

La distanza dei trial dalla terapia dell'alzheimer

Gli anticorpi monoclonali tra evidenze e sicurezza:

l'analisi di **Nicola Vanacore**

1 giugno 2023

👁 1470 💬 0

🔖 leggi dopo



Foto di Kyriakos / CC BY



La premessa

In queste settimane l'Ema, l'autorità regolatoria europea, sta valutando l'autorizzazione all'immissione in commercio del lecanemab, un anticorpo monoclonale anti-amiloide, studiato e sviluppato per le forme precoci della demenza di tipo alzheimer (AD). Il farmaco dovrebbe avere la caratteristica di modificare sostanzialmente la storia naturale della malattia. Si ipotizza che la rimozione delle placche amiloidee dal cervello delle persone con un lieve deficit cognitivo riconducibile all'alzheimer (*mild cognitive impairment due to alzheimer* – "MCI due to AD") possa costituire il "primum movens" per determinare un'alterazione consistente della traiettoria della malattia. La Fda approva con procedura accelerata il lecanemab con l'indicazione per la demenza di alzheimer [1]. Il 7 luglio del 2021 la Food and drug administration (Fda) statunitense approva in maniera condizionata l'aducanumab, il primo anticorpo monoclonale anti-amiloide ad entrare in commercio per l'alzheimer [2]. Il 20 aprile 2022, l'Ema nega l'approvazione al commercio dell'aducanumab per il mercato europeo [3].

I farmaci attualmente in uso per il trattamento del deficit cognitivo in persone con malattia di alzheimer sono gli inibitori delle colinesterasi (donepezil, rivastigmina, galantamina) e la memantina. La prescrizione è regolata dalla nota 85 dell'Aifa, recentemente aggiornata, ed è in carico ai medici specialisti dei centri per i disturbi cognitivi e demenza. Questi farmaci, immessi in commercio alla fine degli anni '90, nell'ambito del progetto Cronos dell'Istituto superiore di sanità, hanno rappresentato la prima opportunità terapeutica per il controllo sintomatico del decadimento cognitivo in questa disabilitante e tremenda malattia neurodegenerativa. Negli anni 2018-2020 la prevalenza d'uso di questi farmaci è compresa tra 1,28 e 1,36 per cento [4].

[Per approfondire]

Il contesto epidemiologico | In Italia, si stimano circa 600.000 persone con malattia di alzheimer, mentre è impossibile stimare a livello di popolazione generale la frequenza di "MCI due to AD" [5]. Questa condizione implica la presenza di un deficit cognitivo lieve e la contemporanea positività a una serie di biomarcatori suggestivi di un meccanismo fisiopatologico riconducibile all'alzheimer. Le persone con "MCI due to AD" hanno un'elevata probabilità di convertire a demenza di alzheimer stimata in circa il 15-45 per cento nei tre anni successivi alla diagnosi [6]. La diagnosi di "MCI due AD" viene definita oggi come "research criteria" e non ha quindi un valore nella pratica clinica corrente, ma è considerata



nei servizi più specialistici come una diagnosi precoce di AD. In Italia si stimano circa 900.000 persone con deterioramento cognitivo lieve e un sottogruppo con "MCI due to AD" deve ancora essere definito [7].

Un punto di vista di sanità pubblica

L'insieme delle evidenze disponibili sul lecanemab e aducanumab (vedi box 1 e 2, a piè pagina) consente di approfondire quattro tematiche utili per riflettere sul significato in termini di sanità pubblica di queste nuove prospettive terapeutiche farmacologiche nella demenza di alzheimer.

Le tematiche sono le seguenti:

1. la validazione di un end-point surrogato come le placche amiloidee,
2. la differenza tra statisticamente significativo e clinicamente rilevante,
3. la sicurezza del farmaco,
4. la validità esterna rispetto alla scheda tecnica del farmaco.

