

NUOVO FARMACO CONTRO LA SLA MELAZZINI: “L’ITALIA È PIÙ AVANTI ORA TOCCA ALL’EMA AUTORIZZARE”

Con la Legge 648 il nostro Paese è capofila in Europa nel rendere limitatamente disponibile l’edaravone, primo trattamento contro la malattia neurodegenerativa dopo vent’anni. Un’altra molecola è in fase avanzata di sperimentazione clinica e gli studi preclinici e traslazionali non mancano.

Ne parla il direttore generale dell’Aifa ed ex presidente Aisla

► **Cristina Tognaccini**

AboutPharma and Medical Devices
ctognaccini@aboutpharma.com

Vent’anni. È il tempo intercorso tra l’ultimo farmaco approvato contro la Sclerosi laterale amiotrofica (riluzolo, 1995) e l’arrivo dell’edaravone (Radicut o Radicava negli Usa). Almeno in Italia, che con l’approdo del medicinale questa estate, si è aggiudicata il titolo di primo Paese europeo a rendere disponibile un nuovo trattamento contro la Sla. Inizialmente messo a punto in Giappone per la cura dell’ictus, l’edaravone è stato oggetto negli anni di ripetuti studi sulla Sla con alti e bassi. I primi risultati infatti non furono incoraggianti perché non registrarono alcuna differenza significativa tra il gruppo trattato con il placebo e il medicinale. Analizzando i dati, tuttavia, i ricercatori notarono che una determinata popolazione mostrava una risposta interessante al farmaco. Così, proseguendo su questa strada e per successive sperimentazioni, si è arrivati a oggi. Le novità non finiscono qui: sono numerose le ricerche anche precliniche che stanno ponendo nuovi tasselli nella comprensione della patologia. E un’altra molecola – il guanabenz, un vecchio antipertensivo – è in una fase avanzata di sperimentazione clinica. Di questi temi parla Mario Melazzini, direttore generale dell’Aifa ed ex presidente dell’Associazione italiana sclerosi alterale amiotrofica (Aisla).

Professore, di recente al simposio sulla Sla organizzato da Aisla e Arisla sono stati pre-

sentati tre interessanti progetti di ricerca di base e traslazionale: sembra un momento “caldo”, cosa possiamo aspettarci?

La ricerca biomedica sta facendo passi avanti, svelando molte delle cause della degenerazione dei motoneuroni. Nonostante questo la Sla resta ancora una patologia complessa. Soprattutto perché i suoi meccanismi pato-fisiologici coinvolgono un ampio spettro di funzioni cellulari, come lo stress ossidativo, l’Rna processing, il trasporto assonale, il controllo di qualità delle proteine, l’angiogenesi e la neuroinfiammazione. Le mutazioni genetiche finora identificate inoltre, sono caratterizzate da modalità di trasmissione, penetranza (probabilità che il discendente che ha ereditato il gene sviluppi la malattia) ed espressività (quadro clinico e prognosi) variabili. Un ruolo determinante spetterà alla ricerca traslazionale, che dovrà favorire il collegamento tra la ricerca di base e la pratica clinica, trasferendone i risultati. Accade anche che questo flusso si inverte e che i dati ottenuti dall’esperienza clinica possano essere utilizzati dalla ricerca di base.

A che punto è lo studio Promise su guanabenz? Cosa si aspetta e che ricadute potrebbe avere per le persone affetta da Sla?

Lo studio Promise, dal titolo “Misfolding proteico, Sclerosi laterale amiotrofica e guanabenz”, è un trial clinico randomizzato e multicentrico di fase II con disegno di futilità, della durata di 24 mesi. È stato

avviato a dicembre 2016 e prevede l’arruolamento complessivo di 208 pazienti in 25 centri italiani. I risultati sono attesi per l’estate del 2018. La molecola, già impiegata come antipertensivo, è un principio attivo di estremo interesse per la cura della Sla. Le ricerche condotte in modelli sperimentali hanno mostrato un’efficacia nel modificare il decorso della malattia, agendo in modo specifico sul meccanismo che causa la formazione di aggregati proteici tossici per i motoneuroni. Lo studio ne sta verificando l’attività terapeutica e la sicurezza rispetto al placebo, utilizzando diverse posologie in pazienti affetti da Sla che assumono già riluzolo. L’obiettivo primario è valutare se guanabenz acetato, attraverso la sua attività neuroprotettiva, sarà in grado di modificare il decorso clinico dei pazienti (mediante il sistema di stadiazione della malattia Als-Mitos, basato sulle perdite di funzione determinate dai quattro domini della scala Alsfrs-f cammino comunicazione, deglutizione, respirazione), monitorando la sicurezza e la tollerabilità del trattamento durante tutta la sperimentazione. Il trial ha inoltre un disegno di futilità: punta cioè a comprendere se la molecola è sufficientemente promettente per avviare uno studio di fase III, in cui il farmaco sarà somministrato a un campione più ampio di pazienti.

Sia il guanabenz sia l’edaravone sono molecole sviluppate per altre patologie che poi



si è scoperto essere efficaci anche per la Sla: si fa fatica a sviluppare nuove molecole per questa patologia?

