

<https://dottoremaeveroche.it>

Un progetto della Federazione Nazionale Medici Chirurghi e Odontoiatri (FNOMCEO)

## È stata trovata la cura per l'Alzheimer?

L'articolo è stato pubblicato il 24 giugno 2021 sul sito <https://dottoremaeveroche.it/>

La malattia di Alzheimer è una patologia che rientra insieme ad altre nella definizione generica di "demenza". È una condizione che interessa dall'1 al 5 per cento della popolazione sopra i 65 anni di età fino a raggiungere una prevalenza di circa del 30 per cento all'età di 80 anni. Con il termine "prevalenza" si intende il rapporto fra il numero di casi presenti in una popolazione in un definito momento (o in un breve arco temporale) e il numero delle persone che costituiscono l'insieme della popolazione osservata nello stesso periodo. In altre parole, quasi una su tre, di cento persone di età uguale o maggiore di 80 anni, potrebbe soffrire di malattia di Alzheimer. Si tratta di una malattia cronica e molto grave, che compromette progressivamente le funzioni cerebrali portando ad un declino cognitivo<sup>1</sup>. Sempre a mo' di premessa alla risposta alla domanda, è importante sottolineare che «oggi l'unico modo di fare una diagnosi certa di demenza di Alzheimer è attraverso l'identificazione del-

le placche amiloidi nel tessuto cerebrale, possibile solo con l'autopsia dopo la morte del paziente. Questo significa che durante il decorso della malattia si può fare solo una diagnosi di Alzheimer "possibile" o "probabile"<sup>2</sup>.

All'inizio di giugno 2021 la Food and Drug Administration (agenzia governativa che regola l'immissione in commercio di farmaci e alimenti negli Stati Uniti) ha approvato un anticorpo monoclonale denominato aducanumab per il trattamento dei pazienti con malattia di Alzheimer. Proprio per la gravità della malattia e per l'assenza di terapie efficaci ed approvate, l'agenzia ha fatto ricorso alla modalità di approvazione accelerata. Di questa importante novità si sono occupati media di tutto il mondo. In Italia, un'analisi molto ben articolata è quella proposta dalla rivista del Comitato Italiano per il Controllo delle Affermazioni sulle Pseudoscienze (CICAP) e firmata da Sergio Della Sala, neurologo e collaboratore anche di Dottore, ma è vero che...<sup>3</sup>.

### In che consiste l'approvazione accelerata?

In sostanza, questo tipo di percorso prevede che possano essere valutati dei nuovi medicinali anche disponendo di un numero limitato di studi. Il programma di ricerca dell'azienda produttrice di aducanumab consisteva in due studi clinici di fase 3. Si tratta del terzo passaggio della ricerca clinica sui medicinali: «lo studio di fase 3 serve a determinare quanto è efficace il farmaco, se ha qualche beneficio in più rispetto a farmaci simili già in commercio e qual è il rapporto tra rischio e beneficio. In questo caso i pazienti arruolati sono centinaia o migliaia»<sup>4</sup>.

Solo uno dei due studi ha mostrato effetti nelle persone che hanno assunto il medicinale. Ciononostante, la FDA ha precisato che «in tutti gli studi in cui è stato valutato aducanumab ha ridotto in modo coerente e molto convincente il livello delle placche amiloidi nel cervello in modo dose e tempo dipendente. Prevediamo che la riduzione della placca amiloide si tradurrà in una riduzione del declino clinico»<sup>4</sup>.

Insomma, il percorso di valutazione del medicinale precedente l'approvazione ha

lasciato qualche perplessità. Basti pensare che entrambi gli studi non sono stati pubblicati, anche perché sono stati interrotti "per futilità", espressione che identifica l'assenza di risultati significativi.

Per quanto riguarda la sicurezza, si può dire che uno studio di fase 1b non aveva segnalato particolari problemi legati all'assunzione del farmaco<sup>5</sup>. Ma la somministrazione di alte dosi del farmaco ha provocato edema cerebrale ed emorragie nel 40% dei partecipanti di uno dei due studi approvati.