LA VALIDAZIONE DI UN END-POINT SURROGATO COME LE PLACCHE AMILOIDEE. Le sperimentazioni cliniche documentano senza dubbio una netta riduzione delle placche amiloidee nei pazienti esposti al lecanemab e aducanumab. Nel primo caso l'osservazione deriva da un end-point secondario del trial [8] e nel secondo da un'analisi per sottogruppi [9]. Il punto cruciale è capire se questa importante riduzione sia associata o meno a un effetto clinico rilevante e in che tempi. La Fda approva l'aducanumab in modo condizionato alla produzione di nuove evidenze scientifiche di tipo clinico ("Sebbene i dati relativi ad Aduhelm siano complessi per quanto riguarda i suoi benefici clinici, la Fda ha stabilito che si hanno evidenze forti che Aduhelm riduca l'accumulo di placche formate dalla proteina beta nel cervello e che sia ragionevole prevedere importanti benefici per i pazienti. Grazie all'approvazione di Aduhelm da parte della Fda, i pazienti affetti dalla malattia di alzheimer hanno a disposizione un nuovo e importante trattamento per combattere questa patologia. L'Fda continuerà a monitorare Aduhelm quando farà il suo ingresso nel mercato e, in ultima analisi, sarà usato nei pazienti. Inoltre, l'Fda richiede a Biogen di condurre uno studio clinico post-approvazione per verificare il beneficio clinico del farmaco. Se il farmaco non dovesse funzionare come previsto, possiamo prendere provvedimenti per rimuoverlo dal mercato") [2].



Nella comunità scientifica non è stato ancora raggiunto un consenso su come possa essere validato un end-point surrogato nella demenza di tipo alzheimer.

 Condividi

Il lecanemab viene approvato dalla Fda con procedura accelerata considerando che “i pazienti che hanno ricevuto il trattamento hanno avuto una significativa riduzione della placca beta amiloide dose- e tempo-dipendente; i pazienti che hanno ricevuto la dose approvata di lecanemab, 10 milligrammi/chilogrammo ogni due settimane, hanno avuto una riduzione statisticamente significativa della placca amiloide cerebrale dal basale alla 79esima settimana rispetto al gruppo trattato con il placebo, che non ha avuto alcuna riduzione della placca beta amiloide”[1]. Nella comunità scientifica la discussione di come possa essere validato un end-point surrogato nella demenza di tipo alzheimer ha coinvolto numerosi ricercatori ma non è stato ancora raggiunto un consenso [10].

LA DIFFERENZA TRA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVO E CLINICAMENTE RILEVANTE. La maggior parte delle scale cliniche utilizzate nei trial del lecanemab e aducanumab dispongono di una letteratura che considera il delta di un punteggio come clinicamente rilevante. In particolare per il *clinical dementia rating* (Cdr – scala numerica utilizzata per quantificare la gravità di una demenza) si stima che 0,98 punti di variazione siano clinicamente rilevanti nel decadimento cognitivo lieve e 1,63 nella demenza di alzheimer lieve, per *mini-mental state examination* (Mmse, test di valutazione per la gravità delle demenze) i valori sono rispettivamente di 1,26 e 2,32 [11], per l'*Alzheimer's disease composite score* (Adcoms) infine una variazione di 0,05 per il declino cognitivo lieve e 0,10 per la demenza di alzheimer sono ritenuti clinicamente rilevante [12]. Questo tema ha un grande rilevanza per la pratica clinica in quanto consente di valutare a livello di individuo la possibile efficacia del farmaco.

Si nota come per le due molecole approvate per il trattamento dell'alzheimer aver eseguito le sperimentazioni con popolazioni clinicamente miste (MCI due to AD e demenza di alzheimer lieve) e questa estrapolazione ancora più complessa considerando i valori pubblicati e

precedentemente riportati. Infine sarebbe auspicabile, considerando la grande complessità fenotipica delle patologie neurodegenerative, che i risultati delle sperimentazioni cliniche fossero sempre accompagnate da un'analisi per *responder* (definita come la quota di coloro che presentano un miglioramento di almeno 1-2 punti alla scala numerica per quantificare la gravità di una demenza utilizzata come endpoint clinico nei gruppi di trattamento e di controllo) che è l'unica vera analisi di interesse clinico basata sul costrutto della minimal clinically important difference, cioè la minima differenza di intervento clinicamente importante.

LA SICUREZZA DEL FARMACO. Uno degli effetti noti degli anticorpi monoclonali anti-beta amiloide sono le anomalie di imaging legate all'amiloide, dette anche Aria (amyloid-related imaging abnormalities), che sono state rilevate alla risonanza magnetica nei pazienti trattati con il farmaco sperimentale. Questi fenomeni richiedono un approfondimento di epidemiologia clinica per la determinazione del profilo rischio-beneficio. Non solo è importante caratterizzare quelli sintomatici da quelli asintomatici e quelli reversibili da quelli irreversibili, ma sarebbe anche rilevante comprendere se vi siano conseguenze a medio e lungo termine per coloro con queste alterazioni evidenziate alla risonanza magnetica. Nella comunità scientifica la discussione riguarda sia la caratterizzazione di queste anomalie nella traiettoria dei pazienti sia la valutazione in termini di sicurezza immediata [13,14]. È interessante segnalare una recente revisione sistematica che mostra il potenziale impatto a lungo termine delle terapie anti-amiloide sulla salute del cervello accelerando l'atrofia cerebrale e fornendo quindi nuove informazioni sul possibile impatto negativo dei fenomeni Aria [15].

