

SICUREZZA A LUNGO TERMINE DELLA RETIGABINA

A cura della Dott.ssa Martina Tallarico

TAKE HOME MESSAGES

- La retigabina è un farmaco antiepilettico che agisce facilitando l'apertura di alcuni canali del potassio;
- L'efficacia del farmaco è stata valutata in 4 studi clinici controllati con placebo, della durata di 18 settimane, condotti su pazienti adulti farmaco-resistenti in aggiunta ad altri farmaci antiepilettici;
- Retigabina ha mostrato un'efficacia statisticamente significativa vs placebo, con un tasso di responder (numero di pazienti con una riduzione degli attacchi epilettici > 50% rispetto al basale) almeno doppio rispetto al placebo
- Il profilo di sicurezza della retigabina, negli adulti con crisi ad esordio focale (FOS), indicato dagli studi di estensione riflette quello degli studi registrativi.

INTRODUZIONE

L'epilessia è una patologia neurologica cronica caratterizzata dalla persistente predisposizione a sviluppare crisi epilettiche e dalle conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali di questa condizione¹. L'epilessia colpisce circa 6 milioni di persone in Europa e circa 65 nel mondo, tanto da essere riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come malattia sociale¹⁰. La cura dell'epilessia si basa sull'utilizzo dei farmaci antiepilettici (FAE). Questi ultimi agiscono principalmente bloccando l'inizio o la diffusione dell'attacco epilettico tramite meccanismi che modificano l'attività dei canali ionici delle membrane delle cellule nervose oppure l'attività dei neurotrasmettitori. Ad oggi sono disponibili 26 farmaci antiepilettici, che permettono un controllo completo delle crisi attraverso la monoterapia in circa il 70% dei pazienti². Il 30% dei pazienti è considerato farmacoresistente, e richiede una terapia di associazione. La retigabina è un farmaco approvato negli Stati Uniti e in Europa nel 2011 per il trattamento aggiuntivo delle crisi ad esordio parziale (POS) di pazienti con età pari o superiore a 18 anni affetti da epilessia. Il farmaco, noto

anche con il nome di ezogabina, agisce con un meccanismo d'azione specifico, sui canali neuronali del potassio KCNQ, ed è la prima molecola con questa funzione sviluppata per il trattamento dell'epilessia³⁻⁵. La retigabina comporta la modulazione allosterica positiva dei canali al potassio di tipo voltaggio-dipendenti responsabili dell'eccitabilità neuronale. Il farmaco stimola l'apertura dei canali KCNQ2-5, riducendo il grado di depolarizzazione necessario per l'apertura del canale. Come risultato il canale si apre più velocemente e rimane aperto più a lungo: questo stabilizza il potenziale di membrana a riposo e sopprime l'eccitabilità elettrica sub-soglia (firing) nei neuroni⁴. Analogamente ad altri antiepilettici, il farmaco potenzia indirettamente anche l'attività del neurotrasmettitore GABA. Nel corso degli studi clinici a lungo termine con retigabina sono stati riportati casi di pigmentazione dei tessuti oculari, compresa la retina, con possibili alterazioni della vista, colorazione blu-grigia delle unghie, delle labbra e/o della cute⁶. A seguito delle segnalazioni sopra riportate, le autorità regolatorie europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2013 hanno modificato l'indicazione limitandone l'uso come trattamento aggiuntivo delle crisi focali con o da focali a tonico-cloniche bilaterali nei pazienti adulti, quando altre appropriate associazioni di farmaci antiepilettici sono risultate inadeguate o non tollerate e solo dopo aver valutato il rapporto rischio-beneficio.

