequenti di lunga durata, farmaco resistenti, che vanno via via aumentando e si modificano nel tempo in modo diverso tra i pazienti, così come lo sviluppo di comorbidità.

Per caratterizzare i bisogni dei pazienti nella delicata fase di transizione dall'età pediatrica a quella adulta nell'ottica di identificare le criticità e le possibili aree di miglioramento nel percorso del paziente, è stata condotta un'indagine



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 04' 34"

**Sindrome di Dravet, i bisogni dei pazienti  
e le richieste dei caregiver**

**Isabella Brambilla**



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 08' 06"

**Patient journey nel paziente pediatrico con sindrome di Dravet, la delicata fase della transizione**  
**prof.ssa Francesca Darra**

sul piano quantitativo tramite interviste standardizzate per inquadrare i servizi disponibili per i malati. Sono stati coinvolti 11 centri pediatrici italiani e 17 centri dell'adulto, per un totale di 54 soggetti che hanno risposto ai questionari. L'indagine qualitativa ha invece interessato 5 specialisti e 5 *caregiver*, ha spiegato la prof.ssa **Francesca Darra**, Primario di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Integrata di Verona.

### **Momenti chiave del percorso del paziente**

Dalle interviste è emerso che i soggetti con sindrome di Dravet sono il 2% dei pazienti totali visti dal neurologo pediatrico e lo 0,5% di quelli visti dal neurologo dell'adulto. La complessità della sindrome, per via delle molte comorbidità, richiede un'attivazione molto precoce di diverse figure professionali, in ambito pediatrico soprattutto il psicomotricista, lo psicologo e l'educatore, mentre per l'adulto lo psicologo, il cardiologo e il fisiatra.

### **Il percorso del paziente è determinato da alcuni momenti determinanti:**

- l'esordio della patologia prima della diagnosi, in cui le crisi impattano fortemente sulle famiglie e sono frequenti gli accessi al pronto soccorso e le visite pediatriche e specialistiche
- il momento della diagnosi, preceduto dalla ricerca di uno specialista che avvii gli esami necessari a identificare la patologia e seguito dalle difficoltà inerenti alla comuni-

cazione diagnostica ai familiari, che oltre al neurologo di riferimento coinvolge diverse figure come il genetista

- l'inizio della terapia, in cui è necessario attivare tutte le figure necessarie al processo abilitativo/riabilitativo, scegliere il trattamento e insegnare alla famiglia come gestire le emergenze, con un conseguente forte impatto sulla qualità della vita quotidiana

Durante l'adolescenza le crisi di solito tendono a stabilizzarsi e diventano prevalentemente notturne, ma si manifestano le comorbilità e per la famiglia l'onere maggiore diventa la gestione delle problematiche legate agli aspetti cognitivi, motori e psichiatrici del giovane malato. È in questa fase che si palesa il problema della transizione, che in Italia non è ancora adeguatamente strutturata.

### **La transizione dal punto di vista delle famiglie**

La valutazione degli aspetti più prettamente psicologici ed emotivi legati alla vita dei genitori hanno evidenziato l'angoscia come stato d'animo predominante alla comparsa delle crisi epilettiche nel bambino. Il momento della diagnosi molto spesso è accompagnato da incredulità e confusione e richiede tempo perché sia metabolizzata. Con il passaggio all'età adulta le preoccupazioni dei genitori riguardano invece cosa accadrà nel futuro.

Il sondaggio ha evidenziato che nel 30% delle strutture intervistate non esiste un percorso di transizione dall'età pediatrica a quella adulta. Nel restante 70% dei casi esiste da almeno 10 anni in più della metà dei centri (58%) e da meno di un anno negli altri.

La maggior parte delle famiglie (60%) dichiara di accettare di buon grado la transizione, il 30% sono restie all'inizio mentre il 10% mostra resistenza al passaggio al centro per l'adulto, per timore di perdere lo specialista di cui si fidano (34%).

