

# Nota aclaratoria de fármacos contra la ELA

Jul. 2017

## Índice de contenidos

<i>INTRODUCCIÓN.</i> ....	2
<i>RILUZOL.</i> ....	4
<i>EDARAVONE.</i> ....	12
<i>MASITINIB.</i> ....	15
<i>TIRASEMTIV.</i> ....	17

## INTRODUCCIÓN.

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), que fue caracterizada inicialmente por Charles Bell en 1830 si bien la describió de forma completa y le dio su nombre Jean-Martin Charcot en 1874, es una enfermedad neurológica devastadora que resulta en la degeneración selectiva de ambos grupos de neuronas motoras, las superiores (NMS) y las inferiores (NMI)(Mathis et al. 2017). Esta enfermedad letal (habitualmente en el plazo de 3 a 5 años) se caracteriza por una debilidad asimétrica y progresiva y la atrofia tanto de los músculos de los miembros, como de los torácicos, abdominales y bulbares.

Sin embargo, la ELA también se relaciona con una degeneración multisistémica con algunos otros signos: deterioro cognitivo (en ocasiones demencia frontotemporal), signos extrapiramidales, deformidades posturales, e incluso neuropatía de fibra pequeña o ligeras alteraciones oculomotoras.

La mayoría de los casos de ELA son esporádicos, si bien las formas familiares publicadas se encuentran en torno al 5-10 % del total de los casos. El diagnóstico de la ELA sigue basado en las características fenotípicas, recayendo sobre la identificación de signos de NMS y NMI. Los criterios clínicos para su diagnóstico se establecieron en el año 1994 (criterios de El Escorial) y después, una vez revisados, cambiaron en 2008 por criterios de tipo electro-clínico (criterios de Awaji) que poseen la misma especificidad pero mayor sensibilidad (Mathis et al. 2017).

La Fundación Francisco Luzón, con el fin de trasladar a la sociedad un mayor conocimiento sobre la enfermedad, su tratamiento y diagnóstico, avalado por el conocimiento científico actual, ha solicitado su colaboración a distintos especialistas para la elaboración del presente informe sobre cuatro fármacos aprobados o en investigación para su uso en ELA:

- Riluzol: Único fármaco aprobado por las diferentes agencias para el tratamiento de la ELA.
- Edaravone: Fármaco aprobado en Japón (2015) y por la FDA americana (2017) para el tratamiento de la ELA.
- Masitinib: Medicamento no aprobado, del que está finalizándose un estudio fase II/III para comprobar su efecto neuroprotector y ralentizador de la neurodegeneración.
- Tirasemtiv: Fármaco en estudio para su posible uso en ELA.

El comité encargado de la elaboración de este informe ha contado con la participación de los siguientes profesionales:

- Alberto García Redondo (Coordinador del laboratorio de Investigación en ELA del Instituto de Investigación Sanitaria “i+12” de Madrid).
- Javier Riancho Zarrabeitia (Neurólogo Río Hortega. Servicio Neurología Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL. Coordinador de la Investigación en ELA en CIBERNED).
- Mónica Povedano Panadés (Directora de la Unidad de ELA del Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona. Jefe de sección de neurofisiología. Servicio de neurología Hospital de Bellvitge. Colaboradora del grupo de investigación de Enfermedades Neurológicas y Neurogenética de IDIBELL).
- Emilio Servera Pieras (Jefe del Servicio de Neumología el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Investigador del Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA).

A todos ellos, nuestro agradecimiento por su colaboración desinteresada.

*La información aquí suministrada no debe ser entendida en ningún caso como un sustituto del oportuno consejo médico profesional.*

## RILUZOL.

El Riluzol actúa a nivel del sistema neurológico en los pacientes de ELA, principalmente y según la dosis, evitando la excesiva activación de las neuronas motoras por el efecto aumentado de un neurotransmisor: el glutamato, provocando además la inactivación de los canales de sodio dependientes de voltaje. Esta teoría excitotóxica (que postula la destrucción de las neuronas motoras como respuesta a la activación excesiva de las mismas) dio lugar a la prueba del Riluzol en pacientes con ELA, que permanece hoy en día como la única terapia modificadora del progreso de la enfermedad en los afectados aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en España.

Actualmente persisten algunas consideraciones a tener en cuenta, como se comenta en este informe (ver a continuación):

- La falta de beneficio observado en algunas de las medidas de eficacia secundarias.
- La modesta prolongación de la supervivencia (de media unos pocos meses).

### ***Informe detallado sobre Riluzol***

Los mecanismos etiológicos implicados en el desarrollo de la ELA se unieron clásicamente al sistema neurotransmisor glutamatérgico, con la destrucción de las neuronas motoras inducidas por una excesiva activación de los receptores de glutamato en la hendidura sináptica – “EXCITOTOXICIDAD”.

Esta teoría excitotóxica en la ELA dio lugar al desarrollo de estrategias terapéuticas y finalmente a ensayos clínicos con riluzol, del que inicialmente se pensaba que actuaba exclusivamente como un inhibidor de la liberación de glutamato. Los efectos posteriores del riluzol se han postulado en una acción indirecta antagonista ante los receptores de glutamato, además de la inactivación de canales de sodio dependientes de voltaje.