La multifattorialità e l'eterogeneità fenotipica della Sla sono probabilmente alla base del fallimento di diversi trial clinici e della mancanza ancora oggi di una terapia che ne modifichi la storia naturale. Poiché la degenerazione dei motoneuroni nella Sla è sottesa da un ampio spettro di alterazioni delle funzioni cellulari, è difficile che un unico farmaco, con un solo meccanismo d'azione, possa contrastare la progressione della malattia. Il quadro clinico, inoltre, presenta una grande variabilità sia in termini di presentazione/fenotipo (ad esempio, le forme bulbari sono caratterizzate dal prevalere di sintomi particolari, come disturbi di linguaggio, deglutizione e salivazione, le forme pseudobulbari da altri segni, quali l'incontinenza emotiva che può manifestarsi con crisi di riso o pianto, mentre nelle forme a prevalenza del motoneurone, prevale la spasticità) sia in termini di prognosi. Gli effetti selettivi di alcuni farmaci, come l'edaravone che ha mostrato efficacia in una ristretta coorte di pazienti, suggeriscono l'importanza di concentrare l'attenzione su biomarkers in grado di indicare quali pazienti possono beneficiare di alcuni farmaci piuttosto che di altri, al fine di consentire la strategia terapeutica migliore.

L'Italia ha approvato l'edaravone?

No, ma ne ha consentito l'accesso rimborsato

tramite la Legge 648 per un set di pazienti che nello studio registrativo MCI 186-19 ha dimostrato di trarne un beneficio certo. Poiché il farmaco è destinato al trattamento di una patologia neurodegenerativa, sarà l'Agenzia europea dei medicinali (Ema) a pronunciarsi sulla sua autorizzazione. Sinora l'edaravone ha ricevuto dall'Ema l'Orphan designation (nel 2014 il prodotto con formulazione orale dell'azienda Treeway B.V. e nel 2015 quello con formulazione endovenosa di Mitsubishi), che renderà il processo autorizzativo più rapido.

Perché il percorso dell'edaravone è stato così complicato?

Il percorso si è protratto per 13 anni, includendo diversi studi di Fase III. L'unico ad averne mostrato l'efficacia è lo studio giapponese multicentrico denominato MCI 186-19, collegato allo studio precedente MCI-186. I dati conclusivi di quest'ultimo non avevano mostrato differenze significative tra i pazienti trattati con edaravone rispetto a chi aveva assunto il placebo. Tuttavia, dall'analisi post-hoc dei dati emersi è stato selezionato il profilo clinico dei soggetti che avevano mostrato un trend migliore nell'evoluzione della malattia. Nel successivo studio MCI 186-19 sono stati arruolati soltanto i pazienti con tali caratteristiche cliniche, al fine di avere maggiori informazioni circa gli effetti del trattamento nel sottogruppo.

Quanto è importante la popolazione in studio per patologie del Sistema nervoso centrale?

I criteri di selezione sono senza dubbio importanti: maggiore è la selezione dei pazienti arruolati nei trial, più limitata sarà la popolazione di pazienti per cui saranno riconosciute l'efficacia e la sicurezza di un farmaco. Tali disegni consentono di individuare prodotti mirati per forme di malattia con quadri particolari, evitando così che altri soggetti si sottopongano a trattamenti privi di efficacia e si esponano al rischio di reazioni avverse.

In Olanda è in fase di sperimentazione una formulazione orale dell'edaravone, che avrebbe indubbi vantaggi per i pazienti: sono previsti altri studi clinici in Europa?

Considerando che l'infusione endovenosa dura circa 60 minuti e costringe il paziente, almeno nelle prime fasi, a recarsi nei centri specializzati, semplificherebbe molto il trattamento. È noto che l'azienda Treeway B.V., produttrice della formulazione orale, è in contatto con l'Ema per avere supporto scientifico nella pianificazione di studi clinici, per valutare l'efficacia e la sicurezza di edaravone in formulazione orale. Prevede, inoltre, di allargare le ricerche alla popolazione pediatrica e di condurre studi di fase 3, dopo gli incoraggianti risultati degli studi di fase precoce, come Adore (ALS Deceleration study with Oral Edaravone) a dosi singole e multiple su soggetti sani e pazienti Sla.

Per quanto riguarda il coinvolgimento dei pazienti nella ricerca, qual è la situazione italiana?

Il nuovo regolamento europeo sulla sperimentazione clinica (che entrerà in vigore il prossimo ottobre 2018) prevederà un maggior coinvolgimento diretto nel disegno dei trial. Il dialogo è comunque molto attivo e i pazienti sono sempre più informati e presenti. Le aziende stanno iniziando a collaborare attivamente con i pazienti e Aifa è sempre attenta alle richieste che riceve. ▴

Parole chiave

Sclerosi laterale amiotrofica, edaravone, riluzolo, radicut, guanabenz

Aziende/Istituzioni

Agenzia italiana del farmaco (Aifa), Associazione italiana sclerosi alterale amiotrofica (Aisla), Fondazione Italiana di ricerca per la Sla (AriSLA), Agenzia europea dei medicinali (Ema), Treeway B.V., Tanabe Mitsubishi