I pazienti che arrivano alla maggiore età solo nel 31% dei casi smettono di frequentare il centro pediatrico, per il 50% perché non lo ritengono più necessario e per il 40% perché gestiscono le crisi in autonomia con il supporto del medico di famiglia.

I bisogni soddisfatti espressi dalle famiglie sono essenzialmente la scarsa integrazione tra il servizio ospedaliero e il territorio, la mancanza di un supporto psicologico continuativo che non si limiti solo ai bambini, la scarsità di centri che siano in grado di garantire tutte le figure di supporto al paziente (fisiatra, cardiologo, ortopedico, dentista), la

formazione degli operatori e la carenza di un adeguato sostegno alle famiglie al momento della diagnosi, psicologicamente molto impegnativo.

### **La transizione dal punto di vista del neurologo**

Solo il 43% dei pazienti arriva alla neurologia dell'adulto, mentre il restante 57% non beneficia di un percorso di transizione e ricerca in autonomia un centro con esperienza nella sindrome di Dravet nel quale vengano somministrate le terapie più recenti.

Le motivazioni del neurologo relativamente al 57% degli adulti che non possono beneficiare del percorso di transizione per mancanza di centri neurologici dedicati fanno riferimento a problemi di organizzazione, ovvero carenza di personale o mancanza di fondi, mentre altri lo attribuiscono alla difficoltà da parte dei colleghi neuropsichiatrici infantili di interrompere lo stretto rapporto che hanno instaurato con i loro pazienti. Allo stesso modo molti pazienti sono poco propensi a lasciare una struttura in cui si sono sentiti protetti e che per lungo tempo ha rappresentato un punto di riferimento.

«Nell'età adulta abbiamo sicuramente la necessità di affrontare tutti gli aspetti della neurodegenerazione come il parkinsonismo, che ormai è noto essere un aspetto dell'evoluzione della sindrome di Dravet» ha osservato **Francesca Bisulli**, Professoressa associata di Neurologia,



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 03' 39"

**Sindrome di Dravet, criticità nella fase di transizione dal pediatrico all'adulto**  
**prof.ssa Francesca Bisulli**

Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna. «A differenza dell'area pediatrica non disponiamo di una rete multidisciplinare e la commissione della transizione sta lavorando perché questo approccio migliori. L'aspetto organizzativo è ancora da sviluppare, lavorando di concerto con le istituzioni».

### **Azioni per migliorare il percorso del paziente**

In conclusione, sulla base dei bisogni espressi, le azioni proposte per aiutare il paziente includono:

- nella fase di esordio della sintomatologia è molto importante una via rapida di accesso al centro specialistico di terzo livello, che consente di gestire le complicanze, evita molti giri a vuoto dei genitori e probabilmente la necessità di accedere al pronto soccorso
- nel momento della diagnosi bisogna attrezzarsi per dare il giusto supporto alle famiglie perché la difficile accettazione della diagnosi è un percorso lungo e complesso che deve culminare con la condivisione tra la famiglia e i medici di riferimento e con la programmazione dei controlli necessari per l'adeguata e rapida presa in carico del bambino
- per supportare i giovani pazienti è fondamentale costruire un'alleanza tra l'equipe medica e la famiglia, una forte integrazione con la scuola e con tutte le attività che possono aiutare e migliorare lo sviluppo di questi bambini e la loro qualità di vita, che coinvolga quindi le attività sportive, ludico-ricreative, i rapporti con il pediatra e con le strutture territoriali di riabilitazione
- per la fase di transizione si sta cercando di aumentare la formazione del personale sanitario, potenziare la rete con il territorio e lavorare sulla multidisciplinarietà, tenendo presente che questa fase richiede la cooperazione del neuropsichiatra infantile, del neurologo pediatrico e del neurologo dell'adulto
- è molto importante anche il coinvolgimento delle famiglie e delle associazioni, che devono avere un ruolo attivo nella costruzione di questi percorsi e nella mediazione con le agenzie sociali sanitarie che possono aiutare a migliorare l'assistenza di questi pazienti.