El riluzol permanece a día de hoy como la única terapia modificadora del progreso de la enfermedad autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para el tratamiento de pacientes con ELA en España.

Ha habido muchos ensayos clínicos controlados de terapias específicas para la ELA. Y hasta mediados de los 1990, todos fueron negativos. Mientras emergía la evidencia de que la excitotoxicidad crónica provocada por glutamato podría acumularlo a niveles tóxicos y



RILUZOL (RILUTEK)

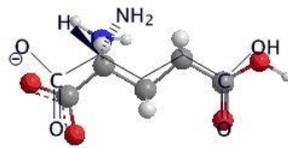
6-(trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-amina

Fórmula química:  $C_8H_5F_3N_2OS$

Peso molecular (g/mol): 234,20

m/z: 234.01 (100.0%), 235.01 (9.5%), 236.00 (4.5%)

Análisis elemental: C, 41.03; H, 2.15; F, 24.34; N, 11.96; O, 6.83; S, 13.69



Glutamato

contribuir de este modo a la muerte neuronal, se fundaron las bases racionales para comprometerse a realizar un ensayo clínico con riluzol, un fármaco con efectos complejos, pero que parecía bloquear la liberación presináptica del glutamato (Rothstein 1996). El primer ensayo clínico aleatorizado (ECA) demostró un modesto aumento en la supervivencia en pacientes tratados en comparación con los controles (placebo) (Bensimon et al. 1994). Sin embargo, surgieron muchas cuestiones tras este estudio, especialmente en vista del

beneficio desproporcionado observado en participantes con inicio de la enfermedad bulbar (orofaríngeo) en oposición a los que poseían un inicio en los músculos espinales (Rowland 1994).

Para discernir estos inconvenientes, se llevó a cabo un estudio mayor, de dosis-respuesta y de nuevo hubo un pequeño aumento de la supervivencia, estadísticamente significativo, en participantes que recibían la dosis intermedia y alta de riluzol (Il et al. 1996). Un tercer ensayo también llevado a cabo en Francia y Bélgica implicó a gente con ELA más avanzada que no había cumplido los criterios para el ensayo previo (Bensimon et al. 2002). En este estudio, no hubo una ventaja significativa en supervivencia en el grupo del riluzol. Un cuarto ensayo se llevó a cabo en Japón con múltiples mediciones y se diferenció de los otros 3 ensayos (Yanagisawa N, Tashiro K, Tohgi H, Mizuno Y, Kowa H, Kimuma J 1997). Este estudio, que implicó a un bajo número de participantes y con diversos puntos finales, fue negativo.

La distribución del fármaco fue aprobada en los EE.UU. y seguidamente en Australia y Canadá y en muchos países europeos.

Se publicó un Informe Asesor en 1997 por el subcomité de estándares de calidad de la Academia Americana de Neurología recomendando que el fármaco debería ofrecerse a los pacientes, pero con algunas restricciones (Greenberg et al. 1997).

Algunas revisiones publicadas han favorecido el uso del riluzol, pero sus conclusiones no se basaron en una revisión sistemática de la evidencia (H. J. 1996; Meininger et al. 1997; Miller et al. 1996; W. J. 1996). El informe de compras del Instituto Trent no recomendaba riluzol, expresando su preocupación en torno al coste-efectividad (Chilcott J, Golightly P, Jefferson D, McCabe CJ 1997). Un informe de Wessex llegó a una conclusión similar (Booth-Clibborn et al.

1997). El Comité para la propiedad de productos medicinales (CPPM) de la agencia europea del medicamento (AEM) para la evaluación de productos adicionales publicó que el riluzol había demostrado una modesta prolongación de la supervivencia (European & Products 1997). Su informe indicaba que había una evidencia adecuada de la eficacia del riluzol y un beneficio satisfactorio para recomendar la autorización de su venta. El Instituto Nacional para la Efectividad Clínica recomendó el uso de riluzol en el Reino Unido, basado en la revisión sistemática del Grupo Midlands así como en la información llegada de expertos y grupos de usuarios (Stewart, A, Sandercock, J, Bryan, S, Hyde, C, Barton, PM, Fry-Smith, A, Burls 2001). En la primera década del siglo XXI, un artículo basado en la evidencia de la práctica clínica de la Academia Americana de Neurología actualizó el Informe Asesor de 1997, recomendando riluzol para enlentecer la progresión de la enfermedad para pacientes con ELA (Academy et al. 2010).

En Europa, la EMEA (agencia europea del medicamento) aprobó la distribución de riluzol, bajo la marca Rilutek®.

La Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para el medicamento Rilutek el 10 de junio de 1996. La autorización de su comercialización fue de Rhône-Poulenc Rorer S.A., 20 avenue Raymond Aron. 92165 Antony Cedex, France. Y la fabricación se realizaba en Rhône-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Limited, Polígono Industrial Lisbunny, Nenagh, Co. Tipperary, República de Irlanda.

En España su distribución se lleva a cabo a través de las farmacias hospitalarias.

El texto completo del EPAR de Rilutek puede encontrarse en el sitio web de la Agencia en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000109/human\\_med\\_001039.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000109/human_med_001039.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Para más información sobre el tratamiento con Rilutek, lea el prospecto (también incluido en el EPAR) o póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

Desde el año 2011 la licencia del riluzol pasó a ser libre y hoy día lo fabrican varias compañías en distintas posologías.