EFFICACIA CLINICA

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha registrato la retigabina come terapia aggiuntiva sulla base dei risultati di 4 studi clinici multicentrici, randomizzati e controllati con placebo (vedi tabella 1). Negli studi in questione, la retigabina è stata utilizzata come terapia aggiuntiva in pazienti adulti con crisi focali, o da focali a tonico-cloniche bilaterali, refrattari al trattamento, pretrattati con almeno uno o due antiepilettici. L'età media dei pazienti randomizzati era di circa 39 anni, con una storia di epilessia da almeno 22 anni. Solo 8 pazienti avevano un'età >65 anni. La maggior parte dei pazienti (>75%) all'inclusione assumeva due antiepilettici e la frequenza basale mediana di crisi era compresa tra 8 e 12 attacchi in 28 giorni. I pazienti sono stati randomizzati a placebo o a retigabina 600, 900, 1.200 mg/die. Gli studi prevedevano una fase di titolazione con aumento progressivo del dosaggio e una fase di mantenimento (a dose costante) della durata di 8 o 12 settimane. Negli studi registrativi l'endpoint di efficacia era definito dalla variazione mediana percentuale della frequenza mensile di crisi durante il trattamento (comprensivo della fase di titolazione e fase di mantenimento). Gli studi RESTORE-1 e RESTORE-2 presentavano un secondo end-point di efficacia,

vale a dire la percentuale di pazienti responders definiti come quei pazienti in cui il numero di crisi era almeno dimezzato nella fase di mantenimento. Negli studi registrativi, i bracci di trattamento con retigabina si sono dimostrati statisticamente superiori a placebo. Nei dati di sicurezza aggregati dei 4 RCT (studi randomizzati controllati), le reazioni avverse ai farmaci (ADRs) sono state generalmente di intensità da lieve a moderata, e sono state riportate più comunemente durante le prime 8 settimane di trattamento. Eventi dose-dipendenti sono stati riscontrati a carico del sistema nervoso centrale, in particolare: capogiri (8.2% vs 2.1%), sonnolenza (22% vs 11.9%), stato confusionale (9.2% vs 2.6%), afasia (14.6% vs 5.9%), anomalie del coordinamento (7.1% vs 2.8%), tremore (8% vs 2.8%), compromissione della memoria (5.7% vs 2.6%), visione offuscata e stipsi^{3,4,7,8}. Sono state inoltre riportate ADRs a livello dell'apparato renale nel 17% dei trattati (vs 13% con placebo), in particolare il 5% dei pazienti ha riportato ritenzione urinaria (vs 3% con placebo)^{3,4,7,8}.

TABELLA 1. STUDI CLINICI

STUDIO	N° PAZIENTI	SCHEMA TERAPEUTICO	REFERENCE
NCT01227902	203	600 mg/die 900 mg/die 1200 mg/die Placebo	(7)
RESTORE 1	306	1200 mg/die Placebo	(3)
RESTORE 2	538	600 mg/die 900 mg/die Placebo	(4)
NCT01777139	30	600 mg/die 900 mg/die Placebo	(8)

TABELLA 2. EVENTI AVVERSI

CLASSIFICAZIONE PER SISTEMI E ORGANI	MOLTO COMUNE	COMUNE	NON COMUNE
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	-	Aumento del peso e dell'appetito	-
Disturbi psichiatrici	-	Stato confusionale Disturbi psicotici Ansia	-
Patologie del sistema nervoso	Capogiri Sonnolenza	Amnesia Afasia Vertigini Parestesia Tremore Disturbi dell'equilibrio, dell'andatura e del coordinamento Disfasia Disartria Disturbi dell'attenzione Mioclono	Ipocinesia
Patologie dell'occhio	Alterazioni della pigmentazione dei tessuti oculari, compresa la retina, dopo diversi anni di trattamento	Diplopia Visione offuscata Maculopatia vitelliforme acquisita	-
Patologie gastrointestinali	-	Nausea Stipsi Dispepsia Secchezza delle fauci	Disfagia
Patologie epatobiliari	-	Aumento degli indici di funzionalità epatica	-
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Colorazione blu-grigia unghie, labbra, cute generalmente alle dosi più alte e dopo diversi anni di trattamento		Rash cutaneo Iperidrosi
Patologie renali e urinarie	-	Disuria Esitazione urinaria Ematuria	Ritenzione urinaria Nefrolitiasi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Astenia Malessere Edema periferico	

Per tutti e 4 gli studi al termine della fase in doppio cieco (titolazione + mantenimento) era previsto uno studio di estensione in aperto. Per gli studi RESTORE 1 e RESTORE 2, l'ingresso nella fase di estensione era preceduto da una "fase di transizione" in doppio cieco, (durata rispettivamente 4 e