#### **Referenze**

Darra F. Il Patient Journey nella transizione dall'età pediatrica a quella adulta del paziente con sindrome di Dravet. 46° congresso LICE. Napoli 7-9 giugno 2023.

# Epilessia, prime esperienze real-world italiane con cenobamato

Da maggio 2022 il farmaco anticrisi cenobamato è disponibile in Italia come nuova opzione terapeutica per il trattamento dell'epilessia focale negli adulti che non sono stati adeguatamente controllati nonostante una storia di trattamento con almeno due medicinali anticrisi. Al congresso sono stati presentati i risultati di due esperienze italiane di reale pratica clinica.

L'epilessia rappresenta una quota significativa del carico di malattie a livello globale, classificandosi al quarto posto dopo la cefalea di tipo tensivo, l'emicrania e la malattia di Alzheimer. Dal punto di vista epidemiologico in Italia si contano oltre 500mila persone affette da epilessia, con una quota importante (circa il 25%) di forme non controllate e di difficile gestione. Sono frequenti gli errori diagnostici (circa il 30%) soprattutto dei soggetti con crisi psicogene.

Per ridurre il problema delle forme non controllate lo scenario attuale, grazie anche alla disponibilità di nuovi farmaci anticrisi, prevede un approccio di combinazione piuttosto che di sostituzione in caso di mancata risposta al trattamento di base, senza un aggravamento degli effetti collaterali.

«Negli anni molti studi hanno confermato la validità di questa strategia terapeutica, soprattutto dopo l'avvento dei farmaci di terza generazione, con la possibilità di portare a una quota sempre più significativa di persone seizure free» ha osservato il prof. **Antonio Gambardella**, Istituto di Neurologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, UMG Catanzaro.

## L'esperienza dell'Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed

All'Istituto Neuromed di Pozzilli il cenobamato è stato impiegato in uso compassionevole nel periodo compreso tra luglio 2021 e marzo 2022 su 37 adulti (età media 40 anni) con epilessia focale farmaco-resistente, crisi ad elevata frequenza quotidiana in un quarto del campione e crisi focali con evoluzione in convulsione bilaterale nei due terzi.

Le persone con epilessia avevano già fallito mediamente nove farmaci anticrisi e avevano un carico farmacologico importante, con il 92% che assumeva tre o quattro antiepilettici. Inoltre per due terzi non avevano risposto a trattamenti di chirurgia dell'epilessia: in 7 soggetti la chirurgia resettiva aveva fallito e 14 erano sottoposti a modulazione del nervo vago (VNS).

Delle 37 persone che hanno assunto almeno una dose di cenobamato, 34 hanno continuato il trattamento a tre mesi, 33 a sei mesi e 26 a dodici mesi, pari a una percentuale di retention del 70%.

L'efficacia della terapia è stata misurata ai time point di 3, 6 e 12 mesi. Per i primi sei mesi il dosaggio è stato mantenuto costante a 200 mg e solo successivamente, qualora fosse stato necessario in coloro che ancora non avevano ottenuto un buon controllo delle crisi, la posologia è stata aumentata fino a raggiungere una dose media di 250 mg.

### **Elevato numero di responders e molte persone seizure free**

L'analisi di efficacia ha rilevato un numero consistente di responders (riduzione delle crisi superiore al 50% e fino al 99%) già dopo 3 mesi (quasi il 60%) e diversi persone libere da crisi, con risultati che tendevano a consolidarsi anche ai time point successivi.

I dati di follow-up prolungato (quasi 2 anni) disponibili per 10 soggetti al dosaggio medio di 275 mg hanno confermato un'elevata percentuale di responders (50%) e il 10% di soggetti liberi da crisi.

