

SICUREZZA ED EFFICACIA DELL' EDARAVONE NELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

A cura della Dott.ssa Martina Tallarico

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una patologia degenerativa dei motoneuroni inferiori e superiori. La malattia è caratterizzata da debolezza rapidamente progressiva, atrofia muscolare, fascicolazioni, spasticità, disfagia e compromissione respiratoria. La SLA è in genere progressiva e fatale. Molti pazienti affetti muoiono per insufficienza respiratoria e polmonite entro 2-3 anni, sebbene alcuni presentino un decorso più lento e sopravvivano per molti anni (1-3). La patogenesi della SLA rimane tuttora sconosciuta, anche se negli ultimi anni diverse ricerche hanno portato a considerare lo stress ossidativo una causa dell'insorgenza e della progressione della malattia. La scoperta di una mutazione dell'enzima superossido dismutasi Cu-Zn dipendente (SOD-1) nel 10%-15% dei pazienti affetti da SLA ha indotto a studiare le possibili alterazioni dei meccanismi di danno ossidativo nei casi di SLA sporadica (4). Un indicatore dello stress ossidativo è la 3-nitrotirosina (3-NT), formata dalla reazione del perossinitrito dei radicali liberi con i residui di tirosina. Un significativo aumento di 3-NT è stato riportato, a seguito di esame *post-mortem*, nel midollo spinale di pazienti affetti da SLA e nel midollo spinale di topi transgenici che esprimevano SOD1 mutato (5). In relazione alle recenti ipotesi patogenetiche, si è assistito all'introduzione in clinica di farmaci in grado di proteggere i motoneuroni dallo stress ossidativo e dal danno da radicali liberi in pazienti colpiti da SLA, ne è un esempio l'edaravone.

EDARAVONE

Approvato nel 2001 in Giappone per il trattamento dell'infarto cerebrale acuto, **l'edaravone, è uno scavenger di radicali liberi** (6). Agisce eliminando i perossidi lipidici e i radicali idrossilici durante l'ischemia cerebrale e protegge le cellule nervose all'interno o intorno la regione ischemica dal danno da radicali liberi. Le proprietà biochimiche di questo farmaco e le prove ottenute da studi in vivo e in vitro suggeriscono che l'edaravone può avere effetti protettivi contro lo stress ossidativo (7). La costante di dissociazione acida (pka) di edaravone è 7.0, questo garantisce in condizioni fisiologiche la simultanea presenza della forma anionica e idrofila dissociata ed una forma neutra e lipofila non dissociata. Con queste proprietà fisico-chimiche, l'edaravone può facilmente distribuirsi nel citoplasma in forma idrofila e nelle membrane in forma lipofila. Edaravone ha mostrato, come la vitamina C, effetti antiossidanti contro radicali perossilici solubili in acqua e, come la vitamina E, effetti antiossidanti contro radicali perossilici lipidici (8). Presumibilmente, l'azione

terapeutica dell'edaravone nella SLA, è da attribuire alla combinazione dei suoi effetti protettivi piuttosto che a un effetto diretto sui motoneuroni. Dopo infusione endovenosa il farmaco subisce nel fegato processi di biotrasformazione e viene rapidamente eliminato per via renale. I metaboliti solfato e glucuronide dell'edaravone non presentano attività di scavenger dei radicali liberi. **A dosi terapeutiche non si sono riscontrati fenomeni di inibizione o di induzione degli isoenzimi CYP450 da parte dell'edaravone o dei suoi metaboliti.**

