

## **SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA: PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO E DI RICERCA**

Obiettivo del presente documento è quello di proporre una riflessione in merito al trattamento della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), con particolare riferimento ad alcune recenti ordinanze che impongono la fornitura ai pazienti del farmaco IGF-1/IGF-BP3 a carico dell' Servizio Sanitario Nazionale. A partire dall'analisi della situazione attuale verranno discusse alcune proposte di intervento.

La SLA è una malattia neurodegenerativa progressiva (caratterizzata dalla degenerazione del I e del II motoneurone), con un graduale peggioramento fino al coinvolgimento della muscolatura respiratoria ed all'exitus. L'etiopatogenesi della malattia è ad oggi sconosciuta. Negli Usa si stima una prevalenza della malattia di circa 6 per 100.000 abitanti e un'incidenza annuale di circa 1,5 per 100.000. In Italia si stima che la incidenza annuale sia di circa 2,5 per 100.000 abitanti, per un numero complessivo di circa 1500 nuovi pazienti /anno con SLA.

Al momento non esiste alcun farmaco in grado di curare la malattia, o di modificarne il decorso in maniera clinicamente significativa per i pazienti. Il riluzolo (Rilutek<sup>®</sup>), l'unico farmaco dotato di indicazione registrata (nell'Unione Europea e negli Usa) per la SLA, è l'unica terapia che ha mostrato, all'interno di sperimentazioni cliniche, un prolungamento della sopravvivenza di circa 3 mesi dei pazienti affetti dalla malattia rispetto al placebo. Il riluzolo è quindi attualmente indicato per prolungare la vita o posticipare il ricorso alla ventilazione assistita dei pazienti affetti da SLA.

Numerose altre molecole sono al momento oggetto di sperimentazione. Recentemente la società scientifica neurologica americana (American Academy of Neurology) ha pubblicato sulla rivista *Neurology* i risultati di una valutazione rigorosa della letteratura disponibile sugli agenti neuroprotettori potenzialmente utili nella SLA, ai fini di identificare quali tra queste molecole meriterebbero di essere prioritariamente studiate nell'ambito di sperimentazioni cliniche di fase III (Traynor et al. 2006). In base alle informazioni riportate in questo articolo, e a quanto è disponibile sul sito [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) che riporta le sperimentazioni attualmente in corso, è possibile individuare circa 20 sostanze che sono attualmente nella fase II e III della sperimentazione clinica sulla SLA. Tra le molecole di questo elenco, per le quali la necessità di ulteriori sperimentazioni è giustificata dall'assenza di prove di efficacia, è annoverato anche l'IGF-1. Diverse sperimentazioni con altri prodotti sono anche in corso in Italia: due sono state approvate e finanziate dall'AIFA all'interno dei bandi di ricerca non-profit del 2005; altri progetti sono in corso di valutazione nei bandi AIFA 2006.

Per quanto riguarda specificamente l'IGF-1 (**Insuline-like Growth Factor-1**), va ricordato che il farmaco non è approvato per il trattamento della SLA in nessun paese al mondo. Il farmaco è stato registrato alla fine del 2005 dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti per una indicazione differente: *“trattamento del malaccrescimento in bambini con severa e primaria deficienza di IGF-1 o che presentino delezione del gene GH (ormone della crescita) e che abbiano sviluppato anticorpi neutralizzanti l'ormone della crescita”*.

La ragione per la quale l'IGF-1 non presenta una indicazione approvata per la SLA (né in Italia né in altri Paesi) dipende dal fatto che le due sperimentazioni finora condotte non hanno mostrato un guadagno clinicamente rilevante per i pazienti. I risultati dei due studi sono stati contraddittori: mentre infatti il primo studio, condotto negli USA, ha dimostrato che l'IGF-1 era in grado di migliorare alcuni parametri funzionali dei malati, il secondo (condotto in Europa) non ha fornito prove di superiorità dell'IGF-1 rispetto al placebo. E' attualmente in corso un altro studio americano che ha coinvolto circa 300 pazienti, i cui risultati dovrebbero essere disponibili tra circa un anno. Nessuno studio ha quindi finora dimostrato che l'IGF-1 sia in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con SLA. D'altro canto, lo studio americano in corso sottolinea l'interesse da parte della comunità scientifica nei confronti di questo fattore neurotrofico per la SLA, confermandone tuttavia la natura "sperimentale" e "in progress".

L'IGF-1/IGF-BP3 complex è un composto con proprietà simili all'IGF-1 potenzialmente in grado di rallentare il processo di atrofia del muscolo dimostrato per ora in studi pre-clinici (ratti dopo denervazione). Questo farmaco tuttavia non è ancora stato studiato nei pazienti affetti da SLA.

Si deve sottolineare come solo all'interno di un contesto di ricerca, di sperimentazione clinica, potrà essere possibile mettere in evidenza farmaci potenzialmente efficaci nel trattamento della SLA. La somministrazione di farmaci il cui profilo beneficio-rischio non è stato adeguatamente studiato espone i pazienti a rischi inutili e non consente di acquisire alcuna informazione valida che sia estrapolabile a tutti i pazienti con SLA.

Per le ragioni sopra esposte si ritiene che non siano presenti i requisiti minimi per fornire il farmaco IGF-1 a pazienti affetti da SLA. Inoltre, le rilevanti risorse necessarie per questa terapia (circa 140.000 euro per paziente per anno) devono intendersi come sottratte ai trattamenti con evidenze scientifiche comprovate per altre patologie. Una conclusione simile riguarda ovviamente anche il farmaco IGF-1/IGF-BP3: questo farmaco è anch'esso attualmente indicato per il trattamento a lungo termine del deficit di crescita in bambini con carenza primaria di IGF-1 o di GH (in quest'ultimo caso, nei soggetti che hanno sviluppato anticorpi anti-GH).

## **CONCLUSIONI**

Sulla base delle osservazioni sopra sintetizzate, dopo ampia discussione, la Commissione Tecnico Scientifica ritiene che:

- **non vi siano i presupposti per fornire gratuitamente, a carico del Servizio Sanitario Nazionale (nell'ambito della Legge 648/96), i farmaci IGF-1 e IGF-1/IGF-BP3 per il trattamento di pazienti affetti da SLA;**
- **l'utilizzo di l'IGF-1 e di IGF-1/IGF-BP3 nella SLA non è supportato ne' da strumenti normativi (farmaco sprovvisto di indicazione registrata) ne' da basi scientifiche (dagli studi conclusi finora non esistono prove che l'IGF-1 sia efficace nella terapia della SLA, mentre l'IGF-1/IGF-BP3 fino ad oggi non è neppure stato studiato nei pazienti affetti dalla malattia);**
- **esiti rilevanti per il paziente, come la sopravvivenza, non sono mai stati indagati, quindi in questo senso l'IGF-1 non è un farmaco "salvavita", come talvolta viene definito dai mezzi di informazione;**
- **le attuali conoscenze scientifiche non giustificano un uso dei prodotti IGF-1 e IGF1/IGF-BP3 nella SLA al di fuori di una condizione di ricerca (come sta avvenendo tuttora negli Stati Uniti).**

Roma, 21 novembre 2006

*Allegato: Documento tecnico IGF-1 e SLA*