

Presenza di posizione: l'FDA ha autorizzato in modo condizionato il farmaco Aducanumab | 7 giugno 2021

## Informazioni generali

Lo sviluppo di un farmaco è un processo laborioso e costoso. Di seguito abbiamo sintetizzato importanti informazioni generali che aiutano a inquadrare la decisione dell'FDA del 7 giugno 2021.

### Terapie sinora adottate

I farmaci sinora utilizzati per combattere l'Alzheimer agiscono in modo indiretto, in quanto stimolano le funzioni cerebrali, rallentano un po' il decorso della malattia e, soprattutto, influenzano positivamente i sintomi collaterali, tra cui la depressione o l'agitazione.

### Aducanumab: immunizzazione passiva grazie agli anticorpi

L'Aducanumab agisce sugli accumuli di proteine nel cervello tipici del morbo di Alzheimer (placche), una delle quali è la cosiddetta beta-amiloide (A $\beta$ ) che, allo stato attuale delle conoscenze, è ritenuta una delle due proteine all'origine della malattia di Alzheimer. L'Aducanumab è un anticorpo che contrasta questi accumuli di A $\beta$  nel cervello. L'obiettivo è, mediante l'immunizzazione passiva, quello di consentire alle cellule immunitarie di riconoscere e degradare la proteina. In tal modo sarebbe possibile contrastare la distruzione dei neuroni. Eliminando gli accumuli di proteine, l'Aducanumab rallenterebbe notevolmente l'avanzare della malattia di Alzheimer. Sarebbe dunque il primo principio attivo che agisce su un meccanismo fondamentale della malattia.

### Stabilizzare il decorso della malattia

L'immunizzazione con Aducanumab aiuterebbe le persone che si trovano in uno stadio molto precoce della malattia e il cui deficit cognitivo è limitato. Il farmaco sarebbe quindi applicabile solo a un gruppo target strettamente definito. Se è vero che il principio attivo Aducanumab riduce gli accumuli di proteine nel cervello, non può tuttavia rendere reversibile l'avvenuta degenerazione nervosa. Nella migliore delle ipotesi il farmaco potrebbe dunque stabilizzare la perdita di memoria già in corso. Una vera e propria cura dell'Alzheimer sarebbe impossibile anche con questo principio attivo, poiché l'Aducanumab non impedisce il processo di sviluppo dell'A $\beta$ , bensì contribuisce solo a degradare la proteina. Il principio attivo dovrebbe quindi essere somministrato a intervalli regolari, presumibilmente sotto forma di infusioni intravenose mensili. Anche i costi correlati dovranno essere oggetto di diversi negoziati.

### Risultati controversi degli studi

Il principio attivo Aducanumab è stato testato in Emerge ed Engage, due grossi studi clinici di fase III, condotti su più di 3200 soggetti in uno stadio precoce della malattia. Sulla scorta di un'analisi intermedia, che ha considerato i dati di circa 1700 pazienti, è stato ritenuto improbabile il raggiungimento degli obiettivi degli studi che sono stati quindi interrotti nel marzo 2019. Durante la fase di analisi i partecipanti allo studio hanno comunque continuato a essere trattati con l'Aducanumab, il che ha permesso di rilevare ulteriori dati sull'efficacia. Questi dati sono stati considerati solo in una successiva valutazione post-hoc che, in uno dei due studi, ha evidenziato un risultato rassicurante: l'effetto migliorava con l'aumentare del dosaggio e della durata del trattamento. In alcuni soggetti i depositi di proteine erano quasi completamente spariti a distanza di un anno e le loro capacità mnemoniche erano leggermente migliorate. Ma con un dosaggio elevato sono stati osservati anche effetti collaterali (edemi cerebrali, ristagni di liquidi, nausea e vertigini) nel 35 per cento circa dei pazienti e la terapia è stata interrotta.

Una valutazione a posteriori non è inconsueta. Serve a imparare dagli errori commessi negli studi falliti. In queste condizioni occorre normalmente un nuovo studio al fine di capire le ragioni per cui un principio attivo è efficace solo su una parte dei soggetti. Per questo motivo, un gruppo di esperti indipendenti che forniva consulenza all'FDA non ha inizialmente considerato i dati disponibili come prova conclusiva

dell'efficacia dell'Aducanumab e ha raccomandato di negarne l'approvazione. L'FDA ha poi deciso di prolungare la fase di studio. I risultati ottenuti hanno convinto l'autorità statunitense, la quale il 7 giugno 2021 ha concesso l'approvazione condizionata a condizione che i benefici clinici del farmaco siano verificati in un ulteriore studio clinico.

### **Scoperto in Svizzera**

L'Aducanumab è stato scoperto dai due psichiatri [Roger Nitsch e Christoph Hock](#) dell'Istituto di medicina rigenerativa dell'Università di Zurigo. La loro scoperta si basa sullo studio di persone molto anziane con capacità cognitive integre. I ricercatori hanno sviluppato l'idea che il sistema immunitario di queste persone dovesse essere in grado di tenere in qualche modo sotto controllo la beta-amiloide (A $\beta$ ) caratteristica del morbo di Alzheimer. I due scienziati hanno studiato il sangue di diversi ultracentenari e hanno trovato particolari cellule immunitarie che stimolano la produzione di anticorpi contro la proteina aggregante quando entrano in contatto con essa. È nato così l'approccio alla ricerca di un'immunizzazione passiva nei malati di Alzheimer. Nei loro studi sono riusciti a decodificare la struttura dell'A $\beta$  e a ricrearla in laboratorio. Nel 2007 l'azienda Biogen ha brevettato l'Aducanumab e ha acquisito il diritto di utilizzare gli anticorpi a fini scientifici.

### **Alzheimer Svizzera**

*Alzheimer Svizzera è un'associazione senza scopo di lucro con oltre 10'000 membri e circa 130'000 sostenitori. L'organizzazione è rappresentata da una sezione in ogni cantone. Da oltre 30 anni, Alzheimer Svizzera fornisce un sostegno competente alle persone affette da demenza, ai loro familiari e ai professionisti nel campo della cura e dell'assistenza.*

**Relazione d'interesse:** Alzheimer Svizzera e Public Health Svizzera hanno ricevuto una sponsorizzazione di fr. 5'000 da Biogen per il progetto di cooperazione legato alla conferenza nazionale sulla demenza 2021. Questo sostegno è stato reso noto in modo trasparente sul sito web della conferenza: <https://demenz-konferenz.ch/de/demenzkonferenz/sponsoren/>