**El Riluzol para la esclerosis lateral esclerosis (ELA) / enfermedad de neurona motora (ENM)**  
(Miller et al. 2012)

Estas son las conclusiones publicadas en el último informe Cochrane relacionado con el riluzol y publicado en el año 2012 por el Dr. Robert Miller, director del Centro de tratamiento e Investigación en ELA Forbes Norris en San Francisco, California, EE.UU.

Los cuatro ensayos examinados que incluyen supervivencia libre de traqueotomía incluyeron un total de 974 pacientes que tomaban riluzol y 503 pacientes tratados. No se han encontrado nuevos ensayos controlados aleatorizados. La calidad metodológica era aceptable y los tres ensayos eran comparables de forma sencilla, aunque uno de ellos (169 participantes) incluía

pacientes más mayores y en estadios más avanzados de la enfermedad y otro (195 participantes) tenía múltiples puntos finales.

El riluzol, a una dosis de 100 mg por día ofrece un beneficio para el grupo homogéneo de pacientes en los primeros dos ensayos (hazard ratio (HR) 0,80 – 95 % de intervalo de confianza (CI) 0,64 a 0,99, P=0,042) y no había evidencia de heterogeneidad (P=0,33). Cuando incluimos el tercer ensayo (que incluía pacientes mayores y más seriamente afectados) se encontró evidencia de heterogeneidad (P<0,0001) y el efecto del tratamiento en su conjunto se redujo, pero aún fue significativo (HR 0,84 – 95% CI 0,698 a 0,997, P=0,046). Esto representó un **9% de ganancia** en la probabilidad de sobrevivir durante el primer año de tratamiento (49% en el placebo y 58% en el grupo de riluzol), y umentó la supervivencia media desde los 11,8 a los 14,8 meses. Había un efecto beneficioso pequeño tanto en la función lumbar como en la espinal, pero no en la fuerza muscular. Apareció de modo más frecuente en pacientes tratados con riluzol que en controles un aumento de 3 veces en la transferencia de alanina en suero (diferencia en la media 2,62, 95% CI 1,59 a 4,31).

CONCLUSIÓN:

*El riluzol a una dosis diaria de 100 mg es razonablemente seguro y probablemente prolonga la supervivencia media en unos 2 a 3 meses en pacientes con ELA.*

#### **EFFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICIDAD** (Cheah et al. 2010)

El riluzol es bien tolerado por los pacientes con ELA. Los eventos adversos que se han encontrado incluyen la astenia, náuseas, dolor de cabeza, rinitis, dolor abdominal, hipertensión, diarrea, somnolencia y parestesia alrededor de la boca.

Los efectos secundarios más alarmantes han sido las elevaciones en las enzimas hepáticas alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). Los resultados elevados en las pruebas de función hepática se resolvían espontáneamente, y fueron un efecto muy poco común como para paralizar la terapia en los ensayos en fase III durante principios de los 1990.

Los eventos propios de esta terapia que se han publicado a lo largo de estos años incluyen hepatitis aguda e ictericia (Remy et al. 1999; Castells et al. 1998). Si bien, ambas toxicidades se resolvían completamente al retirar la terapia con riluzol.

#### **REVISIÓN DE LOS MECANISMOS NEURONALES DE ACCIÓN DEL RILUZOL** (Bellingham 2011)

El riluzol tiene efectos sobre un grupo de factores que pueden influir en la actividad y la supervivencia neuronal.

Estos efectos se observan ante un amplísimo intervalo de dosis (desde <1 hasta >1000 µM – dependiendo del tipo de estudio) y solamente algunos de estos factores poseen influencia a las dosis clínicas recomendadas (<5 µM) que probablemente serán relevantes entre los efectos clínicos del riluzol en pacientes con ELA.

A bajas concentraciones de riluzol (<1-10  $\mu\text{M}$ ), los efectos más prominentes y consistentes son la bajada de frecuencias de disparo repetitivo y la supresión de corriente de  $\text{Na}^+$  persistente. Es probable que estos 2 efectos estén ligados por casualidad. Varios estudios han encontrado hiperexcitabilidad nerviosa o neuronal en pacientes con ELA (Mogyoros et al. 1998; Vucic et al. 2008) y la hiperexcitabilidad neuronal se asocia a su vez con un aumento de la persistencia de la corriente de  $\text{Na}^+$  en motoneuronas y neuronas corticales en el modelo murino de ELA mutante G93ASOD1 (Kuo et al. 2004). La evaluación de otros fármacos que suprimen selectivamente la corriente de  $\text{Na}^+$  persistente como posibles tratamientos de ELA puede que sea una vía útil para el futuro de la investigación.

El aumento de las corrientes de  $\text{K}^+$  dependientes de calcio mediante riluzol (2-20  $\mu\text{M}$ ) puede contribuir a su vez a enlentecimiento de la frecuencia de los disparos, mediante el aumento del intervalo entre picos consecutivos. En cambio, la inhibición de canales tipo A dependientes de voltaje o corrientes rectificadoras de  $\text{K}^+$  retrasadas, que pueden modular la excitabilidad neural, requieren mayores concentraciones de riluzol (20-100  $\mu\text{M}$ ), y este efecto es mucho menos probable que influya en la frecuencia de disparo neuronal.