Anche nei due terzi delle persone sottoposte a chirurgia/VNS i risultati di efficacia non si discostavano da quelli del campione complessivo, con il 50-60% di responders e percentuali variabili dal 13 al 6% di soggetti seizure free, sostanzialmente sovrapponibili a quelli del sottogruppo non sottoposto a chirurgia e coerenti con quelli di uno studio di fase III del 2021 (Sperling MR et al. 2021).

«Nella nostra esperienza il cenobamato si è dimostrato un farmaco ben tollerato che ha mantenuto le aspettative in termini di efficacia, avendo dato delle ottime percentuali sia di responders che di persone libere da crisi, sovrapponibili a quelle che emergevano dagli studi registrativi» ha sottolineato il dr. **Alfredo D'Aniello** del Centro per la Chirurgia dell'epilessia, IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS).



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 02' 18"

**Epilessia con crisi focali farmacoresistenti, esperienze real life con cenobamato**

**dott. Alfredo D'Aniello**

### **Rimodulazione posologica o sospensione di altri farmaci anticrisi**

Con l'introduzione di cenobamato nello schema terapeutico è stato possibile sospendere o dimezzare la posologia di un altro farmaco anticrisi nei due terzi del campione dopo 6 mesi, un dato che si è mantenuto sostanzialmente stabile a 12 mesi. I farmaci più interessati dalla modifica posologica sono stati clobazam, fenitoina, fenobarbitale e carbamazepina.

Gli eventi avversi sono stati riscontrati nel 68% dei soggetti, nella maggior parte dei casi di natura transitoria e di lieve entità. Sono stati più frequenti nei primi mesi della terapia quando era ancora elevato il numero di farmaci concomitanti e nel momento in cui è stato aumentato il dosaggio di cenobamato.

Gli effetti avversi più comuni sono stati sedazione/sonnolenza e vertigini. Non sono state osservate reazioni allergiche né alterazioni significative degli esami ematochimici e dei parametri ECG.

### **Studio osservazionale multicentrico in Veneto**

Allo scopo di realizzare uno studio osservazionale di reale pratica clinica, nella regione Veneto sono stati raccolti i

dati delle persone che hanno iniziato e che sono state trattate con cenobamato dalla fine di giugno del 2022, da quando il farmaco è stato reso disponibile senza uso compassionevole, pertanto tutti individui naïve a questo trattamento.

Fino a oggi sono state coinvolte un totale di 178 persone (97 maschi e 81 femmine) con una storia mediana di malattia di 23,9 anni, trattate mediamente con 8 farmaci prima di cenobamato e per il 25% sottoposte a chirurgia dell'epilessia/VNS. Per 127

Di questi 178 soggetti, 127 hanno un follow-up a 3 mesi, 74 a 6 mesi e 25 a 9 mesi, 7 dei quali hanno sospeso la terapia nel corso del follow-up (3 per inefficacia, 1 per eventi avversi, 1 per entrambi, 1 per eventi avversi e peggioramento delle crisi e 1 per solo peggioramento delle crisi), con un retention rate del 90%.

La riduzione della frequenza delle crisi è risultata statisticamente significativa a tutti i time points rispetto al basale, con percentuali di responders con una riduzione delle crisi  $\geq 50\%/75\%/90\%$  e di soggetti seizure free che confermano i dati degli studi registrativi.

Anche in questo studio il trattamento aggiuntivo con cenobamato ha comportato una netta riduzione del carico farmacologico: a 3, 6 e 9 mesi rispettivamente il 45%, il 26% e il 12% delle persone trattate ha sospeso un antiepilettico, e/o



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 05' 30"

**Epilessie refrattarie, riduzione delle crisi epilettiche con cenobamato**

**dott.ssa Federica Ranzato**

hanno ridotto almeno un altro farmaco il 54% dei soggetti a 3 mesi, il 30% a 6 e il 24% a 9 mesi.