### Com'è stata accolta la notizia?

Alcune associazioni dei familiari dei malati hanno salutato l'approvazione come un momento di straordinaria importanza per la salute di chi soffre per la malattia di Alzheimer<sup>6</sup>. Inoltre, «gli studi che hanno condotto alla approvazione – ha commentato Giocchino Tedeschi, presidente della Società Italiana di Neurologia (SIN) – hanno documentato la riduzione del deposito di amiloide nel cervello dei pazienti trattati e, pur mancando ancora la conferma che questo dato strumentale corredi con un reale miglioramento clinico, la notizia è senza dubbio importante. La deposizione di amiloide nei neuroni non è probabilmente

la sola causa della malattia di Alzheimer, ma rappresenta certamente un attore importante nel meccanismo di malattia». La SIN ha dunque accolto la decisione manifestando soddisfazione per il lavoro di tanti ricercatori e studiosi, anche italiani, consapevole che saranno necessari studi di conferma e test clinici per documentare la reale efficacia clinica nelle fasi iniziali della malattia di Alzheimer<sup>7</sup>.

Come leggiamo nelle parole del presidente della SIN, il prodotto approvato potrebbe ridurre la probabilità di contrarre la malattia agendo contro la proteina amiloide, ma non si ha conferma che questo effetto coin-

cida con un miglioramento delle condizioni dell'anziano con malattia di Alzheimer. Il farmaco è stato dunque approvato sulla base di un cosiddetto "esito surrogato", qualcosa che è "ragionevolmente probabile" possa predire un beneficio clinico per i pazienti. Nel caso di aducanumab, sono stati considerati sufficienti per l'approvazione i dati riguardanti la presenza di placche di proteina beta-amiloide nel cervello. Non si dispone invece di dati che proverebbero l'efficacia del farmaco nel ridurre l'insorgenza della malattia. Questo aspetto ha determinato le critiche che sono state rivolte all'agenzia statunitense.

### Cos'è esattamente un esito surrogato?

Quando si progetta una ricerca clinica, occorre decidere a priori in base a quali criteri sarà stabilita l'efficacia dell'intervento sottoposto a valutazione. Si possono scegliere esiti "veri" o esiti surrogati. Un esito vero è per esempio la riduzione delle fratture del femore nelle persone che assumono un prodotto per la cura dell'osteoporosi. Mentre un esito surrogato è la densità minerale del segmento osseo studiato con la densitometria. In altre parole, è possibile che una maggiore densità ossea protegga dalla frattura del femore ma la forza del rapporto causale tra farmaco e frattura è minore se dimostrata da questo esito, per l'appunto, surrogato.

### Quanto costa aducanumab?

Quello dei costi è un capitolo importante. La terapia per un anno dovrebbe costare 56 mila dollari a paziente<sup>14</sup>.

Va detto inoltre che i due studi hanno valutato il farmaco su persone con malattia in fase precoce ma la FDA ha approvato il farmaco per l'uso da parte di chiunque soffra di Alzheimer\*. Questo può far sì che possa essere prescritto a quasi sei milioni di pazienti negli Stati Uniti. Considerato il costo di aducanumab, si potrebbe arrivare ad una spesa di circa 100 miliardi di dollari l'anno<sup>13</sup>.

La FDA ha posto come condizione per l'approvazione del prodotto che il produttore faccia svolgere un nuovo studio randomizzato e controllato sperando che possa confermare i dati "migliori" estrapolati da uno dei due studi approvati. Ma Biogen ha comunicato che i dati del nuovo studio giungeranno tra nove anni, il tempo per completare il follow-up dei pazienti arruolati. Resta dunque un grande interrogativo, riguardante il valore di un investimento così grande su un farmaco di cui disponiamo di poche evidenze di efficacia derivanti da studi metodologicamente non impeccabili.

\*In data 8 luglio, FDA ha modificato la propria decisione e ora il farmaco è prescrivibile solo per «mild Alzheimer disease».

### Oltre alla soddisfazione, ci sono state dunque delle critiche?

Nell'autunno del 2020, la FDA aveva nominato un comitato di consulenza – denominato Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee – per valutare gli studi clinici su aducanumab. La prima osservazione del comitato riguardava il fatto che questa terapia potesse essere approvata sulla base di un solo studio che aveva raggiunto risultati positivi, peraltro controversi<sup>9</sup>. In più, alcuni tra i membri del comitato hanno sottolineato che lo sponsor e la FDA hanno lavorato insieme per analizzare ulteriormente lo studio 302 (dopo che era stato interrotto per futilità) per mettere a fuoco risultati statisticamente significativi utili all'approvazione. È una confidenza giudicata eccessiva e molto criticata anche da alcune tra le organizzazioni statunitensi più attive nella difesa dei diritti dei cittadini<sup>10</sup>.