El riluzol suprime de modo consistente la corriente de  $\text{Na}^+$  persistente en una amplia variedad de neuronas a concentraciones <10  $\mu\text{M}$ . Sin embargo, se debería tener precaución si se utilizara el riluzol como una herramienta farmacológica para suprimir de manera selectiva esta corriente. Donde sea posible, los efectos del riluzol (a concentraciones utilizadas para suprimir las corrientes de  $\text{Na}^+$  persistentes) sobre corrientes de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+(\text{Ca}^{2+})$  se debería probar y verificar la falta de efecto, particularmente en neuronas donde no existen datos de los efectos del riluzol en este tipo de corrientes.

Otros efectos a baja dosis del riluzol incluyen la reducción de la liberación de transmisor (1-20  $\mu\text{M}$ ) y la inhibición de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje (10-40  $\mu\text{M}$ ). La evidencia actual es más consistente con una acción del riluzol que causa una reducción presináptica de la liberación del transmisor, más que la supresión directa de las respuestas postsinápticas del receptor del neurotransmisor. La inhibición de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  presinápticos es una explicación minimalista sobre los efectos del riluzol en neurotransmisión evocada. Mientras que el efecto del riluzol sobre los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  es limitado y tiende a requerir altas dosis de riluzol, la fuerte relación no lineal entre el flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  presináptico y la liberación del transmisor significa que pequeñas reducciones en el flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  pueden dar lugar a grandes reducciones en la liberación del transmisor. Un mecanismo alternativo (o complementario) para la reducción de la liberación de neurotransmisor es la inhibición de la excitabilidad del terminal presináptico por riluzol, debido a la rápida y/o persistente supresión de la corriente de  $\text{Na}^+$  (Meininger et al. 1997; Huang & Trussell 2008). Un cuidadoso estudio de la relación dosis-respuesta para la inhibición de las corrientes de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ , y la reducción de la liberación de transmisor en el mismo tipo de neurona sería muy útil para mejorar nuestro conocimiento de las acciones de riluzol en la transmisión sináptica.

El efecto directo del riluzol en los receptores de neurotransmisores dependientes de ligando parece encontrarse relativamente limitado. En un estudio encontramos que las respuestas de los receptores de glutamato decaen mediante la acción del riluzol ( $\geq 30 \mu\text{M}$ ) pero otros cuantos estudios no han hallado efectos en los receptores de glutamato a  $\leq 100 \mu\text{M}$ .

Los receptores GABA<sub>A</sub> se potencian a bajas concentraciones (hasta  $30 \mu\text{M}$ ) de riluzol y decaen a elevadas concentraciones ( $\geq 100 \mu\text{M}$ ).

El riluzol ( $< 100 \mu\text{M}$ ) no tiene efecto sobre los receptores de glicina, mientras que la cinética de los receptores 5HT<sub>3</sub> se ve alterada por riluzol  $\sim 3 \mu\text{M}$ . Es probable que el decaimiento de las respuestas sinápticas al riluzol esté mediado principalmente por la reducción de la liberación del transmisor, más que por la disminución de la respuesta del mismo. Las evidencias de los efectos del riluzol en neurotransmisores acoplados a proteínas G son muy limitadas, a pesar de que el riluzol podría modular los caminos de señalización acoplados a proteínas G.

El riluzol aumenta la supervivencia neuronal *in vivo* e *in vitro* a concentraciones entre 1 y  $\sim 100 \mu\text{M}$ . Esta acción se asocia a menudo con un aumento en la producción de varios factores neurotróficos, tales como GDNF o BDNF, en neuronas y glía mediante la activación de la vía de señalización de MAPK. Cómo actúa el riluzol para activar la señalización de MAPK y posteriormente regular la generación de factores neurotróficos permanece sin resolver.

Puesto que la supervivencia neuronal y la producción de factores neurotróficos a menudo depende de las interacciones sinápticas dependientes de actividad entre neuronas presinápticas y sus dianas postsinápticas (tanto de otras neuronas como del músculo) (Bohn 2004; Banks et al. 2005), la investigación de la interacción entre los efectos del riluzol sobre el disparo neuronal y la regulación de la liberación de transmisores sinápticos, y la producción de estos factores neurotróficos, debería ser una excelente vía de investigación.

En animales en experimentación, el riluzol produce algo de sedación y la inhibición del movimiento, así como ligeros cambios en la capacidad respiratoria. La actividad motora rítmica, tal como la respiración o la locomoción, se ha hipotetizado que requieran una actividad de marcapasos neuronal dependiente de corrientes persistentes de Na<sup>+</sup>, basado en experimentos *in vitro* utilizando preparaciones reducidas. El riluzol se ha empleado ampliamente como un bloqueador selectivo de la corriente persistente de Na<sup>+</sup> en estas preparaciones, pero la interpretación de los resultados sigue siendo incierta sin cuidadosos controles para otros efectos de baja dosis producidos por el riluzol.