«Dai dati nostri e soprattutto dall'esperienza che stiamo facendo con cenobamato posso dire che sicuramente è un farmaco efficace che può cambiare il numero di crisi del paziente e, allo stesso tempo, anche la sua qualità di vita» ha commentato ai microfoni di Pharmastar la dr.ssa **Federica Ranzato** del Centro per la diagnosi e la cura delle epilessie dell'adulto di Vicenza. «Fino a oggi cenobamato è stato prescritto come terapia di salvataggio dopo molti altri farmaci anticrisi, ma ritengo che in un prossimo futuro verrà utilizzato prima, forse già anche come terzo o quarto farmaco. Noi lo stiamo già impiegando anche in questo modo».

### **Referenze**

Gambardella A. Epilessia e farmacoterapia aggiuntiva. Unmet needs nella gestione della terapia. 46° congresso nazionale della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE).

D'Aniello A. Prime esperienze con cenobamato: outcome clinici e gestione del carico farmacologico? 46° congresso nazionale della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE).

Ranzato F. Timely management dell'epilessia non controllata: attuali esperienze real-world con cenobamato. 46° congresso nazionale della Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE).

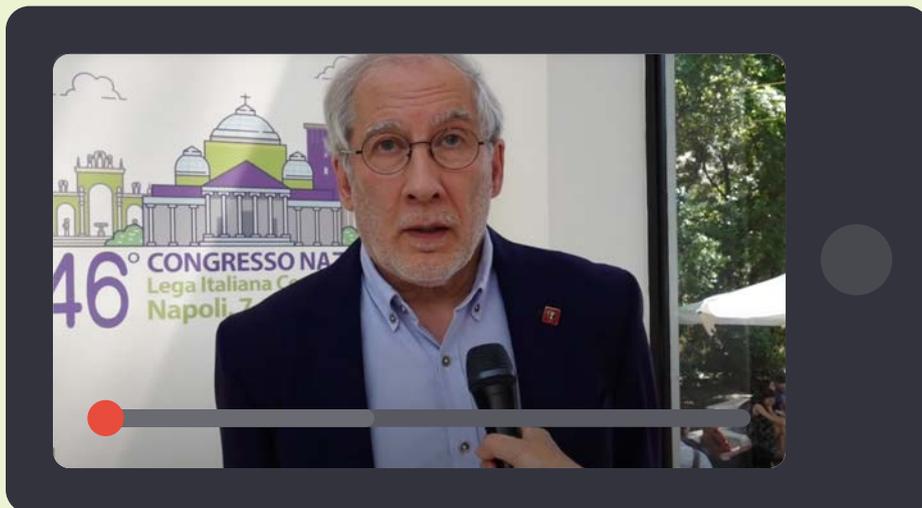
Sperling MR et al. Epilepsia. 2021 Dec;62(12):3005-3015.

# Efficacia di fenfluramina nella sindrome di Dravet confermata dalla real-world evidence italiana

I risultati degli **studi di reale pratica clinica** (RWE, real world evidence) sono sempre più importanti come corollario a quanto emerge dai trial clinici randomizzati e controllati (RCT). I risultati positivi della fenfluramina nella gestione della sindrome di Dravet sono stati discussi in occasione del recente congresso della *Legg Italiana Contro l'Epilessia* (LICE).

La **fenfluramina** è un farmaco ad azione serotoninergica ed è un substrato per un trasportatore della serotonina, con conseguente aumento dell'azione agonista del neurotrasmettitore nello spazio sinaptico. È anche un agonista dei recettori sigma, ma non è noto il meccanismo alla base dell'azione antiepilettica esercitata in virtù di questa proprietà.

La sua storia è complessa. È stata approvata negli anni '70 come farmaco soppressore dell'appetito in associazione a composti come anfetamine e ormoni tiroidei per la riduzione del peso nelle persone obese, ma l'abuso ha portato alla sua sospensione nel 1997. Nel frattempo negli anni '80 erano stati segnalati i gli effetti positivi della molecola in bambini con manifestazioni compulsive con autoinduzione di



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 04' 50"

**Crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet,  
efficacia real world della fenfluramina**  
prof. Renzo Guerrini

sincopi o altre encefalopatie e in soggetti con compulsione all'autoinduzione di crisi fotoindotte, ha spiegato il prof. **Renzo Guerrini**, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale pediatrico A. Meyer, Università di Firenze.