6 settimane), in cui i pazienti trattati con il dosaggio massimo di retigabina continuavano ad assumere il farmaco alla dose abituale, mentre nei pazienti randomizzati a placebo o retigabina 600 mg/die, la dose veniva titolata fino a raggiungere la posologia massima testata negli studi di provenienza. Qualora i pazienti avessero deciso di non continuare nella fase di estensione in aperto, o qualora non fossero stati in grado di completare la "fase di transizione", sarebbero potuti uscire dagli studi e in entrambi i casi era prevista una riduzione graduale del dosaggio di retigabina nell'arco di 3 settimane. L'obiettivo principale dei quattro studi di estensione (NCT01336621; NCT01777139; NCT00310388 e NCT00310375) è stato valutare la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine della retigabina, attraverso il monitoraggio degli eventi avversi gravi (SAE), e degli eventi avversi legati al trattamento (TEAE), insorti o dopo la prima somministrazione del farmaco o entro 30 giorni dall'ultima somministrazione^{3,4,7,8}. La valutazione dell'efficacia a lungo termine è stato un obiettivo secondario in tutti e quattro gli studi in aperto. Anche durante il follow-up di sicurezza, sono state monitorate le ADRs correlate a decolorazione/pigmentazione dell'occhio/della pelle. La percentuale di pazienti che ha interrotto gli studi a causa di ADRs è variata dal 17% al 28%, mentre il 60%-77% ha sospeso a causa di altri motivi, tra cui un non soddisfacente risposta terapeutica, la mancanza di volontà o l'incapacità di continuare lo studio. Nello studio NCT01336621, il 68% dei pazienti ha lamentato una ADR correlabile alla retigabina, nell'1% dei casi si è trattato di SAE e nel 17% è stato necessario la sospensione del farmaco. Nello studio NCT01777139, l'83% dei pazienti ha presentato un TEAE con retigabina che nel 23% dei casi ha richiesto la sospensione del farmaco, tuttavia, non sono stati registrati SAE. Nello studio di estensione NCT00310388, si sono registrati 173 casi (86%) di TEAE, nel 27% dei casi è stato necessario sospendere il trattamento mentre nel 9% si è trattato di SAE. Nello studio NCT00310375, il 96% dei pazienti ha presentato un TEAE, nell'8% si è trattato di SAE, nel 28% è stata necessaria la sospensione della terapia. I dati di sicurezza aggregati dei 4 studi di estensione riflettono quelli degli studi registrativi, confermando il capogiro come la ADR più frequente (14%-40%). Nel corso degli studi registrativi, le ADRs a carico della vescica, imputabili all'azione della retigabina sui canali del potassio e alla conseguente riduzione della contrattilità del muscolo detrusore, hanno interessato il 5% dei pazienti. Di conseguenza i protocolli degli studi di estensione hanno previsto esami ecografici per valutare l'RVPM (residuo post-minzionale), tuttavia, la maggior parte dei pazienti ha mantenuto i valori del RVPM basali entro intervalli normali (< 50 ml)⁹. Nel trattamento a lungo termine è stata segnalata un'incidenza superiore di anomalie a livello oculare, 43%-73% nei pazienti sottoposti a retigabina rispetto al 20-45% della popolazione epilettica generale in terapia con altri FAE. Tuttavia, non è stato effettuato