En pacientes con ELA y modelos de roedores de ELA, el tratamiento con riluzol da lugar a modestas extensiones en la esperanza de vida sin efectos adversos significativos en la mayoría de los casos. Puesto que las concentraciones plasmáticas de riluzol a dosis clínicas son de 1-2  $\mu\text{M}$ , con concentraciones en tejido cerebral probablemente de unas 3 o 4 veces, los efectos del riluzol más probables que sean relevantes en la disminución de la progresión de la ELA son los que se presentan a  $< 10 \mu\text{M}$ : reducción del disparo neuronal, reducción de las corrientes

persistentes de Na<sup>+</sup>, potenciación de las corrientes K(Ca) y reducción presináptica de la liberación de neurotransmisores.

### Bibliografía

- Academy, A. et al., 2010. Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 74(9), pp.781–781.
- Banks, G.B. et al., 2005. Glycinergic and GABAergic synaptic activity differentially regulate motoneuron survival and skeletal muscle innervation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(5), pp.1249–59. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15689563>.
- Bellingham, M.C., 2011. A Review of the Neural Mechanisms of Action and Clinical Efficiency of Riluzole in Treating Amyotrophic Lateral Sclerosis: What have we Learned in the Last Decade? *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 17(1), pp.4–31.
- Bensimon, G. et al., 2002. A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, 249(5), pp.609–615.
- Bensimon, G., Lacomblez, L. & Meininger, V., 1994. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *The New England journal of medicine*, 330(9), pp.585–591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8302340>.
- Bohn, M.C., 2004. Motoneurons crave glial cell line-derived neurotrophic factor. *Experimental Neurology*, 190(2), pp.263–275.
- Booth-Clibborn, N., Best, L. & Stein, K., 1997. *Riluzole for motor neurone disease*,
- Bourke, S.C. et al., 2006. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A randomised controlled trial. *Lancet Neurology*, 5(2), pp.140–147.
- Carratù, P. et al., 2009. Early treatment with noninvasive positive pressure ventilation prolongs survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients with nocturnal respiratory insufficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 4(1), p.10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19284546><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2660903><http://www.ojrd.com/content/4/1/10>.
- Castells, L.I. et al., 1998. Icteric toxic hepatitis associated with riluzole [letter]. *Lancet*, 351(9103), p.648-.
- Cheah, B.C. et al., 2010. Riluzole, neuroprotection and amyotrophic lateral sclerosis. *Current medicinal chemistry*, 17(18), pp.1942–199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20377511>.
- Chilcott J, Golightly P, Jefferson D, McCabe CJ, W.S., 1997. *The use of riluzole in the treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (Motor Neurone Disease). Working Group on Acute Purchasing. Trent Institute for Health Services Research, Universities of Leicester, Nottingham and Sheffield*Trent Institute for Health S,
- European, T. & Products, A. for the E. of M., 1997. *Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Norvir. 16 August 1996, CPMP/527/96*,
- Greenberg, M.K. et al., 1997. Practice advisory on the treatment of amyotrophic lateral

- sclerosis with riluzole: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 49(3), pp.657–9.
- Huang, H. & Trussell, L.O., 2008. Control of Presynaptic Function by a Persistent Na<sup>+</sup> Current. *Neuron*, 60(6), pp.975–979.
- Il, R.G., Lacomblez, L. & Bensimon, G., 1996. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, 347(9013), pp.1425–1431. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673696916803>.
- J., H., 1996. ALS therapy: targets for the future. *Neurology*, 47(251–4).
- J., W., 1996. Riluzole. *Lancet*, 348(9030), pp.795–9.
- Kuo, J.J. et al., 2004. Hyperexcitability of cultured spinal motoneurons from presymptomatic ALS mice. *Journal of neurophysiology*, 91(1), pp.571–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14523070>.
- Mathis, S. et al., 2017. Management and therapeutic perspectives in amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 17(3), pp.263–276. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2016.1227705>.
- Meininger, V. et al., 1997. The Riluzole Early Access Programme: descriptive analysis of 844 patients in France. ALS/Riluzole Study Group III. *Journal of neurology*, 244(2), pp.S22–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9178167>.
- Miller, R.G. et al., 1996. Clinical trials of riluzole in patients with ALS. ALS/Riluzole Study Group-II. *Neurology*, 47(4 Suppl 2), pp.S86–90–2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8858057>.
- Miller, R.G. et al., 2012. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/ motor neuron disease (MND). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), pp.191–206.
- Mogyoros, I. et al., 1998. Strength-duration properties of sensory and motor axons in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, 121 ( Pt 5(5)), pp.851–9. Available at: <http://brain.oxfordjournals.org/content/121/5/851.long%5Cnhttp://www.brain.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/brain/121.5.851%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9619189>.
- Remy, A.J. et al., 1999. Acute hepatitis after riluzole administration. *Journal of Hepatology*, 30(3), pp.527–530.
- Rothstein, J.D., 1996. Therapeutic horizons for amyotrophic lateral sclerosis. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(5), pp.679–687.
- Rowland, L.P., 1994. Riluzole for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis--too soon to tell? *New England Journal of Medicine*, 330(9), p.636.
- Stewart, A, Sandercock, J, Bryan, S, Hyde, C, Barton, PM, Fry-Smith, A, Burls, A., 2001. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of riluzole for motor neurone disease: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment*, 5(2), pp.1–97.
- Vucic, S., Nicholson, G.A. & Kiernan, M.C., 2008. Cortical hyperexcitability may precede the onset of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 131(6), pp.1540–1550.
- Yanagisawa N, Tashiro K, Tohgi H, Mizuno Y, Kowa H, Kimuma J, et al., 1997. Efficacy and safety of riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: double-blind placebo controlled study in Japan. *Igakuno Ayumi*, 182, pp.851–66.

