

Studio Elios

(Evaluation of **L**ithium **O**n amyotrophic lateral **S**clerosis)

**Studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco
sugli effetti dell'uso combinato di sali di litio e riluzolo
in pazienti con Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)**

*Centro di Coordinamento: Istituto Superiore di Sanità
Responsabile : Prof. Maurizio Pocchiari*

**Documento presentato durante l'incontro
con le associazioni dei malati SLA**

(ISS, 3 febbraio 2010)



 Elios

Sali di litio e SLA: la nascita dell'ipotesi

- Nel mese di febbraio 2008 sono stati pubblicati i risultati di uno studio clinico pilota (Fornai e coll., PNAS) condotto su 44 pazienti affetti da SLA, con durata di malattia inferiore a 5 anni, trattati, in aperto, con Riluzolo o con Riluzolo più sali di Litio. Quest'ultimo gruppo ha mostrato un aumento significativo della sopravvivenza (circa + 30%) e un rallentamento della progressione della malattia rispetto al gruppo dei pazienti trattati con solo Riluzolo.
- Tale studio pilota ha suscitato enormi aspettative presso i pazienti e grande interesse nella comunità scientifica, ma ha anche sollevato un ampio dibattito su molti aspetti metodologici.



*Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA
(ISS, 3 febbraio 2010)*

 Elios

Sali di litio e SLA: le ragioni dello studio Elios

- Data la complessità della situazione che si era venuta a creare, e che investiva il piano scientifico, etico ed assistenziale della malattia e dei pazienti che ne sono affetti, e sulla base delle incertezze derivanti dalle evidenze sperimentali disponibili, l'Istituto Superiore di Sanità ha deciso di avviare uno studio clinico che consentisse di fornire una risposta definitiva sul problema dell'efficacia e sicurezza dei sali di litio nella SLA.
- Lo studio Elios nasce quindi come uno studio no-profit, di carattere istituzionale, con obiettivi di sanità pubblica.



*Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA
(ISS, 3 febbraio 2010)*

 Elios

Sali di litio e SLA: le ragioni dello studio Elios

- Rispetto al 2008, una serie di nuove evidenze sperimentali si sono rese disponibili.
- Sebbene tali evidenze non supportino l'ipotesi dell'efficacia dei sali di litio nel trattamento della SLA, esse non possono essere considerate conclusive.
- Di conseguenza, anche se le aspettative dei pazienti nei confronti del trattamento con litio sono sicuramente mutate, lo stato attuale delle conoscenze non è sostanzialmente cambiato rispetto al 2008.
- Come viene brevemente riportato nelle diapositive seguenti, infatti, le evidenze precliniche sono tuttora controverse e i dati clinici restano non conclusivi.



*Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA
(ISS, 3 febbraio 2010)*

 Elios

EVIDENZE PRE-CLINICHE

Dati sperimentali

(ottenuti prevalentemente nel modello transgenico G93A-SOD1)



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA (ISS, 3 febbraio 2010)

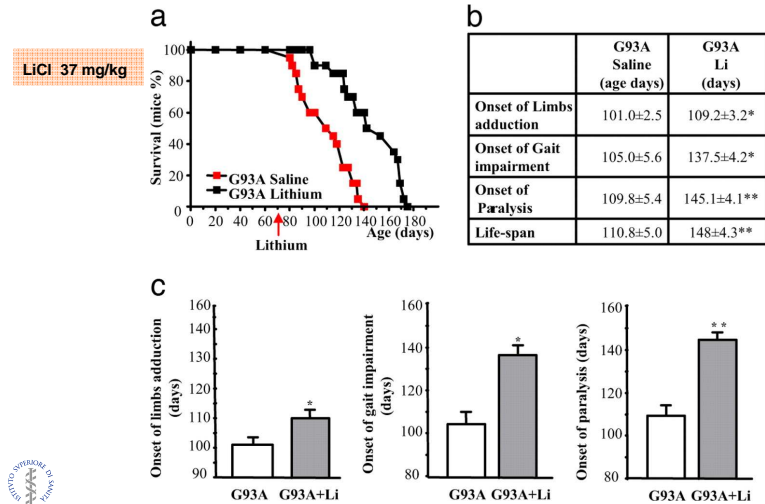


Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis

Francesco Formai^{1*}, Patricia Longone², Luisa Ojano¹, Olga Kastsiuchenka¹, Michele Ferrucci¹, Maria Laura Maric³, Gloria Lazzeri⁴, Alda Spalloni⁵, Natascia Bellodi, Paola Lenzi⁶, Nikola Modugno⁷, Gabriele Sciliano⁸, Cleo Istorodi, Luigi Murni⁹, Stefano Ruggieri¹⁰, and Antonio Paparelli¹¹

