

ESLICARBAZEPINA ACETATO IN PAZIENTI PEDIATRICI CON EPILESSIA FOCALE

A cura del Dott. Luigi Iannone

INTRODUZIONE

L'epilessia è il più comune disordine neurologico nella popolazione pediatrica, coinvolge lo 0.5-1% di tutti i bambini. Nel mondo più di 10 milioni di pazienti di età inferiore ai 15 anni soffrono di epilessia e rappresentano un quarto della popolazione epilettica globale¹. Il 20-30 % dei pazienti pediatrici con epilessia continua ad avere crisi nonostante il trattamento con farmaci antiepilettici (AEDs) usati sia in mono che in politerapia. Le crisi refrattarie ai trattamenti sono inoltre un fattore di rischio per scarsi *outcome* intellettivi, psicologici e sociali sul lungo termine e possono aumentare la probabilità di morte inaspettata in epilessia^{2,3}. Per questo motivo vi è un'altissima richiesta di nuove opzioni terapeutiche. L'eslicarbazepina acetato (ESL) è un nuovo antiepilettico a somministrazione mono-giornaliera, farmaco di terza generazione della famiglia delle dibenzazepine, che include carbamazepina ed oxcarbazepina, agisce bloccando in maniera uso-dipendente i canali del sodio voltaggio dipendenti⁴. A differenza degli altri farmaci bloccanti il canale del sodio, che influenzano la rapida inattivazione del canale, l'ESL aumenta selettivamente l'inattivazione lenta in modo simile alla lacosamide⁵. Questo meccanismo d'azione può determinare la stabilizzazione delle membrane neuronali ipereccitabili, l'inibizione delle scariche ripetitive e prolungate caratteristiche dell'epilessia ed una riduzione della disponibilità del canale stesso⁴. L'ESL è stata approvata sia in mono che in terapia aggiuntiva per le crisi ad insorgenza focale negli adulti ed è stata recentemente autorizzata come trattamento add-on nei pazienti pediatrici dall' *European Medicines Agency* e dalla *Food and Drug Administration*⁶.

STUDI CLINICI

Per valutare l'efficacia dell'ESL nelle epilessie focali sono stati disegnati vari trial clinici. I due più significativi che hanno coinvolto pazienti pediatrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e multicentrici sono stati i trial "**Studio 305**" e "**Studio 208**" (rispettivamente NCT00988156 e NCT01527513 di fase III e II)^{7,8}. In entrambi gli studi i pazienti sono stati divisi in due gruppi, quello in trattamento con ESL ed il gruppo placebo. *Nello studio 305* la dose target raccomandata di ESL per il periodo di mantenimento di 12 settimane è stata di 20 mg/kg/die (fino ad un massimo di 1200mg/die) ed ulteriore titolazione fino a 30 mg/kg/die (fino ad un massimo di 1200mg/die) era permessa se la tollerabilità era giudicata accettabile ma la risposta terapeutica insoddisfacente. *Nello studio 208* i pazienti hanno ricevuto ESL 30mg/kg/die con una dose massima di 1200mg/die durante le 8 settimane del periodo di mantenimento. Gli studi hanno incluso 386

partecipanti, 217 nel gruppo ESL e 169 nel gruppo placebo, 199 (51.6%) erano di sesso maschile. Entrambi i trial hanno applicato procedure centralizzate di randomizzazione con basso rischio di errori di performance e di misurazioni in quanto il *blinding* era garantito dall'uso del placebo e né gli investigatori né i pazienti conoscevano l'identità del farmaco somministrato.

MODIFICHE NELLA FREQUENZA DELLE CRISI E RATE DI RISPOSTA AI VARI DOSAGGI

In entrambi i trial non vi è stata differenza significativa nella modifica della frequenza media delle crisi nel periodo di mantenimento rispetto al *baseline* tra il gruppo trattato ed il gruppo placebo [(95% CI; 26.36-3.00); $p = 0.119$]. Un totale di 83 (38.2%) e 50 (29.6%) pazienti che hanno assunto ESL e corrispondente placebo hanno ottenuto rispettivamente nei due trial una riduzione maggiore o uguale al 50% delle crisi; il *risk ratio* (RR) complessivo stimato è stato di 1.36 [(IC 95% 0.68-2.75); $p = 0.388$].