## EDARAVONE.

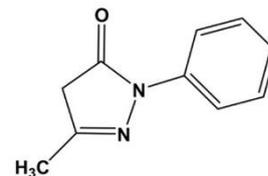
El edaravone es un fármaco principalmente empleado en Japón. En este país se ha utilizado como tratamiento adyuvante del ictus isquémico desde 2001 (1).

El edaravone fue aprobado para su empleo en pacientes con ELA en Japón en 2015 y este mismo año, el 5 de mayo de 2017 por la FDA (2) (Food and Drug Administration), ente americano que aprueba la comercialización de fármacos y alimentos en los EE.UU. En el momento actual, la Agencia Europea del Medicamento no ha procedido aún a su aprobación.

Este compuesto es un fármaco antioxidante que elimina los radicales libres, disminuyendo de esta manera el estrés oxidativo (3). El ensayo de este fármaco en la ELA responde a que en esta enfermedad existen evidencias sólidas de niveles aumentados de estrés oxidativo (4). Los primeros trabajos preclínicos se realizaron en 2006. Dichos estudios demostraron que el tratamiento con edaravone prolongaba la supervivencia y mejoraba la función neuromuscular en modelos de ratón con ELA (5).

En lo referente a los estudios en seres humanos, el primer ensayo clínico fase II se realizó en 20 pacientes sin brazo placebo (grupo de pacientes a los que se administra un producto sin actividad para eliminar sesgos) (6). En este tipo de estudios, cada paciente hace de control, es decir, se compara la evolución de cada paciente que toma el fármaco, con la forma en que había evolucionado cuando no lo tomaba. En el estudio se administraron dos dosis distintas de edaravone de 30 y 60mg durante 6 meses y se evaluó su efecto a nivel de la escala funcional. El estudio concluyó que aquellos pacientes que habían recibido edaravone a dosis de 60mg presentaban un deterioro un poco más lento a nivel de la escala funcional (diferencia de 2 puntos) lo que motivó la realización de ensayos en fase III (6).

El primero de estos ensayos fase III se realizó en 29 centros de Japón con 206 pacientes (7). En este estudio los pacientes fueron aleatorizados y tratados con edaravone o placebo durante 6 meses. En esta ocasión, no se encontraron diferencias significativas a nivel de ninguno de los parámetros funcionales entre los pacientes que habían sido tratados con edaravone o placebo respectivamente. De manera complementaria, los investigadores hicieron un análisis post-hoc, en el que analizaron si el tratamiento con edaravone presentaba efectos beneficiosos en algún subgrupo de pacientes (7). En este caso, dicho análisis sugirió que el tratamiento podía tener algún efecto beneficioso en algún grupo concreto de pacientes. Posteriormente, El segundo estudio Fase III reclutó 25 pacientes con ELA avanzada o grave, con los criterios de inclusión de la CVF de al menos el 60% y el tiempo transcurrido desde la aparición de la enfermedad <3 años. El estudio no demostró ninguna diferencia entre los pacientes tratados con placebo y con edaravone.



3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one  
(edaravone, C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O)

Recientemente se ha publicado un tercer estudio confirmatorio en Fase III (8). Dicho estudio incluyó a 137 pacientes con ELA de un total de 31 hospitales japoneses con edades comprendidas entre 21 y 75 años. En este caso, y basado en los resultados del estudio previo,

los criterios de inclusión en el estudio fueron muy estrictos, siendo excluidos aquellos pacientes con formas extremas de la enfermedad, con alteración de la función respiratoria, con puntuaciones mayores de 2 en los apartados de la escala funcional o con tiempos de evolución de más de 2 años. En el estudio los pacientes fueron tratados con edaravone 60mg intravenoso durante 6 ciclos (8). Durante el primer ciclo se administró edaravone endovenoso 60mg por un periodo de 14 días consecutivos con un intervalo de descanso posterior de 14 días. En los siguientes ciclos se administró edaravone endovenoso 60mg en 10 de 14 días, proseguidos también de un periodo de 2 semanas de descanso (8).

El análisis de los resultados mostró que aquellos pacientes tratados con edaravone presentaban un menor deterioro a nivel de la escala funcional ALSFRS-R y mejores puntuaciones en el cuestionario de calidad de vida ALSAQ-40. En lo referente a la escala ALSFRS-R el cambio medio ( $\pm$  SE) en la puntuación ALSFRS-R fue de  $-7,50 \pm 0,66$  (placebo) y  $-5,01 \pm 0,64$  (edaravone) ( $P = 0,001$ ) (8).