¹Department of Human Biology and Pathology, and ²Department of Pharmacology, University of Bari-Basilicata, Italy; ³IRCCS Istituto Mediterraneo per i Disordini della Neurodegenerazione, 70139 Bari, Italy; ⁴IRCCS Istituto Mediterraneo per i Disordini della Neurodegenerazione, 70139 Bari, Italy; ⁵Department of Pathology, University of Bari, 70139 Bari, Italy; ⁶Department of Pathology, University of Bari, 70139 Bari, Italy; ⁷Department of Pathology, University of Bari, 70139 Bari, Italy; ⁸Department of Pathology, University of Bari, 70139 Bari, Italy; ⁹Department of Pathology, University of Bari, 70139 Bari, Italy; ¹⁰Department of Pathology, University of Bari, 70139 Bari, Italy; ¹¹Department of Pathology, University of Bari, 70139 Bari, Italy

Edited by: Thomas C. Stackst, University of Texas Health Science Center, Dallas, TX, and approved December 21, 2007 (received for review August 24, 2007)



EVIDENZE SUCCESSIVE

Evidenze a favore:

[Lithium prevents excitotoxic cell death of motoneurons in organotypic slice cultures of spinal cord.](#)
Calderó J, Brunet N, Tarabal O, Piedrafita L, Hereu M, Ayala V, Esquerda JE. Neuroscience. 2010

[A systematic study of brainstem motor nuclei in a mouse model of ALS: the effects of lithium.](#)
Ferrucci M, Spalloni A, Bartalucci A, Cantafora E, Fulceri F, Nutini M, Longone P, Paparelli A, Formai F. Neurobiol Dis. 2009 Oct 27.

[Combined lithium and valproate treatment delays disease onset, reduces neurological deficits and prolongs survival in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model.](#)
Feng HL, Leng Y, Ma CH, Zhang J, Ren M, Chuang DM. Neuroscience. 2008 Aug 26;155(3):567-72. Epub 2008 Jun 21

Evidenze contrarie:

[No benefit from chronic lithium dosing in a sibling-matched, gender balanced, investigator-blinded trial using a standard mouse model of familial ALS.](#)
Gill A, Kidd J, Vieira F, Thompson K, Perrin S. PLoS One. 2009 Aug 3;4(8):e648

[Treatment with lithium carbonate does not improve disease progression in two different strains of SOD1 mutant mice.](#)
Pizzasegola C, Caron I, Daleno C, Ronchi A, Minoia C, Carri MT, Bendotti C. Amyotroph Lateral Scler. 2009 Aug;10(4):221-8.



EVIDENZE CLINICHE (I)

20th International Symposium on ALS/MND December, 2009: late breaking

Interruzione precoce per "futility" del trial clinico su carbonato di litio più riluzolo in pazienti con SLA

[S. Aggarwal et al. (NEALS-CALS)]

Obiettivi

Valutare efficacia e sicurezza del carbonato di litio in combinazione con riluzolo in pazienti con SLA.

Metodi

Studio randomizzato, controllato in doppio cieco verso placebo in 250 pazienti con SLA.

Durata del trattamento: fino a 52 settimane

Endpoint primario: "time to event" (evento: caduta di ≥ 6 punti alla scala ALSFRS-R o decesso).



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA (ISS, 3 febbraio 2010)



Interruzione precoce per “futility” del trial clinico su carbonato di litio più riluzolo in pazienti con SLA

[S. Aggarwal et al. (NEALS-CALS)]

Risultati

- La sperimentazione è stata interrotta perché, ad un'analisi intermedia condotta all'arruolamento dell'84° paziente, è emerso che, pur proseguendo lo studio, non sarebbe stato possibile raggiungere il livello di efficacia clinica fissato dai ricercatori (miglioramento del 40% rispetto al gruppo di controllo).
- Non sono stati citati problemi di “safety”

Conclusioni

Lo studio permette di escludere con ragionevole certezza che il litio abbia un forte effetto positivo nei pazienti con SLA.