[Per approfondire]

La classificazione delle anomalie Aria | Le cosiddette Aria sono delle anomalie a livello cerebrale osservabili alla risonanza magnetica. I fenomeni Aria sono classificabili come Aria-E e Aria-H. Gli Aria-E (edema o *sulcal effusion*) consistono in un edema cerebrale che vede la rottura delle giunzioni endoteliali della barriera ematoencefalica determinando uno "sversamento" di liquidi. L'effetto degli Aria-E dipende dalla gravità e dalla localizzazione dell'edema; i sintomi possono includere cefalea, cambiamenti nello stato mentale, confusione, vomito, nausea, tremore e disturbi dell'andatura. Gli Aria-H vedono la presenza di microemorragie a livello cerebrale, spesso con presenza di depositi di emosiderina (accumulo di ferro).



LA VALIDITÀ ESTERNA RISPETTO ALLA SCHEDA TECNICA DEL FARMACO. I trial sul lecanemab e aducanumab sono stati condotti su popolazioni clinicamente miste e questo rende complicato riflettere in termini di validità esterna, di come cioè estendere le informazioni cliniche ai pazienti del mondo reale. Curiosamente poi, entrambi i farmaci, hanno l'indicazione per la demenza di alzheimer, una popolazione che non è stata studiata complessivamente nei trial, e successivamente nella scheda tecnica viene specificato che "il trattamento con Aduhelm dovrebbe essere iniziato in pazienti con decadimento cognitivo lieve o con demenza lieve agli stadi iniziale di malattia, la popolazione in cui il trattamento è stato iniziato negli studi clinici" [16]. La stessa indicazione è presente anche nella scheda tecnica del lecanemab [17]. Questa ambiguità regolatoria nella definizione delle indicazioni implica che tecnicamente un farmaco studiato sul MCI due to AD e sulla demenza di alzheimer lieve potrebbe essere utilizzato inizialmente anche nella forma moderata di demenza di alzheimer.

Conclusioni

Il primo trial sull'uso degli anticorpi monoclonali nel deterioramento cognitivo lieve o nella demenza di alzheimer risale al 2005 e da quel momento 101 sperimentazioni cliniche sono state condotte su 18.000 pazienti con diagnosi di deterioramento cognitivo lieve o demenza di alzheimer [18]. Cinquantuno di questi trial non sono stati pubblicati su riviste peer-reviewed privando la comunità scientifica di conoscere dati rilevanti per capire se questa strada dell'amiloide può produrre effetti terapeutici importanti [18]. Il 3 maggio del 2023 la Eli Lilly ha annunciato che il donanemab, un nuovo anticorpo monoclonale anti-amiloide, è stato sperimentato in un trial di fase III su 1736 pazienti con deterioramento cognitivo lieve o demenza di alzheimer lieve con risultati rilevanti nel rallentare il declino cognitivo e funzionale della malattia [19]. Il report scientifico non è ancora disponibile su una rivista scientifica peer-reviewed.

Questa strada terapeutica è in linea con le attese di un farmaco "disease modifying" o bisogna indirizzarsi verso nuove prospettive di ricerca per la conoscenza dei meccanismi alla base dell'insorgenza del decadimento cognitivo?

In conclusione, il contesto generale è abbastanza incerto e rispecchia la complessità fisiopatologica della demenza di alzheimer nonostante i rilevanti progressi degli ultimi decenni [20]. Da un lato la Fda assume decisioni sull'immissione in commercio di farmaci potenzialmente utili per le persone con alzheimer, e dall'altro la comunità scientifica discute se questa strada terapeutica è in linea con le attese di un farmaco "disease modifying", o se invece bisogna indirizzarsi verso nuove prospettive di ricerca per la conoscenza dei meccanismi alla base dell'insorgenza del decadimento cognitivo [21].