ANALISI DEI SOTTOGRUPPI RISPETTO AL DOSAGGIO E ALL'ETA'

Vista la non significatività della riduzione delle crisi è stata eseguita un'analisi dei sotto gruppi. Al dosaggio di 20mg/kg al giorno non è stata evidenziata differenza tra il gruppo in trattamento ed il placebo [WMD -2.10 (95% CI -25.62 to 21.42); $p = 0.861$]. Diversamente, al dosaggio di 30mg/kg/die i pazienti trattati con ESL hanno avuto una significativa riduzione della frequenza delle crisi rispetto al *baseline* [WMD -21.67 (95% CI -40.87 to -2.46); $p = 0.027$]. Alla dose di 20mg/kg/die il *rate* di riduzione nella frequenza delle crisi maggiore o uguale al 50% (pazienti *responders*) non ha differito tra pazienti trattati e controlli [RR 1.12 (95% CI 0.68–1.86); $p = 0.654$]. Al dosaggio di 30 mg/kg/giorno, 58 (44.6%) pazienti trattati con ESL sono stati *responders* al farmaco rispetto a 27 (29.7%) controlli, con un trend a favore del farmaco attivo [RR 1.48 (95% CI 0.99–2.20); $p = 0.055$]. Per quanto riguarda l'età, la variazione relativa media della frequenza delle crisi non è differita tra i gruppi in trattamento nella fascia di età 2-6 anni [WMD 0.04 (95% CI -0.39 to 0.47); $p = 0.857$], mentre è risultata significativamente maggiore nel gruppo ESL tra i pazienti di età maggiore [WMD -13.92 (95% CI -15.59 to -12.25); $p < 0.001$].

SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO

Sul totale dei pazienti arruolati da entrambi i trials, il trattamento è stato interrotto in 22 e 14 casi rispettivamente nel gruppo ESL e placebo. Il RR complessivo per l'abbandono della terapia per qualsiasi motivo è stato di 1.24. L'interruzione del farmaco a causa di eventi avversi relativi al trattamento (TEAE) si è

verificato in 12 (5.5%) e 3 (1.8%) pazienti rispettivamente nel braccio attivo e di controllo, l'RR corrispondente è stato di 2.81. Nello studio 305, l'unico TEAE che ha portato all'interruzione del trattamento è stata la crisi convulsiva (ESL n = 1, placebo n = 3). Nello studio 208, 5 pazienti del gruppo in trattamento con ESL ha sospeso il trattamento a causa di TEAE; 2 su 5 pazienti per eventi cutanei (*rash* moderato e lieve dermatite allergica). Eventi avversi gravi (SAE) sono stati riportati da 18 (8,3%) ed 11 (6,5%) pazienti trattati con ESL e placebo, rispettivamente; il RR complessivo per insorgenza di SAE durante il trattamento è stato di 1.40 [(IC 95% 0.69-2.86); p = 0.350]. Nello studio 305, i SAE più comuni sono stati: insorgenza di stato epilettico (ESL n = 3, placebo n = 0), crisi convulsive (ESL n = 2, placebo n = 2) e polmoniti (ESL n = 1, placebo n = 3). Nello studio 208, 5 pazienti hanno segnalato almeno un SAE (ESL n = 3, placebo n = 2), di cui uno è stato l'insorgenza di stato epilettico nel gruppo in terapia con ESL. Si sono verificati 2 decessi nello studio 305, uno per gruppo, e nessuno è stato considerato correlato al trattamento.

EVENTI AVVERSI RELATIVI AL TRATTAMENTO

L'RR complessivo per sviluppare almeno un TEAE, escludendo i SAE, durante il trattamento è stato 1.07 [(IC 95% 0,94-1,22); p = 0.313]. I TEAE segnalati tra i pazienti in terapia con ESL sono stati: cefalea (12,0%), sonnolenza (9,2%), vertigini (3,7%), atassia (1,2%), diplopia (6,0%), nausea (4,1%), vomito (6,0%), astenia (2,3%), ansia (1,2%), insonnia (1,2%) ed irritabilità (1,2%). Gli eventi avversi non sono risultati significativamente associati al trattamento con ESL. Sono state riscontrate poche e non significative modifiche negli esami di laboratorio ematologici e biochimici in entrambi i gruppi di trattamento. Nello studio 305, è stato segnalato un aumento delle gamma-glutamilttransferasi (GGT), considerate clinicamente significative dagli Autori, solo in 3 soggetti nel gruppo ESL ed in 1 nel gruppo placebo. Invece nello studio 208 sono stati segnalati una lieve riduzione degli ormoni tiroidei ed un caso di ipotiroidismo rispettivamente nel gruppo ESL e placebo.