Potrebbero esistere effetti di entità inferiore, ma ciò dovrebbe essere opportunamente investigato in ulteriori studi.



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA (ISS, 3 febbraio 2010)



COMUNICATO September 23, 2009

A Randomized Clinical Trial of Lithium Carbonate with Riluzole versus Placebo with Riluzole in ALS Shows No Benefit.

In February 2008, Dr. Francesco Fornai and colleagues at the University of Pisa, Italy, reported in a pilot study that lithium carbonate at dosages of 300-450 mg daily (titrated to a plasma level of 0.4-0.8 mEq/liter) combined with riluzole showed a large positive effect in people with ALS (Fornai, F., et al., Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. PNAS, 2008.105(6): p. 2052-2057). To further investigate lithium carbonate as a possible treatment for ALS, a randomized, blinded, multicenter trial of lithium carbonate with riluzole versus placebo with riluzole was conducted in people with ALS in the U.S. and Canada. The study used similar dosing to the Italian study. The study was conducted by the Northeast ALS (NEALS) and Canadian ALS (CALs) Consortia and was sponsored by the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) of the National Institutes of Health, The ALS Association and the ALS Society of Canada. This unique collaboration between investigators and funding organizations resulted in a novel study design and expeditious execution of the trial to efficiently answer a critically important clinical question. Study leaders included Drs. Swati Aggarwal, Lorne Zinman, Jeremy Shefner and Merit Cudkovicz.

An interim analysis was conducted after enrollment of the 84th subject and presented to the NINDS Data and Safety Monitoring Board in September 2009. Based on the interim analysis the trial was stopped for futility. This study did not show the same beneficial effect of lithium carbonate on the progression of ALS as the prior pilot study conducted in Italy.

Although the results are disappointing, it was very important for the ALS community to quickly and efficiently determine if the large benefit first observed for lithium could be replicated in a well controlled trial. With the ongoing assistance and commitment of patient volunteers, researchers can now focus on other promising therapeutics for patients with ALS.



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA (ISS, 3 febbraio 2010)



Interruzione di un trial clinico per “futility”

- L'interruzione di un trial per “futility” non esclude che il trattamento sperimentale possa avere un'efficacia di entità inferiore, ma comunque clinicamente importante. Questo perché la regola di interruzione per “futility” garantisce (con un margine di errore prefissato al momento del disegno dello studio) che, pur continuando lo studio, non potrà essere messa in evidenza l'efficacia clinicamente significativa che gli sperimentatori si erano prefissati. **I ricercatori dello studio nordamericano concludono che i loro dati permettono di escludere un'efficacia pari o superiore al 26% sull'endpoint primario, ma effetti inferiori non possono essere esclusi.**
- A seguito di un'interruzione precoce del trial, le informazioni sugli eventi avversi potrebbero essere limitate.



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA (ISS, 3 febbraio 2010)



EVIDENZE CLINICHE (II)

Studio LiTALS (A. Chiò e coll.)

Studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli; pazienti seguiti sino al decesso o per un periodo massimo di 15 mesi, in 20 centri SLA italiani

171 pazienti

87 pazienti [dose elevata di litio (0,4-0,8 mEq/l)]

84 pazienti [dose subterapeutica (0,2-0,4 mEq/l)]

Obiettivi

- Valutazione dell'impatto sulla disabilità e sulla sopravvivenza della SLA a 15 mesi
- Valutazione della tollerabilità e della sicurezza



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA (ISS, 3 febbraio 2010)



Interruzione dello studio sul litio carbonato nella SLA per assenza di efficacia ed elevata tossicità

Studio LITALS, **studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, in 20 centri SLA italiani**, che ha confrontato due dosi di litio, la prima analoga a quella dello studio di Fornai, la seconda subterapeutica.

Nel corso dello studio sono stati reclutati **171 pazienti**, 87 randomizzati alla dose elevata di litio (0,4-0,8 mEq/l) e 84 alla dose subterapeutica (0,2-0,4 mEq/l).