Nel periodo di sospensione del farmaco in Belgio l'uso della fenfluramina è stato comunque consentito in pazienti con manifestazioni epilettiche compulsive fotosensibili tra cui i soggetti con **sindrome di Dravet**, che hanno un ampio range di fotosensibilità. Questo utilizzo ha prodotto dati relativi a un follow-up prolungato su una coorte di pazienti belgi, che hanno costituito le basi per i successivi trial registrativi culminati con l'approvazione del farmaco per il trattamento delle crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet in aggiunta ad altri medicinali anticrisi.

In uno dei due studi clinici che hanno portato all'approvazione, la dose più alta testata (0,7 mg/kg/die) ha consentito una riduzione media del 62% della frequenza delle crisi convulsive rispetto al placebo in assenza di stiripentolo, con una persistenza dell'efficacia nel lungo termine. Nel secondo studio la riduzione con fenfluramina alla dose di 0,4 mg/kg/die in associazione a stiripentolo è stata del 54%.

### **I dati di real-world evidence integrano e ampliano gli studi RCT**

Tuttavia, per quanto fondamentali, gli studi clinici presentano diversi limiti tra cui:

- la possibilità di agire su una selezione molto stretta di pazienti, che devono avere crisi epilettiche con determinate caratteristiche e non tutti possono beneficiare dell'uso del farmaco
- il vincolo a una titolazione che non consente nessuna personalizzazione
- l'esclusione di determinate popolazioni come donne in età fertile, anziani e pazienti con patologie neurologiche progressive, che limita l'estrapolazione dei risultati nella pratica clinica reale
- il tempo di osservazione limitato, che non consente di acquisire tutte le informazioni relative alla durata dell'efficacia e alla comparsa di effetti secondari a medio e lungo termine

Al contrario, la real world evidence comporta diversi vantaggi:

- maggiore flessibilità
- informazioni sull'utilizzo reale del farmaco e sui potenziali benefici ed eventi avversi della terapia, ottenute dall'analisi dei dati di real-world che sono raccolti da fonti diverse rispetto ai trial RCT

- estensione del tempo di osservazione e del numero di pazienti considerati
- aderenza al setting clinico più realistica
- identificazione di interazioni tra farmaci
- definizione di sottogruppi più “responsive” e viceversa
- rilevazione di benefici clinici supplementari

Di contro anche la RWE presenta dei limiti, come la qualità e la completezza dei dati e la necessità di aggiustamenti statistici per fattori confondenti.

### **Un’esperienza di real life italiana conferma l’utilità della fenfluramina**

Un network italiano di real-world evidence ha raccolto 124 pazienti con sindrome di Dravet trattati con fenfluramina (uso compassionevole) in diversi centri. La maggior parte dei partecipanti (118) presentava la mutazione nel gene SCN1A e 6 avevano una diagnosi soltanto clinica, l’età mediana alla diagnosi era di 20 mesi, l’età media all’inizio della terapia era di 6 anni e la dose media era di 0,28 mg/kg/die all’inizio del trattamento e di 0,5 mg/kg/die all’ultimo follow-up.

Tra gli esiti dello studio, un dato migliorativo rispetto alla semplice conta del numero di crisi epilettiche valutata negli RCT è stata la rilevazione del numero di farmaci concomitanti, passata da 340 a 299, oltre alla misurazione del numero di interventi di rescue medication per bloccare le crisi prolungate, che nel complesso è risultata marcatamente ridotta.

Il numero di crisi trattate in acuto si è ridotta quasi a un terzo (da 3.120 a 1.085), a cui ha corrisposto una diminuzione importante e significativa del numero di accessi ospedalieri, un dato molto rilevante in termini di risparmio sia di costi sanitari diretti (degenza) che indiretti (giorni di lavoro persi).

Un sottogruppo di pazienti (9/118) è risultato seizure free, un dato molto significativo per chi soffre della sindrome di Dravet.

Gli eventi avversi sono stati abbastanza contenuti. Il più frequente è stata l’inappetenza ma non ha influenzato significativamente il peso e il BMI, pertanto non ha interferito con i parametri della crescita nei bambini nelle diverse fasce d’età. Non sono inoltre state osservate alterazioni della funzionalità valvolare cardiaca.

Per sintetizzare, l’esperienza real-world italiana su 124 pazienti ha fornito diverse informazioni supplementari rispetto agli studi clinici regolatori, evidenziando:

- un carico farmacologico nettamente ridotto

- una diminuzione significativa del numero di interventi in acuto con rescue medication
- una conseguente riduzione del numero di accesso ospedalieri
- nessuna osservazione di disfunzione alveolare cardiaca, il parametro più monitorato nei controlli di safety
- nessuna riduzione significativa del peso e del BMI

**Referenze**

Guerrini R. National Real World Evidence data with fenfluramine. 46° congresso LICE. Napoli 7-9 giugno 2023.

## Lotta allo stigma, l'impegno del Pharma

Un ringraziamento speciale, infine, va alle Aziende che continuano ad essere al fianco di LICE e di Fondazione LICE sostenendo la Campagna LICE "Si va in scena Storie di Epilessia" che proseguirà per tutto il 2023 e per il loro impegno straordinario che dedicano tutti i giorni in questo ambito: Angelini Pharma, Jazz Pharmaceuticals, UCB, Eisai, Ecufarma, Lusofarmaco e Sanofi per il contributo non condizionante alla Campagna.



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 04' 23"

**Epilessia, impegno di Jazz Pharmaceuticals Italia  
contro lo stigma sociale e nella ricerca**  
**dott.ssa Stefania Cercone**



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 02' 13 "

**Migliorare ricerca, informazione e lotta allo stigma sociale: impegno di EISAI in epilessia**

**dott.ssa Anna Lisa Gentile**



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 06' 13"

**Studi clinici e attività di sensibilizzazione: Angelini Pharma a fianco delle persone con epilessia**

**dott.ssa Michela Procaccini**



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 05' 20"

**Lotta allo stigma sociale e proseguo nella ricerca contro  
l'epilessia, l'impegno di UCB Pharma**  
**dott. Ivan Di Schiena**



**Altre videointerviste**



 **CLICCA E GUARDA IL VIDEO** Durata: 05' 24 "

**Epilessie rare, utilizzo di nuovi farmaci nella transizione dal pediatrico all'adulto**  
**dott.ssa Angela La Neve**



 **CLICCA E GUARDA IL VIDEO** Durata: 06' 11"

**Sindrome di Rett tipica e atipica, trattamento con cannabidiolo delle crisi nei casi più difficili**  
**dott.ssa Aglaia Vignoli**



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 02' 09"

**Epilessie rare e farmacoresistenti, cosa aggiunge il cannabidiolo?**

**dott.ssa Sara Matricardi**



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 04' 43"

**Semplificazione della terapia nelle epilessie farmacoresistenti, come gestire le crisi?**

**dott.ssa Anna Rosati**



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

Durata: 04' 18"

**Epilessie rare e complesse, quale ruolo  
per il cannabidiolo?**

**dott.ssa Antonietta Coppola**

## PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

## EDITORE

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

## AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

## DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

## PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan - www.franbe.it

## HANNO REALIZZATO LO SPECIALE



### Emilia Vaccaro

*Coordinamento progetto,  
testi e videointerviste*



### Davide Cavaleri

*Testi*



### Leonardo Danieli

*Montaggio video*

**PHARMASTAR**★

il Giornale online sui Farmaci

**WWW.PHARMASTAR.IT**