

# SICUREZZA E TOLLERABILITÀ DI RUFINAMIDE IN PAZIENTI PEDIATRICI CON SINDROME DI LENNOX-GASTAUT: STUDIO 303

*A cura della dott.ssa Roberta Roberti*

## INTRODUZIONE

La sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) è una severa encefalopatia epilettica che tipicamente si manifesta tra i 3 e i 7 anni di età<sup>1, 2, 3</sup>. È caratterizzata dalla presenza di diversi tipi di crisi (toniche, atoniche, assenze atipiche), pattern elettroencefalografico anomalo, disabilità cognitiva e disturbi del comportamento (iperattività, aggressività e tratti autistici)<sup>1, 2, 4</sup>. La diagnosi precoce di LGS è fondamentale per impostare un adeguato trattamento<sup>1</sup>. Per controllare i diversi tipi di crisi associate a LGS vengono utilizzate varie combinazioni di farmaci antiepilettici che includono acido valproico, lamotrigina, topiramato, clobazam, felbamato e rufinamide; i trattamenti non farmacologici includono la stimolazione del nervo vago, la stimolazione elettrica del nucleo talamico centromediano e la dieta chetogenica<sup>5</sup>. Tuttavia è difficile ottenere il controllo delle crisi a lungo termine con conseguenti complicanze, disabilità cognitive e disturbi del comportamento<sup>2, 3, 4</sup>.

## RUFINAMIDE

La rufinamide è un derivato triazolico non correlato strutturalmente a nessun altro farmaco antiepilettico attualmente approvato<sup>6</sup>. I modelli sperimentali hanno indicato che la rufinamide riduce l'iperexcitabilità neuronale prolungando la durata dello stato di inattivazione del canale del sodio voltaggio-dipendente (Nav1.1; SCN1A)<sup>7, 8, 9</sup>. La rufinamide ha ottenuto l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) nel 2008 ed è attualmente indicata negli USA come terapia aggiuntiva delle crisi associate a LGS nei pazienti di età superiore a un anno e negli adulti<sup>10</sup>. In 53 Paesi, tra cui il Canada e i Paesi dell'UE, è stata approvata come terapia aggiuntiva delle crisi associate a LGS nei pazienti di età pari o superiore a 4 anni. La sua approvazione come terapia aggiuntiva si basa soprattutto sui risultati dello studio 022, uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in pazienti affetti da LGS, di età compresa tra i 4 e i 30 anni, con crisi non adeguatamente controllate. Dopo 12 settimane di trattamento, l'aggiunta di rufinamide alla terapia ha determinato, una riduzione statisticamente significativa della frequenza delle crisi totali ( $p=0.0015$ ) e una riduzione della loro severità rispetto al placebo ( $p=0.0041$ )<sup>11</sup>.

### STUDIO 303

Lo studio 303, multicentrico, randomizzato, di fase III, è stato condotto tra il 2011 e il 2015, per valutare la sicurezza, la tollerabilità della rufinamide in pazienti pediatrici con LGS e crisi non controllate ed ha coinvolto 19 centri dislocati tra Canada, Francia, Grecia, Italia, Polonia e Stati Uniti. I pazienti inclusi nello studio avevano età compresa tra 1 e 4 anni, diagnosi di LGS e avevano ricevuto dosi stabili di farmaci antiepilettici per almeno 4 settimane senza ottenere una adeguata risposta. Il primo gruppo (25 pazienti), ha ricevuto in aggiunta al trattamento iniziale una sospensione orale di rufinamide (dose target di mantenimento  $\leq 45\text{mg/Kg/die}$ ); il secondo gruppo (12 pazienti), ha ricevuto in aggiunta un altro farmaco antiepilettico quale lamotrigina (5 pazienti), clobazam (2 pazienti), topiramato (2 pazienti), fenobarbital (1 paziente), acido valproico (1 paziente) e zonisamide (1 paziente). Il periodo di trattamento è stato di 106 settimane, costituito da una prima fase di titolazione del farmaco, della durata di due settimane e una seconda fase di mantenimento di 104 settimane. È stata condotta un'analisi ad interim a sei mesi dall'inizio dello studio dalla quale è emerso che il profilo farmacocinetico della rufinamide nei bambini di età compresa tra 1 e 4 anni era sovrapponibile a quello dei pazienti di età superiore ai 4 anni <sup>12</sup>; pertanto, nel 2015 gli USA hanno esteso l'indicazione della rufinamide ai pazienti di età maggiore di 1 anno <sup>10</sup>.

Per quanto riguarda la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine, sono stati riportati eventi avversi in 22 pazienti nel gruppo trattato con rufinamide e in 10 pazienti nel gruppo trattato con altro farmaco. *Nel gruppo della rufinamide gli eventi avversi registrati sono stati soprattutto infezioni delle alte vie respiratorie (28%), vomito (28%), sonnolenza (20%) e polmonite (20%); nel gruppo che ha ricevuto un altro trattamento si sono registrate infezioni delle alte vie respiratorie (33.3%), diarrea (25%), crisi (25%), ipertermia (25%).* In entrambi i gruppi *gli eventi sono stati considerati per lo più lievi o moderati* e ritenuti possibilmente o probabilmente correlati ai farmaci in studio in metà dei casi (tabella 1). In 10 pazienti del gruppo trattato con rufinamide e in 5 pazienti dell'altro gruppo, si sono verificati eventi avversi gravi, tali da richiedere il ricovero ospedaliero o il prolungamento della durata di un preesistente ricovero; tra questi *eventi avversi gravi* registrati gli sperimentatori hanno attribuito al trattamento con rufinamide *un caso di broncopolmonite, un caso di polmonite ab ingestis e uno stato epilettico*, mentre hanno correlato un evento di crisi e uno di letargia al trattamento con altri farmaci. Nel gruppo trattato con rufinamide si è verificato un decesso per polmonite dopo 994 giorni di trattamento, evento non considerato correlato all'uso del farmaco. In entrambi i gruppi, gli eventi avversi che hanno portato a sospendere il trattamento sono stati rari: vomito per 2 pazienti trattati con rufinamide e rash in un paziente trattato con altro farmaco.

Tabella 1. EVENTI AVVERSI STUDIO 303

EVENTO AVVERSO	Rufinamide (N=25), n(%)	Altri antiepilettici (N=12), n(%)	Totale (N=37), n(%)
Infezioni delle alte vie respiratorie	7 (28.0)	4 (33.3)	11 (29.7)
Vomito	7 (28.0)	1 (8.3)	8 (21.6)
Polmonite	5 (20.0)	0	5 (13.5)
Sonnolenza	5 (20.0)	0	5 (13.5)
Diarrea	4 (16.0)	3 (25.0)	7 (18.9)
Ipertermia	4 (16.0)	3 (25.0)	7 (18.9)
Crisi	2 (8.0)	3 (25.0)	5 (13.5)

## DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

La valutazione della sicurezza a lungo termine e della tollerabilità della rufinamide nei pazienti pediatrici con LGS ha evidenziato che il tasso di incidenza di eventi avversi e la frequenza di eventi avversi severi sono risultati sovrapponibili tra i gruppi trattati con rufinamide e quelli trattati con altri farmaci antiepilettici. Alcuni eventi sono stati registrati più frequentemente nel gruppo trattato con rufinamide (vomito, polmonite, sonnolenza) altri sono stati registrati più frequentemente nel gruppo trattato con altri antiepilettici (diarrea, ipertermia, crisi). Non ci sono stati eventi avversi che hanno caratterizzato un gruppo piuttosto che un altro e le infezioni delle alte vie respiratorie sono stati gli eventi più comuni in entrambi i gruppi. Il profilo di sicurezza e tollerabilità riportato per i pazienti di età compresa tra 1 e 4 anni è paragonabile a quello riportato nei pazienti di età compresa tra 1 e 50 anni in precedenti studi<sup>11,15,16</sup> ed è in linea con il profilo di sicurezza noto della rufinamide<sup>10</sup>. Da una revisione di quanto presente in letteratura, il trattamento a lungo termine con rufinamide non ha evidenziato la comparsa di eventi avversi nuovi o inaspettati<sup>17</sup>. Pertanto la rufinamide rappresenta una valida opzione terapeutica come terapia aggiuntiva delle crisi non adeguatamente controllate, associate a LGS, in bambini di età compresa tra 1 e 4 anni.

## TAKE-HOME MESSAGE

- *La sindrome di Lennox-Gastaut (LGS) è una severa encefalopatia epilettica caratterizzata da disabilità cognitiva, disturbi del comportamento e crisi difficili da controllare che richiede l'impostazione precoce di un adeguato trattamento*
- *La rufinamide è un derivato triazolico approvato in 53 Paesi come terapia aggiuntiva delle crisi associate a LGS nei pazienti di età pari o superiore a 4 anni.*
- *Lo studio 303 ha raccolto i dati di sicurezza e tollerabilità del farmaco su una popolazione di età compresa tra 1 e 4 anni*
- *Gli eventi avversi registrati, considerati per lo più lievi o moderati, sono stati soprattutto infezioni delle alte vie respiratorie (28%), vomito (28%), sonnolenza (20%) e polmonite (20%)*
- *La rufinamide sembra essere una valida opzione terapeutica come terapia aggiuntiva delle crisi associate a LGS in bambini di età compresa tra 1 e 4 anni.*

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Arzimanoglou A, Resnick T. All children who experience epileptic falls do not necessarily have Lennox-Gastaut syndrome... but many do. *Epileptic Disord* 2011;13 (Suppl. 1) :S 3e13.
2. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglou A. Expert opinion on the management of Lennox-Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol* 2017; 8:505.
3. Gastaut H, Roger J, Soulayrol R, et al. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as "petit mal variant") or Lennox syndrome. *Epilepsia* 1966; 7:139e79.
4. Van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4:1001e19.
5. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8:82e93.
6. Arroyo S. Rufinamide. *Neurotherapeutics* 2007; 4:155e62.
7. McLean M, Schmutz M, Pozza A, Wamil M. The influence of rufinamide on sodium currents and action potential firing in rodent neurons *Epilepsia*, 46 (2005), p. 296.
8. Gilchrist J, Dutton S, Diaz-Bustamante M, et al. Nav1.1 modulation by a novel triazole compound attenuates epileptic seizures in rodents. *ACS Chem Biol* 2014; 9: 1204-12).
9. Mueller A, Boor R, Coppola G, et al. Low long-term efficacy and tolerability of add-on rufinamide in patients with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* 2011; 21:282-4.
10. Food and Drug Administration (FDA). Banzel® prescribing information. June 2015.
11. Glauser TA, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008; 70:1950e8.
12. Arzimanoglou A, Ferreira JA, Satlin A, et al. Safety and pharmacokinetic profile of rufinamide in pediatric patients aged less than 4 years with Lennox-Gastaut syndrome: an interim analysis from a multicenter, randomized, active controlled, open-label study. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20:393e402
13. Basten M, Tiemeier H, Althoff RR, et al. The stability of problem behavior across the preschool years: an empirical approach in the general population. *J Abnorm Child Psychol* 2016; 44:393e404.
14. Schwichtenberg AJ, Young GS, Hutman T, et al. Behavior and sleep problems in children with a family history of autism. *Autism Res* 2013; 6:169e76.
15. Coppola G, Grosso S, Franzoni E, et al. Rufinamide in children and adults with Lennox-Gastaut syndrome: first Italian multicenter experience. *Seizure* 2010; 19:587e91.
16. Kluger G, Kurlemann G, Haberlandt E, et al. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and adults with refractory epilepsy: first European experience. *Epilepsy Behav* 2009; 14:491e5.
17. Pasquale Striano 1, Rob McMurray 2, Estevo Santamarina 3, Mercè Falip. Rufinamide for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: evidence from clinical trials and clinical practice. *Epileptic Disord* 2018; 20 (1): 13-29).