### **ALGUNAS OBSERVACIONES**

1. Todos los ensayos con edaravone analizados se realizaron en población japonesa y con criterios de inclusión muy restringidos, teniendo un efecto en aquellos con corta evolución de enfermedad y no gravedad de la misma.
2. Los estudios epidemiológicos señalan la existencia de diferencias significativas en la incidencia de la ELA en poblaciones de ascendencia asiática versus europea / norteamericana.
3. En el último de los estudios analizados, resultados fueron siempre en contexto de uso concomitante de riluzol.
4. El efecto descrito sobre la progresión de la enfermedad en el estudio analizado (8) es solo 2 puntos sobre una escala de 48 puntos, a 6 meses de seguimiento y sin presentar datos sobre el seguimiento a largo término. No se refieren datos sobre el efecto en la supervivencia ni sobre otros biomarcadores. Los estudios exploratorios previos descartan ningún efecto beneficioso en fases moderadas o avanzadas de la enfermedad o en pacientes con afectación de la función respiratoria (7 y 8).
5. La administración de edaravone no está exenta de efectos adversos. Los eventos adversos más severos descritos (8) son reacciones cutáneas (equimosis) y alteración de la marcha.
6. A la fecha de elaboración de este informe, la EMA no ha aprobado el uso de edaravone para el tratamiento de la ELA.
7. Se trata de un medicamento endovenoso que implica administración endovenosa diaria durante 2 semanas repetida en un nuevo ciclo a los 28 días. Implica dificultades logísticas y un alto coste. Se encuentra en marcha un estudio con una formulación oral en población europea (Treeway TW001). No obstante, no se han identificado resultados del estudio en los principales foros científicos.

### Referencias

- (1) Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15(3):222-229.
- (2) <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm557102.htm>
- (3) 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(3):1597-1604.
- (4) Zufiria M, Gil-Bea FJ, Fernandez-Torron R, Poza JJ, Munoz-Blanco JL, Rojas-Garcia R et al. ALS: A bucket of genes, environment, metabolism and unknown ingredients. *Prog Neurobiol* 2016.
- (5) Ito H, Wate R, Zhang J, Ohnishi S, Kaneko S, Ito H et al. Treatment with edaravone, initiated at symptom onset, slows motor decline and decreases SOD1 deposition in ALS mice. *Exp Neurol* 2008; 213(2):448-455.
- (6) 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(4):241-245.
- (7) Abe K, Itoyama Y, Sobue G, Tsuji S, Aoki M, Doyu M 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(7-8):610-617.
- (8) Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16(7):505-512.

## MASITINIB.

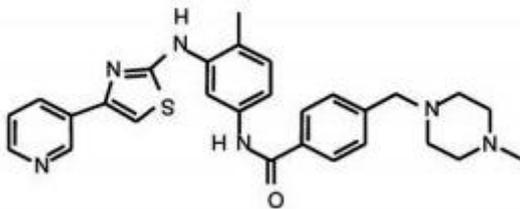
El masitinib es un nuevo inhibidor de tirosina quinasa administrado por vía oral que se dirige a los mastocitos y macrófagos, células importantes para la inmunidad, a través de la inhibición de un número limitado de quinasas.

El mecanismo de acción del masitinib en la ELA se basa en el objetivo de las células neurológicas aberrantes a través de CSF1R, proporcionando un efecto neuroprotector y ralentizando la neurodegeneración.

Se ha realizado un estudio con Masitinib (promotor ABS Science) internacional, multicéntrico, doble ciego, placebo controlado.

El estudio reclutó a un total de 394 pacientes que tomaban riluzol y se les asignó de manera aleatoria a recibir masitinib en dosis de 3 mg/kg/día, 4.5 mg/kg/día o placebo durante 48 semanas. El objetivo principal era objetivar un descenso en la progresión de la escala funcional ALSFRS.

**A**



Los datos analizados han indicado que los pacientes que recibieron la dosis de 4.5 mg tuvieron una caída menor de la escala funcional comparados con el placebo, además de una menor caída en otros objetivos como las escalas de calidad de vida y de función respiratoria. No hubo diferencias significativas entre el grupo tratado con 3 mg/Kg día y el placebo en el objetivo principal.

De acuerdo con los datos presentados por la compañía, los efectos adversos principales han sido reacciones cutáneas y gastrointestinales. Los análisis secundarios de los datos, sugieren que pacientes con formas de enfermedad más lentas o en etapas más tempranas de la enfermedad pueden tener un mayor beneficio de la medicación.

Aunque alentadores, en ningún caso el fármaco revierte o detiene los síntomas de la ELA.

La comercialización de Masitinib queda sujeta a la evaluación de la EMA de los ensayos realizados.