L'analisi ad interim, eseguita nel mese di ottobre 2009, ha permesso di rilevare che **il 60% dei pazienti non ha portato a termine i 15 mesi previsti di trattamento**

Questa elevatissima perdita di pazienti nel corso dello studio e l'elevata tossicità riscontrata, soprattutto nei pazienti che presentavano una riduzione della funzione respiratoria (FVC <80%), **ha indotto a decidere l'interruzione dello studio.**

L'analisi dei dati raccolti fino al momento dell'interruzione, ha permesso inoltre di osservare che le due dosi di litio sono sostanzialmente equivalenti sia per quanto riguarda la sopravvivenza, sia per quanto riguarda la progressione del danno funzionale, sia, infine, per il numero e il tipo di effetti collaterali.

Inoltre, utilizzando come confronto i dati del registro regionale Piemonte e Valle d'Aosta per la SLA, la mortalità riscontrata nei pazienti trattati con litio è risultata identica a quella dei pazienti che assumevano esclusivamente la terapia con riluzolo.



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA (ISS, 3 febbraio 2010)



Commenti sullo studio LiTALS

Il 60% dei pazienti che non ha portato a termine i 15 mesi previsti dallo studio LITALS comprende:

- 20% interruzioni per eventi avversi severi
- 18% usciti per mancanza di efficacia percepita o mancata compliance
- 22% decessi o tracheostomia

L'elevato tasso di drop-out è un problema comunemente riscontrato nei trials sulla SLA (in particolar modo in quelli di lunga durata o con farmaci con tossicità rilevante) [Aggarwal S and Cudkovic M. 2008].

Tuttavia nello studio LiTALS è risultata particolarmente elevata la quota di pazienti che ha interrotto volontariamente il trial. Con i dati ad oggi disponibili non è possibile dirimere se questo sia accaduto per un reale effetto sfavorevole del trattamento sperimentale o per la crescente attenzione della comunità dei pazienti SLA nei confronti delle nuove molecole proposte.

L'elevata tossicità riportata nello studio LITALS non trova conferma in altri studi in corso o conclusi.



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA (ISS, 3 febbraio 2010)



STUDI OSSERVAZIONALI (I)

20th International Symposium on ALS/MND December, 2009

Studio osservazionale "internet-based" [J. Heywood (US)]

Obiettivi e metodi

73 pazienti con SLA che hanno assunto litio per almeno 12 mesi hanno inserito i propri dati sul sito *PatientsLikeMe.com*.

Questi dati sono stati confrontati con quelli relativi a 365 controlli (pazienti con SLA che non avevano assunto litio).

Risultati e conclusioni

Non si è evidenziato un effetto significativo del litio sui punteggi della scala ALSFR-R durante i 12 mesi di trattamento (p=0.50).



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA (ISS, 3 febbraio 2010)



Commento sullo studio "internet-based" (J. Heywood)

- Popolazione in studio: partecipazione volontaria e valutazione soggettiva
- Come in tutti gli studi osservazionali, i gruppi a confronto potrebbero differire nella distribuzione dei fattori prognostici (selection bias); quindi fattori prognostici non noti non possono essere controllati.
- Nell'abstract non c'è nessun riferimento a problemi di sicurezza.



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA (ISS, 3 febbraio 2010)



STUDI OSSERVAZIONALI (II)

20th International Symposium on ALS/MND December, 2009

Sicurezza del litio in pazienti affetti da SLA

[Andrews J, Chen IA et al. (USA- Francia)]

Obiettivi

Descrivere il profilo clinico e l'outcome di pazienti con SLA trattati in maniera prospettica con il carbonato di litio.

Metodi

55 pazienti trattati in 2 centri: 28 pazienti in USA e 27 in Francia



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA
(ISS, 3 febbraio 2010)



STUDI OSSERVAZIONALI (II)

Sicurezza del litio in pazienti affetti da SLA

[Andrews J, Chen IA et al. (USA- Francia)]

Risultati

28 pazienti USA: durata media di malattia 25±16 mesi

5 hanno interrotto prematuramente (17.8%)

2 sono deceduti (3 e 8 mesi)

27 pazienti Francia: durata media di malattia 36±20 mesi

6 hanno interrotto prematuramente (22%)

4 sono deceduti (entro 7 mesi)

La perdita di peso e il declino della scala ALSFRS risultavano aumentati nel periodo di trattamento con litio (in confronto al periodo precedente).