Cosa dicono le evidenze su lecanemab

Lo studio di fase III del lecanemab è stato condotto per una durata di 18 mesi su 1795 pazienti, 859 trattati con il lecanemab e 875 con il placebo. I pazienti avevano un'età compresa tra i 50 e i 90 anni ed erano positivi per l'amiloide alla Pet o al dosaggio nel liquor; per il 52% nel braccio del lecanemab e per il 53,5% nel placebo assumevano contemporaneamente farmaci anti-demenza. I pazienti avevano una diagnosi di demenza di alzheimer lieve nel 38,5% dei trattati con lecanemab e nel 37,8% di quelli trattati con il placebo, e di "MCI due to AD" nel 61,5% dei trattati e nel 62,2% dei controlli. L'end point primario dello studio mostrava una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,001$) nel gruppo del lecanemab rispetto al placebo di -0,45 punti alla scala (CDR - SB)⁸. Questa scala ha un range di valori compreso tra 0 e 18 e misura sei domini di tipo cognitivo funzionale e socio-relazionale. Lo studio presenta inoltre per quattro end point secondari, una riduzione statisticamente significativa del carico amiloideo valutato alla Pet per i pazienti trattati con lecanemab rispetto al placebo (-59,12 ; $p > 0,001$), delle funzioni cognitive valutate all'ADAS cog 14 (-1,44 punti, $p > 0,001$), di un composito score delle funzioni cognitive utilizzando l'Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS)(-0,050; $p < 0,001$) e delle attività funzionali valutate con l'Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment (ADCS-MCI-ADL)(+2,0; $p < 0,001$) nei confronti tra i trattati con il farmaco e il placebo [8]. Il punteggio dell'ADAS-cog 14 è compreso tra 0 e 90, quello della ADCOMS tra 0 e 1,97 e del ADCS-MCI-ADL tra 0 e 53. I punteggi in aumento dell'ADAS-cog e dell'ADCOMS indicano un peggioramento mentre quelli dell'ADCS-MCI-ADL un miglioramento. Per quanto riguarda il profilo della sicurezza del trial si evidenzia la problematica delle cosiddette "amyloid-related imaging abnormalities" (Aria). Gli Aria-E sono stati rilevati nel 12,6% dei pazienti trattati con lecanemab e nell'1,7% di quelli trattati con placebo, gli Aria-H invece nel 14% dei trattati e nel 7,7% dei controlli.

Fonte: van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2023; 388: 9-21.



Cosa dicono le evidenze su aducanumab

Sono stati condotti due studi di fase III per l'aducanumab, EMERGE e ENGAGE. Il primo condotto su 1638 pazienti ed il secondo su 1647 con un'età compresa tra 50 e 85 anni randomizzati a un basso dosaggio, alto dosaggio o placebo per una durata di 78 settimane. Complessivamente il 55.2% (n =1 812) dei pazienti hanno completato gli studi in quanto i due trial EMERGE e ENGAGE sono stati interrotti in base a un'analisi di futilità condotta sui primi 50% dei pazienti arruolati. I pazienti inclusi nel trial EMERGE e ENGAGE erano per circa l'80% affetti da MCI due AD e per il rimanente 20% da lieve demenza di alzheimer e presentavano una conferma ai biomarcatori per la presenza dell'amiloide. L'end point principale degli studi mostra una riduzione statisticamente significativa alla scala CDR-SB solo per il confronto tra l'alto dosaggio vs il placebo nel trial EMERGE (-0,39; p = 0,012) ma non per quello ENGAGE (+ 0,03; p = 0,833). I trial presentavano tre end-point secondari (MMSE, ADAS-cog 13 item e l'ADCS-MCI-ADL). Solo nello studio EMERGE questi tre end-point sono statisticamente significativi nell'alto dosaggio rispetto al placebo (- 0,06, p = 0,049 per il MMSE; -1,40, p = 0,010 per l'ADAS-cog 13 item; +1,7, p < 0,001 per l'ADCS-MCI-ADL)⁹. I confronti nei due trial tra il braccio dei trattati e il placebo per il basso dosaggio sono statisticamente non significativi sia per l'end point primario che per i tre end-point secondari. La PET amiloidea è stata valutata rispettivamente in 488 e 585 pazienti dei trial EMERGE e ENGAGE. Alla 78 settimana la differenza nel cambiamento medio aggiustato dal basale tra aducanumab ad alte dosi e il placebo era -0,278 (p < 0,0001) per EMERGE e -0,232 (p < 0,0001) per ENGAGE. Dopo 78 settimane, il 48% dei pazienti di EMERGE e il 31% dei pazienti di ENGAGE trattati con dosi elevate di aducanumab presentava un punteggio composito alla Pet di $\leq 1,10$, una soglia proposta che dovrebbe distinguere pazienti beta-amiloidi negativi da quelli positivi. Per quanto riguarda il profilo della sicurezza dei due trial si documenta che i fenomeni Aria-E erano presenti nel 2%, 26% e 35% dei pazienti trattati con placebo, bassa ed alta dose nel trial EMERGE e nel 3%, 26% e 36% rispettivamente dei pazienti inclusi nel trial ENGAGE. I fenomeni Aria-H invece nel 7%, 16% e 20% dei pazienti trattati con placebo, bassa ed alta dose nel trial EMERGE e nel 6%, 16% e 19% rispettivamente dei pazienti inclusi nel trial ENGAGE.