### Referencias

AB Science anuncia los resultados finales positivos del estudio AB10015 de masitinib en

esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Nota de prensa AB Science. París, 20 de marzo 2017. Recuperado de <http://www.fundela.es/images/files/NotaDePrensaABSciencer.pdf>

AB Science presents phase 3 data for masitinib in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) at the European Network for the Cure of ALS (ENCALS) annual meeting. Paris, 18 May 2017, 4.30pm. Recuperado de [http://www.ab-science.com/file\\_bdd/content/1495118771\\_ALSENCALS2017ENvF.pdf](http://www.ab-science.com/file_bdd/content/1495118771_ALSENCALS2017ENvF.pdf)

Estudios sobre Masitinib en ELA en la web de AB Science. Accesibles en <http://www.ab-science.com/en/human-medicine/masitinib-in-neurodegenerative-disease>

Aula ELA – Bellvitge Pacientes. Noticia sobre la presentación realizada por el Dr. Mora Pardina sobre los resultados del ensayo clínico fase III realizado. Recuperado de <http://blogs.bellvitgehospital.cat/aulaela/reunion-encals-de-ljbljana-edravone-y-masitinib-a-examen/#comment-24>

Dmitry Petrov, Colin Mansfield, Alain Moussy, and Olivier Hermine. ALS Clinical Trials Review: 20 Years of Failure. Are We Any Closer to Registering a New Treatment?. Front Aging Neurosci. 2017; 9: 68. Published online 2017 Mar 22. doi: 10.3389/fnagi.2017.00068.

## TIRASEMTIV.

Tirasemtiv es un fármaco activador de la proteína rápida del músculo esquelético que ha mostrado, en el modelo animal de ELA (ratón SOD1) una mejoría en el desarrollo de actividad física. En 2012 se publicaron los resultados del primer estudio sobre su eventual utilidad para personas con ELA y el último de ellos analizado se ha publicado en 2016<sup>1c</sup>. En total, se han completado cuatro estudios clínicos en ELA desde 2011, según datos del portal clinical trials americano<sup>2</sup>.

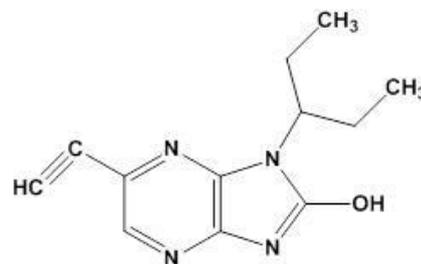
Según los datos del portal clinical trials americano, los tres primeros ensayos clínicos incluyeron menos de 100 enfermos (28, 67 y 50) y el cuarto, con un número mayor de sujetos (711), presentó errores en la distribución de fármaco o placebo que obligaron a realizar cambios en el diseño previsto con el protocolo ya en marcha<sup>1c</sup>.

Se detallan a continuación algunos aspectos referidos al estudio más reciente analizado<sup>1c</sup>.

Este estudio fue diseñado con grupo de placebo y el número de pacientes incluidos era relevante. Sin embargo, en el transcurso del estudio se produjeron errores en la distribución de fármaco y de placebo, con consecuencias potencialmente graves para la consistencia y fiabilidad de los resultados obtenidos. Ésta puede ser una de las razones por las que, en lugar de publicarse en una revista de la relevancia que merece un estudio fiable en el campo del tratamiento de la ELA, se publicara en una revista de menor impacto y con una asunción explícita de las limitaciones del estudio por parte de los autores que debilita el valor de los hallazgos.

Si es imprescindible una interpretación objetiva de los resultados, no lo es menos elegir las variables que mejor puedan reflejar el valor real de la actuación. Para analizar de forma objetiva (de forma cuantificable mediante las unidades de medida adecuadas, sean mililitros, o centímetros de agua) el efecto del Tirasemtiv sobre los músculos respiratorios en los estudios comentados se realizaron tres tipos de determinaciones o medidas de la capacidad respiratoria. De estas tres, dos de ellas no se encuentran entre las que los neumólogos emplean habitualmente para la valoración funcional de una persona con ELA y de los cambios de la situación respiratoria asociados al paso del tiempo. Además, falta la descripción de cómo se realizan esas medidas y de qué estándares de calidad se han seguido.

Es sabido que, en general los fármacos tienen, junto a los efectos beneficiosos, efectos secundarios. En este caso, hubo 99 pacientes que tomaban el Tirasemtiv que abandonaron el



TIRASEMTIV (CK-2017357)  
6-Etil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazol[4,5-b]piracin-2-ol  
C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O  
230,27g/mol

estudio por diferentes molestias, mientras que entre los que tomaban placebo sólo lo hicieron 33.

La parte positiva de estos y otros estudios dirigidos a encontrar tratamientos efectivos para la ELA es que contribuyen a mejorar el conocimiento sobre los mecanismos que causan y mantienen el daño neuronal y su efecto sobre los músculos, y siguen abriendo puertas para acercarnos un poco más al remedio de la enfermedad.

### Referencias

(1) a. Jeremy M, Shefner, Andrew A Wolff, Lisa Meng. The relationship between tirasemtiv serum concentration and functional outcomes in patients with ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2013; 14: 582–585.

b. Jeremy M, Shefner, Mary Lou Watson, Lisa Meng, Andrew A Wolf. A study to evaluate safety and tolerability of repeated doses of tirasemtiv in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2013; 14: 574–581.

c. Jeremy M. Shefner, Andrew A. Wolff, Lisa Meng, Amy Bian, Jacqueline Lee, Donna Barragan, Jinsy A. Andrews & ; ON BEHALF OF THE BENEFIT-ALS STUDY GROUP (2016): A randomized, placebo-controlled, double-blind phase IIb trial evaluating the safety and efficacy of tirasemtiv in patients with amyotrophic lateral sclerosis, *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, DOI: 10.3109/21678421.2016.1148169.

(2) Clinical Trials Register. Accesible en <https://clinicaltrials.gov>.