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA
(ISS, 3 febbraio 2010)



STUDI OSSERVAZIONALI (II)

Sicurezza del litio in pazienti affetti da SLA

[Andrews J, Chen IA et al. (USA- Francia)]

Conclusioni

La possibilità che il trattamento con litio induca un peggioramento (come è già accaduto con altri farmaci che sembravano promettenti) deve essere tenuta in considerazione.

Questi dati sottolineano l'importanza di uno stretto monitoraggio della terapia con litio.

L'efficacia e la sicurezza di questo trattamento potranno essere stabilite solo da un trial clinico ben disegnato, randomizzato e controllato.



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA
(ISS, 3 febbraio 2010)



STUDI CLINICI IN CORSO (I)

A randomised placebo-controlled trial of Lithium carbonate in ALS (LiCALS) [Peter Nigel Leigh (UK)]

220 pazienti seguiti per 18 mesi

Endpoint primario: sopravvivenza a 18 mesi

Endpoint secondari: scala ALSFRS-R

Anche se lo studio è in corso, e quindi non ci sono ancora risultati disponibili, sembra che al momento, su 170 pazienti arruolati, non sia emerso nessun particolare problema di sicurezza.

Il fatto che sia in corso un altro studio con disegno quasi identico a quello di Elios potrebbe consentire un'analisi cumulativa ("pooled") dei dati e, quindi, l'acquisizione di informazioni molto più dettagliate sulla reale efficacia del litio.



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA
(ISS, 3 febbraio 2010)



STUDI CLINICI IN CORSO (II)

Design of a two phased clinical trial with Lithium carbonate as add-on therapy on ALS [L. Galan et al. (Madrid, Spain)]

Objectives: To design a multicentric, double blind, add-on, Phase II, clinical trial in two phases. The objective of the first phase is to choose an adequate lithium carbonate dose for the second phase. The objective of the second phase is to compare the chosen dose of lithium carbonate with placebo in order to determine if this dose modifies the functional disability in ALS.

Methods: We design a two phases, phase II, add-on clinical trial with carbonate of lithium. All patients will receive riluzole. In the first phase, (selection of dose), 80 patients will be distributed into 4 groups: 200 mg, 400 mg, 600 mg and placebo. The end point is variation in manual testing in 22 muscular groups. Duration: 4 months. In the second phase, 200 patients will be distributed in two groups: treatment (with the previously chosen dose) and placebo. The end point of this phase is the variation in ALS-FRS slope. Duration: 18 months. To determine the ALS-FRS slope we will observe the patients for 4 months before the beginning of the study. Patients who have entered in the first phase will be able to enter in second phase after a clearance period of two months.



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA
(ISS, 3 febbraio 2010)



Analisi del possibile impatto dei dati emersi sullo studio Elios

Le nuove evidenze sono state analizzate e discusse dal Comitato di Coordinamento dello studio Elios.

A motivo delle incertezze ancora esistenti ("clinical equipoise"), il Comitato di Coordinamento ha ribadito che lo studio Elios resta valido, e che non sarebbe giustificato interromperlo sulla base degli elementi disponibili.

La questione è stata posta anche all'attenzione del **DSMB** dello studio Elios (un comitato indipendente che ha il compito di monitorare l'integrità dello studio e la sicurezza dei pazienti), che si è espresso unanimemente a favore della prosecuzione dello studio.

Ovviamente, la revisione dei dati di letteratura e l'analisi del loro eventuale impatto sullo studio Elios continueranno regolarmente durante tutta la durata del trial.



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA
(ISS, 3 febbraio 2010)



IL DISEGNO DELLO STUDIO ELIOS

Obiettivo dello studio

- 📌 L'obiettivo principale dello studio è quello di valutare il profilo di efficacia e sicurezza dei sali di Litio in combinazione con il Riluzolo nel trattamento della SLA

Endpoint primario

proporzione di pazienti sopravvissuti a 18 mesi

Endpoints secondari

ricorso alla ventilazione assistita o alla tracheostomia
punteggi della scala funzionale ALSFRS-R
valore della FVC
score della scala MRC
score del questionario McGill sulla qualità della vita

Durata dello studio

30 mesi (18 mesi di trattamento)



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA
(ISS, 3 febbraio 2010)



Documento presentato durante l'incontro con le associazioni dei malati SLA
(ISS, 3 febbraio 2010)