un esame oculistico al basale, per cui è difficile stabilire se la differenza tra i due gruppi (retigabina vs FAE) sia imputabile al trattamento con retigabina o a una predisposizione genetica della popolazione epilettica refrattaria. Nel 3%-7% dei pazienti trattati con retigabina sono stati segnalati casi di pigmentazione retinica, mentre fenomeni di pigmentazione oculare non retinica hanno interessato lo 0-8% dei pazienti. Sono state altresì evidenziate anomalie retiniche diverse dalla pigmentazione nell'11%-36% dei pazienti e disturbi del nervo ottico nel 4%-32%. La riduzione clinicamente significativa dell'acuità visiva ha interessato il 6-16% dei pazienti, e nella maggior parte dei casi poteva essere spiegata da cataratta, alterazioni senili, glaucoma o retinopatia diabetica. Dall'inizio del trattamento con retigabina, il tempo di comparsa delle ADRs è variato in media da 1.5 a 6 anni nel caso della pigmentazione retinica e da 0.5 a 6 anni per la pigmentazione oculare non retinica. Sono stati inoltre, identificati 4 casi di maculopatia vitelliforme, diagnosticati attraverso tomografia ottica computerizzata (OCT). Oltre alle anomalie oculari che nel 2013 hanno portato a restrizioni nell'indicazione terapeutica di retigabina, sono stati osservati cambiamenti nella colorazione della pelle e/o delle mucose, delle unghie e delle labbra. Nel 17%-57% dei pazienti in trattamento con retigabina si è osservato colorazione blu-grigia delle unghie e nel 17%-59% l'alterazione della pigmentazione ha interessato la pelle. Dall'inizio del trattamento con il farmaco, il tempo di comparsa delle ADRs è stato di circa 2.43 anni per lo studio NCT01336621, 6.63 per il NCT00310388 e 5.37 anni NCT00310375. Nello studio NCT01777139 non sono state osservate patologie a carico della cute e del tessuto sottocutaneo. Nel 3% - 23% dei soggetti, le ADRs a carico della pelle sono risultate gravi. Nella fase di follow-up di sicurezza in alcuni soggetti è stata segnalata reversibilità della pigmentazione retinica, 1 caso nello studio NCT01336621 e 1 nello studio NCT00310375; il tempo necessario alla risoluzione dell'evento è stato rispettivamente di 157 e 317 giorni. Nei quattro studi di estensione, la pigmentazione oculare non retinica si è risolta completamente in un totale di 13 pazienti; il tempo di risoluzione dalla sospensione del farmaco è variato da 119 a 312 giorni. Su un totale di 29 pazienti, con patologie a carico della cute e dei tessuti sottocutanei, è stata condotta la fase di follow-up di sicurezza. In seguito a sospensione del trattamento la reversibilità completa dell'evento ha interessato 10 soggetti. Richiedendo in media un tempo di 380 e 582 giorni. Nel corso del follow-up sono stati segnalati 3 SAE: 1 caso di carcinoma mammario nello studio NCT01336621 (potenzialmente TEAE) e 2 casi di necrosi gastrointestinale nello studio NCT00310388.

In conclusione, il profilo di sicurezza della retigabina, negli adulti con FOS indicato dagli studi di estensione riflette quello degli studi registrativi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel J, J.r. «Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)». *Epilepsia*. 2005; 46, 470–2.
- 2) Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009
- 3) French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, Yacubian EM, Shin P, Hall S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology* 2011; 76:1555–63.
- 4) BrodieMJ, LercheH, Gil-NagelA, Elger C, Hall S, Shin P et al. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology* 2010; 75:1817–24.
- 5) Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, Nohria V, Alves WM. Randomized, multicenter, dose- ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology* 2007; 68:1197–204.
- 6) Garin Shkolnik T, Feuerman H, Didkovsky E, Kaplan I, Bergman R, Pavlovsky L, et al. Blue-gray mucocutaneous discoloration: a new adverse effect of ezogabine. *JAMA Dermatol* 2014; 150:984–9.
- 7) Lerche H, Daniluk J, Lotay N, DeRossett S, Edwards S, Brandt C. Efficacy and safety of ezogabine/retigabine as adjunctive therapy to specified single antiepileptic medications in an open-label study of adults with partial-onset seizures. *Seizure* 2015; 30:93–100.
- 8) Lim KS, Lotay N, White R, Kwan P. Efficacy and safety of retigabine/ezogabine as ad- junctive therapy in adult Asian patients with drug-resistant partial-onset seizures: a randomized, placebo-controlled phase III study. *Epilepsy Behav* 2016; 61:224–30.
- 9) Kelly CE. Evaluation of voiding dysfunction and measurement of bladder volume. *Rev Urol* 2004.
- 10) Hirtz, D. *et al.* How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology* (2007).