STUDI CLINICI

Nella pratica clinica il livello di gravità funzionale del paziente colpito da SLA viene valutato attraverso una Scala di Severità (ALSFERS-R), quest'ultima permette di osservare la progressione del declino funzionale e lo stato della qualità della vita in pazienti trattati farmacologicamente (1). Il programma di sviluppo clinico di edaravone per il trattamento della SLA ha incluso cinque studi condotti in Giappone. **Uno studio di fase II (MCI 186-12) e quattro studi di fase III (MCI 186-16, MCI 186-17, MCI 186-18 e MCI 186-19).** Negli studi di fase III il regime di dosaggio comprendeva 60 mg somministrati per 60 minuti una volta al giorno per 14 giorni consecutivi, seguiti da una pausa di 2 settimane senza infusioni (ciclo iniziale). La fase successiva prevedeva cicli ripetuti di 14 giorni con 10 giorni di somministrazioni, seguiti da una pausa di 2 settimane senza infusioni. Lo studio MCI 186-16 è stato il primo studio randomizzato, controllato con placebo per sei cicli (24 settimane) (9). L'endpoint primario per la valutazione dell'efficacia era la variazione del punteggio ALSFRS-R. Sebbene non si siano osservate preoccupazioni significative riguardo la sicurezza del composto, **questo primo studio di fase III non ha mostrato alcuna efficacia nella popolazione interessata.** Successivamente è stato intrapreso uno studio di estensione esplorativa a doppio cieco, per un periodo di 24 settimane. I pazienti trattati con edaravone nel primo studio di fase III a 24 settimane (cicli 1-6) sono stati randomizzati a edaravone o a placebo nel successivo ciclo doppio cieco di 24 settimane (cicli 7-12). I pazienti hanno altresì ricevuto edaravone per altre 12 settimane (cicli 13-15). **Anche in questo studio di estensione nessun vantaggio è stato osservato confrontando il gruppo edaravone con il gruppo placebo,** addirittura l'incidenza di eventi avversi gravi associati alla progressione della SLA è stata più alta nel gruppo trattato con edaravone rispetto al gruppo placebo (7-10). Questi dati potrebbero suggerire che la tempistica del trattamento con edaravone, in una fase di minore disabilità, è importante per mantenere una progressione più lenta della malattia. Un altro possibile motivo per cui, nel primo studio di fase III, non si è dimostrata l'efficacia del farmaco è da attribuire alle ampie variazioni del decorso clinico dei pazienti e di conseguenza la presenza di una gamma di punteggi ALSFRS-R troppo vasta. A tal proposito, in una successiva analisi post-hoc, si è individuata una sottopopolazione di pazienti che soddisfacevano una serie di criteri molto specifici e in cui le variazioni di punteggio ALSFRS-R erano più coerenti. **Da questa analisi è emersa una significativa efficacia dell'edaravone nella sottopopolazione scelta, nello specifico il farmaco ha inibito la progressione del**

disturbo funzionale con un conseguente significativo decremento del punteggio ALSFRS-R. Inoltre, non sono stati osservati notevoli problemi relativi alla sicurezza del farmaco in tale sottopopolazione di pazienti rispetto al gruppo placebo, e non è stato registrato nessun caso di morte. Un paziente nel gruppo edaravone e quattro pazienti nel gruppo placebo hanno manifestato reazione avverse tali da richiedere la sospensione. *Le principali reazioni avverse osservate da entrambi i gruppi sono elencate nella seguente tabella:*

	EVENTI AVVERSI		EVENTI AVVERSI SERI	
	Gruppo Edaravone (n=69)	Gruppo Placebo (n=68)	Gruppo Edaravone (n=69)	Gruppo Placebo (n=68)
Contusione	13 (19%)	9 (13%)	0	1 (2%)
Stipsi	8 (12%)	8 (12%)	0	0
Dermatite	8 (12%)	3(4%)	0	0
Disfagia	8 (12%)	10 (15%)	8 (12%)	8 (12%)
Insonnia	5 (7%)	4 (6%)	0	0
Infiammazione del tratto respiratorio superiore	5 (7%)	2 (3%)	0	0
Disordine respiratorio	3 (4%)	2 (3%)	2 (3%)	2 (3%)
Diarrea	2 (3%)	4 (6%)	0	0
Disturbo del linguaggio	1 (1%)	2 (3%)	1 (1%)	2 (3%)

In conclusione tali risultati evidenziano che il farmaco si è dimostrato efficace in un piccolo sottogruppo di soggetti che hanno soddisfatto stretti criteri di inclusione. Bisogna altresì tener conto che questo studio è stato focalizzato su pazienti in una fase precoce con una diagnosi definitiva o probabile di SLA. Tuttavia, in questo piccolo e ben definito gruppo di pazienti con SLA in stadio precoce, la progressione della malattia è stata rallentata dalla somministrazione di edaravone. Nell'anno in corso, l'AIFA ha approvato l'introduzione in Italia del "Radicut" (nome commerciale dell'edaravone), attestando così il nostro paese come il primo in Europa ad avere un nuovo farmaco sulla SLA in commercio dopo più di vent'anni. L' AIFA ha così permesso l'inserimento del Radicut nella lista dei farmaci della *Legge 648 del 23 dicembre 1996* che consente di erogare a carico del S.S.N. previo parere della Commissione consultiva Tecnico Scientifica dell'AIFA. Il farmaco può essere prescritto, stando alle indicazioni terapeutiche dell'AIFA solo da parte del neurologo all'interno di strutture ospedaliere, ed esclusivamente per i pazienti con caratteristiche cliniche specifiche (la comparsa della malattia da non oltre due anni, una disabilità moderata e, infine, una buona funzionalità respiratoria).