Ma, soprattutto, le critiche si sono concentrate sulle analisi a posteriori (post-hoc analysis) condotte su uno dei due studi e non previste nel protocollo di ricerca. Questo tipo di approfondimenti, infatti, possono servire per generare nuove ipotesi di studio, ma non per prendere decisioni o scelte operative<sup>9</sup>. «È come se una persona sparasse contro un muro e poi andasse a dipingere un bersaglio attorno ai fori dei proiettili», ha commentato su Twitter Scott Emerson, studioso di biostatistica dell'università di Washington.

Degli undici componenti del comitato, dieci avevano votato contro l'approvazione del farmaco e l'undicesimo si era astenuto. Dopo la decisione della FDA, tre degli esperti si sono dimessi dal comitato di consulenza<sup>11</sup>.

Secondo Aaron Kesselheim – docente di Farmacoepidemiologia all'università di Harvard e uno dei dimissionari – «l'approvazione non ha solo creato un pericoloso precedente per il tipo di prove che una terapia per l'Alzheimer dovrebbe dimostrare per ottenere il via libera, ma ancora più in generale per l'idea che un'azienda può invertire la rotta e perseguire all'ultimo minuto un'approvazione accelerata quando gli esiti clinici veri negli studi non raggiungono il livello necessario per la registrazione da parte dell'autorità regolatoria»<sup>12</sup>. Ha aggiunto che la decisione della FDA espone a pericoli non necessari la salute dei pazienti, compromette la fiducia dei cittadini nell'agenzia regolatoria, è un passo indietro nella ricerca di vere innovazioni e mette a rischio la sostenibilità del sistema sanitario. Riscrivere le regole "in corsa" da parte di un'agenzia come la FDA è effettivamente una scelta rischiosa.

Dopo la decisione della FDA si attende quella dell'agenzia europea dei medicinali e, successivamente, quella delle autorità regolatorie nazionali europee, tra le quali l'Agenzia Italiana del Farmaco.

### Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità. Demenze. Disponibile su: <https://bit.ly/3XkGtPp> [ultimo accesso 21 giugno 2021].
2. Istituto Superiore di Sanità. Malattia di Alzheimer. Disponibile su: <https://bit.ly/3xjXXLK> [ultimo accesso 21 giugno 2021].
3. Della Sala S. Terapia per la malattia di Alzheimer. Query Online, 24 giugno 2021. Disponibile su: <https://bit.ly/3qLQFOI> [ultimo accesso 24 giugno 2021].
4. Agenzia Italiana del Farmaco. La sperimentazione clinica. Disponibile su: <https://bit.ly/3hFGQ0j> [ultimo accesso 24 giugno 2021].
5. Cavazzoni P. FDA's decision to approve new treatment for Alzheimer's disease. 7 giugno 2021. Disponibile su: <https://bit.ly/2TBq2zu> [ultimo accesso 21 giugno 2021].
6. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016; 537: 50-6.
7. <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/aducanumab-news>
8. Società Italiana di Neurologia. Nuovo farmaco per la cura dell'Alzheimer: la SIN si esprime favorevolmente. Comunicato stampa. 10 giugno 2021. Disponibile su: <https://bit.ly/3yqjeDs> [ultimo accesso 22 giugno 2021].
9. Alexander GC, Emerson S, Kesselheim AS. Evaluation of aducanumab for Alzheimer disease: scientific evidence and regulatory review involving efficacy, safety, and futility. *JAMA* 2021; 325: 1717-8.
10. Public Citizen. HHS Inspector general must investigate FDA's inappropriate collaboration with Biogen on Alzheimer's disease drug, Public Citizen demands. Novembre 2020.
11. Belluck P, Robbins R. Three FDA advisers resign over agency's approval of Alzheimer's drug. *New York Times* 2021; 10 giugno.
12. Joseph A. Member of the FDA's panel resigns over controversial Alzheimer's therapy approval. *Stat News* 2021; 8 giugno.
13. Fleming WK, Brown CR, Shrank WH. Costly new Alzheimer disease medications on the horizon. Financing alternatives for Medicare. *JAMA Health Forum* 2020; 1: e201148.
14. Lovelace B Jr. Biogen CEO says \$56,000 annually for Alzheimer's drug is "fair". *CNBC* 2021; 7 giugno. Disponibile su: <https://cnb.cx/3hHA-ANd> [ultimo accesso 24 giugno 2021].