CONCLUSIONI

Alla dose giornaliera di 30 mg/kg e fino ad un massimo di 1200mg, l'ESL aggiuntiva è stata associato ad una riduzione della frequenza delle crisi di circa il 33% rispetto all'11% nel braccio placebo. Per quanto riguarda la riduzione delle crisi del 50% o più, quasi il 45% dei pazienti trattati con ESL sono risultati *responders* rispetto a circa il 30% dei pazienti nel gruppo placebo. Al contrario, l'efficacia della dose giornaliera di 20 mg/kg non ha causato riduzioni significative delle crisi. Tuttavia, non può essere ancora escluso che il dosaggio di 20 mg/kg/giorno possa rappresentare una valida opzione terapeutica in alcuni

pazienti selezionati, ovviamente ciò necessita ulteriori studi. Inoltre, è da sottolineare come l'età dei pazienti possa influenzare la risposta al trattamento con ESL. La sotto-analisi per età suggerisce una maggiore efficacia del trattamento con ESL nei pazienti di età superiore ai 6 anni ed inferiore efficacia, dato però non statisticamente significativo, nella fascia di età compresa tra 2 e 6 anni. Negli ultimi decenni, molti farmaci sono stati commercializzati per trattare l'epilessia. Esistono pochi o nessun studio testa a testa di comparazione tra i farmaci e prove ancora insufficienti suggeriscono come ed in quale ordine devono essere scelti i farmaci *add-on* e come combinarli tra loro. Per quanto riguarda l'ESL pare possa essere efficace e tollerata, una volta al giorno, come opzione di trattamento per pazienti epilettici pediatrici refrattari, ma per questo farmaco non esistono ancora studi comparativi con altri farmaci. Perciò, l'uso dell'ESL nel trattamento di bambini e adolescenti con epilessia focale rimane da determinare e sono necessari ulteriori studi in futuro.

PUNTI CHIAVE

- *L'ESL è un nuovo farmaco antiepilettico a somministrazione mono-giornaliera che agisce bloccando in maniera uso dipendente i canali del sodio voltaggio dipendenti*
- *L'ESL è stata approvata sia in mono che in terapia aggiuntiva per le crisi ad insorgenza focale negli adulti ed è stata recentemente autorizzata come trattamento add-on nei pazienti pediatrici dall'European Medicines Agency e dalla Food and Drug Administration*
- *ESL pare essere efficace e tollerata, una volta al giorno, come opzione di trattamento per pazienti epilettici pediatrici refrattari, ma per questo farmaco non esistono ancora studi comparativi ed i trials di fase avanzata e che seguano determinati criteri sono pochi.*

BIBLIOGRAFIA

1. Oka, E. *et al.* Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia* **47**, 626–30 (2006).
2. Guerrini, R. Epilepsy in children. *Lancet (London, England)* **367**, 499–524 (2006).
3. Donner, E. J. *et al.* Understanding Death in Children With Epilepsy. *Pediatr. Neurol.* **70**, 7–15 (2017).
4. Lattanzi, S. *et al.* Eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in partial-onset epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* **137**, 29–32 (2018).
5. Doty, P. *et al.* Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1291**, 56–68 (2013).
6. European Medicines Agency- Find medicine- Zebinix. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000988/human_med_001172.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. (Accessed: 24th June 2018)
7. Effects of Eslicarbazepine Acetate (Esl, Bia 2-093) on Cognitive Function in Children With Partial Onset Seizures - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01527513>. (Accessed: 24th June 2018)
8. Eslicarbazepine Acetate (BIA 2 093) as Therapy for Refractory Partial Seizures in Children - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00988156>. (Accessed: 24th June 2018).