Bibliografia

1. Rascovsky K, Xie S, Bollner A, Han X, McCluskey L, Elman L, et al. Subscales of the ALS functional rating scale (ALSFRS-R) as determinants of survival in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Poster session presented at: Anterior Horn Cell Disease, Biomarker. 66th Annual meeting of American Academy of Neurology: 2014 April 27-May 2; Philadelphia, PA.
2. Jordan H, Fagliano J, Rechtman L, Lefkowitz D, Kaye W. Effects of demographic factors on survival time after a diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2015; 44: 114–20.
3. Paulukonis ST, Roberts EM, Valle JP, Collins NN, English PB, Kaye WE. Survival and cause of death among a cohort of confirmed amyotrophic lateral sclerosis cases. *PLoS One*. 2015;
4. Rosen, DR, Siddique, T, Patterson, D et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis.
5. Yoshino H, Kimura A. Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (Phase II study). *Amyotroph Lateral Scler*. 2006; 7:241–
6. Watanabe T, Yuki S, Egawa M, Nishi H. Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia (possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions). *J Pharmacol Exp Ther*. 1994; 268:1597–604.
7. The Writing Group on behalf of the Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well-defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16:505–12.
8. Yamamoto Y, Kuwahara T, Watanabe K. Antioxidant activity of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one.
9. Abe K, Itoyama Y, Sobue G, et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014; 15:610–17.
10. The Edaravone (MCI-186) ALS 16 Study Group. A post-hoc subgroup analysis of outcomes in the first phase 3 clinical study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017;18 (suppl. 1). Epub ahead of print. doi: 10.1080/21678421.2017.1363780.
11. Bacci ED, Staniewska D, Coyne KS, Boyer S, White LA, Zach N, Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials Consortium, et al. Item response theory analysis of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised in the Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials Database. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2016; 17:157–67.
12. D'Amico, E, Factor-Litvak, P, Santella, RM, and Mitsumoto, H. Clinical perspective of oxidative stress in sporadic ALS. *Free Radic Biol Med*. 2013; 65: 509–527
13. Mitsumoto, H, Santella, RM, Liu, X et al. Oxidative stress biomarkers in sporadic ALS. *Amyotroph Lateral Scler*. 2008; 9: 177–183
14. Simpson, EP, Henry, YK, Henkel, JS, Smith, RG, and Appel, SH. Increased lipid peroxidation in sera of ALS patients: a potential biomarker of disease burden. *Neurology*. 2004; 62: 1758–1765
15. Beal, MF, Ferrante, RJ, Browne, SE, Matthews, RT, Kowall, NW, and Brown, RH Jr. Increased 3-nitrotyrosine in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 1997; 42: 644–654

16. Ito, H, Wate, R, Zhang, J et al. Treatment with edaravone, initiated at symptom onset, slows motor decline and decreases SOD1 deposition in ALS mice. *Exp Neurol*. 2008; 213: 448–455
17. Brooks, BR, Miller, RG, Swash, M, Munsat, TL, and the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000; 1: 293–299
18. Oda, E, Ohashi, Y, Tashiro, K, Mizuno, Y, Kowa, H, and Yanagisawa, N. Reliability and factorial structure of a rating scale for amyotrophic lateral sclerosis. *No to Shinkei*. 1996; 48: 999–1007([article in Japanese]).
19. National Research Council. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. National Academies Press, Washington, DC; 2010 21
20. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on missing data in confirmatory clinical trials. European Medicines Agency, London; 2010
21. Paolo Messina, Ettore Beghi. Modeling drop-outs in amyotrophic lateral sclerosis. *Contemp Clin Trials* 33: 218–22.
22. Castrillo-Viguera, C, Grasso, DL, Simpson, E, Shefner, J, and Cudkowicz, ME. Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010; 11: 178–180.