Fonte: Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. J Prev Alzheimers Dis 2022; 9: 197-210.

Nicola Vanacore

Responsabile Osservatorio demenze

Centro nazionale per la prevenzione e la promozione della salute

Istituto superiore di sanità

Bibliografia



1. Fda grants accelerated approval for Alzheimer's disease treatment. Fda.gov, 6 gennaio 2023.
2. Cavazzoni P. Fda's decision to approve new treatment for Alzheimer's disease. Fda.gov, 6 luglio 2021.
3. European medicine agency. Aduhelm: Withdrawal of the marketing authorisation application.
4. Ippoliti I, Ancidoni A, Da Cas R, et al. Anti-dementia drugs: a descriptive study of the prescription pattern in Italy. Neurol Sci 2023; 44: 1587-95.
5. Bacigalupo I, Mayer F, Lacorte E, et al. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of dementia in Europe: estimates from the highest-quality studies adopting the DSM IV diagnostic criteria. J Alzheimers Dis 2018; 66: 1471-81.
6. Dunne RA, Aarsland D, O'Brien JT, et al. Mild cognitive impairment: the Manchester consensus. Age Ageing 2021; 50: 72-80.
7. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, et al; Cohort studies of memory in an International Consortium (COSMIC). The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: The COSMIC Collaboration. PLoS One 2015; 10: e0142388.
8. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. N Engl J Med 2023; 388: 9-21.
9. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. J Prev Alzheimers Dis 2022; 9: 197-210.
10. Planche V, Villain N. US Food and Drug Administration approval of Aducanumab — Is amyloid load a valid surrogate end point for Alzheimer's disease clinical trials? JAMA Neurol 2021; 78: 1307-8.
11. Liu KY, Schneider LS, Howard R. The need to show minimum clinically important differences in Alzheimer's disease trials. Lancet Psychiatry 2021; 8: 1013-6.
12. Tahami Monfared AA, Lenderking WR, Savva Y, et al; Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Assessing the clinical meaningfulness of the Alzheimer's disease composite score (ADCOMS) tool. Neurol Ther 2022; 1: 1085-100.
13. Castellani RJ, Shanes E, McCord M, et al. Neuropathology of anti-amyloid- β immunotherapy: a case report. J Alzheimers Dis 2023; 93: 803-13.
14. Piller C. Scientists tie third clinical trial death to experimental Alzheimer's drug. Science, 21 dicembre 2022.
15. Alves F, Kalinowski P, Ayton S. Accelerated brain volume loss caused by anti- β -amyloid drugs: a systematic review and meta-analysis. Neurology 2023; 100: e2114-e2124.
16. Fda access data: scheda tecnica del farmaco Aduhelm.
17. Fda access data: scheda tecnica del farmaco Leqembi[™].
18. Lacorte E, Ancidoni A, Zaccaria V, et al. Safety and efficacy of monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished clinical trials. J Alzheimers Dis 2022; 87: 101-29.

19. Lilly's Donanemab significantly slowed cognitive and functional decline in phase 3 study of early Alzheimer's disease. Lilly Investors, 3 maggio 2023.

20. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. Lancet 2021; 397: 1577-90.

21. Kepp KP, Robakis NK, Høilund-Carlsen PF, et al. The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review. Brain 2023: awad159.



Leggi anche

Alzheimer: tanti investimenti e pochi risultati?

Andrea Capocci a colloquio con il neuroscienziato **Antonino Cattaneo**

il punto
confronti su medicina e sanità

SOMCeO Torino
Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri

