Newsletter quadrimestrale N.° 30

II quadrimestre 2021

PERIODICO DI INFORMAZIONE PER I SOCI DELL'ASSOCIAZIONE MULTIMEDICA ALZHEIMER ONLUS

MULTIMEDICA ALZHEIMER ONLUS notizie

Aducanumab

.L'approvazione dell'Fda (*Food and Drug Administration* degli Stati Uniti) del farmaco aducanumab per la malattia di Alzheimer, annunciata il 7 giugno, rappresenta sicuramente, nel bene o nel male secondo i punti di vista, un punto di svolta nel trattamento della forma più comune al mondo di demenza senile. Si tratta del primo farmaco approvato per l'Alzheimer dal 2003 e, cosa forse ancora più importante, del primo trattamento che interviene non tanto sui sintomi, ma sui processi fisiopatologici che sembrano essere all'origine dello sviluppo della malattia.

Trial clinici dai risultati controversi

Aducanumab è un anticorpo monocolonale IgG1, prodotto da Biogen, diretto in modo specifico contro gli oligomeri di beta amiloide e contro le fibrille amiloidi implicati nella patogenesi dell'Alzheimer.
L'efficacia dell'anticorpo è stata testata in due studi clinici di fase III: EMERGE ed ENGAGE. I trial clinici sono stati condotti su pazienti che presentavano un decadimento cognitivo lieve nei quali era stata documentata la presenza di amiloide nel cervello attraverso una PET (tomografia a emissione di positroni) amiloide o attraverso il dosaggio dell'amiloide nel liquor cefalorachidiano.
Nel 2019 i due trial sono stati interrotti per futility, cioè le analisi intermedie hanno suggerito che la molecola non fosse efficace nel ridurre il declino cognitivo e i ricercatori hanno concluso che fosse improbabile che, continuando gli studi, il farmaco avrebbe avuto successo.
Mesi dopo, un'ulteriore analisi dei dati condotta dall'azienda farmaceutica ha fatto emergere un rallentamento del declino cognitivo statisticamente significativo nel sottogruppo di partecipanti allo studio EMERGE che ha ricevuto la dose più alta di aducanumab. Inoltre, gli studi hanno mostrato una riduzione delle placche amiloidi nei pazienti che avevano ricevuto il trattamento.
L'obiettivo primario degli studi era dimostrare un rallentamento del declino cognitivo misurato usando una scala di efficienza cognitiva. La diminuzione delle placche di amiloide è un endpoint surrogato: non dimostra un beneficio clinico, ma potrebbe predirlo.
Il via libera al farmaco concede una licenza di marketing basata sull'endpoint surrogato, la riduzione della beta amilode. Non è detto che tale riduzione porti poi a un effettivo rallentamento del declino cognitivo. Tale beneficio clinico dovrà essere dimostrato in una sperimentazione "post-marketing" (cioè studi che si svolgono mentre il farmaco è già in commercio). Biogen ha tempo fino a 9 anni e se questa sarà inconcludente, l'FDA potrà ritirare l'approvazione.

Un endpoint surrogato

L'approvazione è avvenuta nonostante il parere contrario del Panel indipendente costituito da 11 neurobiologi e biostatistici secondo cui non ci sono prove a supporto del fatto che il farmaco riduca il declino cognitivo.
Nel momento in cui si progetta uno studio si stabilisce in anticipo quali siano gli endpoint, gli obiettivi da raggiungere per poter considerare il farmaco efficace. Il problema nel caso di aducanumab è che l'endpoint che ha portato all'approvazione non è quello stabilito originariamente.
I trial hanno dimostrato esclusivamente una riduzione dei depositi di amiloide nel cervello dei partecipanti che hanno ricevuto il farmaco. L'uso di un endpoint surrogato di questo tipo ha un importante precedente: le malattie cardiovascolari. Un farmaco in grado di ridurre il colesterolo nel sangue può essere approvato per le malattie cardiovascolari perché sappiamo che il colesterolo è un fattore di rischio molto importante per lo sviluppo di tali patologie. Il punto è che questa relazione in modo unanime è ritenuta molto meno forte nel caso dell'amiloide e dell'Alzheimer e quindi si possono capire le perplessità di alcuni membri della comunità scientifica

L'ipotesi della cascata dell'amiloide

Secondo l'ipotesi amiloidogenica l'accumulo di beta amiloide nel sistema nervoso costituisce il punto di partenza dell'Alzheimer. A partire da questa ipotesi sono stati sviluppate e testate moltissime molecole dirette contro l'amiloide che però, fin ora, non hanno portato a benefici clinici nei pazienti. Tali insuccessi e la scoperta che anche nel cervello di individui sani (analizzati post-mortem) fossero presenti accumuli di beta-amiloide, hanno fatto insorgere qualche dubbio sul reale ruolo della proteina. Come abbiamo già detto anche per questa ragione alcuni scienziati sono scettici rispetto all'efficacia di aducanumab nel ridurre il declino cognitivo.
Diversi studi hanno pero' mostrato che la beta amiloide puo' iniziare ad accumularsi nel cervello anche 15 anni prima lo sviluppo della malattia di Alzheimer e quindi si puo' ipotizzare che è vero che in individui sani dopo la morte si possono osservare depositi di amiloide, probabilmente però se quelle persone fossero vissute più a lungo avrebbero sviluppato la malattia.
Comunque secondo la maggioranza degli scienziati l'accumulo di beta amiloide a livello del sistema nervoso centrale è certamente uno dei fattori chiave dello sviluppo dell'Alzheimer, magari l'amiloide non è l'unico attore del processo, ma è sicuramente uno dei pochi attori principali.

Un farmaco potenzialmente efficace solo nelle prime fasi della malattia

È interessante poi notare che questo stesso farmaco, testato su pazienti con Alzheimer conclamato, in fase avanzata, non è riuscito a ridurre i depositi di beta amiloide nel cervello. Gli ultimi studi invece, sono stati condotti su partecipanti che non si possono neanche definire "malati" in senso stretto, perché presentano solo un lieve declino cognitivo e accumuli di amiloide. La maggior parte di questi svilupperà la malattia di Alzheimer negli anni successivi. E' probabile che sia possibile rimuovere solo una piccola quantità di beta amiloide e quindi che sia possibile ridurre i depositi nelle fasi precoci della malattia ma che non sia possibile rimuovere l'amiloide nelle fasi avanzate.
Nell'approvazione l'FDA ha indicato il farmaco per i malati di Alzheimer, senza specificare ulteriormente quali pazienti potrebbero trarre beneficio dalla terapia. Questo fatto è sorprendente e inspiegabile secondo alcuni scienziati.
E' verosimile ipotizzare che le autorità istituzionali europee e italiane lo indicheranno esclusivamente per i pazienti in fase precoce, come quelli selezionati negli studi clinici.

Un punto di svolta

Dal 2003 sono stati testati circa 400 farmaci per l'Alzheimer, e nessuno di questi è stato approvato. Quindi, in ogni caso, l'approvazione rappresenta un punto di svolta.
La ricerca sull'Alzheimer, e in generale su tutte le malattie del sistema nervoso centrale, non è affatto semplice: non si può accedere facilmente al cervello per studiare la malattia. Fino a qualche anno fa non era possibile visualizzare la beta amiloide nel cervello e non c'erano biomarker affidabili per la malattia, Ad esempio per studiare il cancro e testare farmaci, si può prelevare il tessuto tumorale, far crescere le cellule cancerose, analizzarle, usarle per valutare l'efficacia delle molecole. Tutto questo non si può fare con il cervello.
Negli ultimi anni sono stati fatti enormi progressi: ora è possibile prevedere lo sviluppo della malattia analizzando biomarker presenti nel liquor e nel sangue ed è stata messa a punto la PET per visualizzare la beta amiloide nel cervello.
L'attuale approvazione secondo alcuni potrebbe avere effetti negativi sulla ricerca futura. Un articolo di "Nature" sottolinea come le case farmaceutiche potrebbero ora concentrarsi prevalentemente sulla beta amiloide, "accontentandosi" di dimostrare una riduzione dei depositi della proteina.
Un articolo dell'"Economist" ipotizza anche che, in assenza di alternative, milioni di americani richiederanno il trattamento e questo potrebbe rendere difficile reclutare partecipanti in trial clinici per testare farmaci diversi.
Pero' l'approvazione potrebbe avere anche dei risvolti positivi. Il fatto che ci sia un farmaco potenzialmente utile potrebbe dare una spinta importante all'intero sistema.

Una questione politica

In ogni caso, seppure il farmaco dovesse funzionare come sperato, o se comunque dovessero emergere nuove terapie in grado di rallentare il declino cognitivo dei pazienti con demenza in fase precoce, i sistemi sanitari nazionali dovrebbero attrezzarsi per garantire una diagnosi precoce a tutta la popolazione. È un questione non solo scientifica, ma anche e sopratutto politica.
In Italia, secondo i calcoli attuali, ci potrebbero essere tra le 100 e le 300.000 persone con decadimento cognitivo che presentano depositi di beta amiloidi nel cervello.
Bisogna essere in grado di pre selezionare i pazienti e di sottoporli a test per analizzare la presenza di amiloide, i test non sono semplici e sono ovviamente costosi. Attualmente i centri di diagnosi e cura della malattia sarebbero in difficoltà nello svolgere un compito del genere.
Inoltre, una volta selezionati i pazienti e somministrato il trattamento (per via endovenosa una volta al mese), bisognerebbe monitorare i soggetti costantemente. I dati hanno infatti mostrato che aducanumab ha effetti collaterali non trascurabili. Circa il 40% dei partecipanti trattati nei due studi ha sviluppato edema cerebrale. La maggior parte dei pazienti non hai poi sviluppato sintomi correlati, ma per evitare complicanze pericolose sarà necessario un monitoraggio attento con risonanze magnetiche regolari, e questo si aggiunge alle spese del farmaco.

UO Neurologia Multimedica di Castellanza

Noi neurologi di Multimedica Castellanza siamo in prima linea nella lotta e nella ricerca sull'Alzheimer. Da piu' di 10 anni partecipiamo a sperimentazioni cliniche su un altro anticorpo monoclonale sviluppato da Roche che ha una struttura e una azione in tutto e per tutto simile ad aducanumab. Inoltre siamo costantemente in contatto con Biogen come centro candidato ad una futura possibile dispensazione di aducanumab nel caso all'approvazione FDA faccia seguito l'approvazione dal parte dell'autorità europea per il farmaco.
Sulla base della nostra esperienza crediamo che il farmaco abbia apportato un qualche beneficio per le persone affette da una forma precoce della malattia, ma questa per i motivi sopra spiegati è una situazione complessa e capiamo che altri neurologi e scienziati non siano d'accordo e avanzino dei dubbi sui risultati degli studi.