

L'APPROVAZIONE DI UN NUOVO FARMACO PER LA MALATTIA DI ALZHEIMER CREA UN AMPIO DIBATTITO NEL MONDO DELLA RICERCA: ADUCANUMAB FRA LUCI E OMBRE.

Dopo quasi venti anni dall'approvazione e commercializzazione dell'ultimo farmaco per il trattamento della demenza di Alzheimer (AD), la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha approvato l'aducanumab della Biogen (nome commerciale Aduhelm) quale trattamento per l'AD.

L'aducanumab è un anticorpo monoclonale diretto contro la proteina beta-amiloide e rappresenta il primo farmaco approvato dopo anni di fallimenti negli studi di efficacia di nuove molecole per la cura di una malattia la cui prevalenza è in crescita in molti paesi del mondo, a causa anche del progressivo invecchiamento della popolazione.

L'approvazione del farmaco è avvenuta però in un clima di aspre polemiche e dubbi che stanno minando la credibilità della FDA presso il mondo scientifico e l'opinione pubblica e spingono ad un'attenta valutazione del trattamento l'EMA e l'AIFA per non disattendere le speranze di chi soffre di questa grave malattia mantenendo il rispetto del metodo scientifico prima garanzia della qualità ed efficacia dei nuovi farmaci.

Aducanumab è stato approvato utilizzando una procedura particolare, la così detta procedura accelerata, utilizzata precedentemente per permettere l'utilizzo in clinica di farmaci per il trattamento di malattie gravi che hanno pochi trattamenti alternativi. In questi casi l'agenzia regolatoria non richiede risultati clinici positivi nei trial di fase 3 ma utilizza come criterio di efficacia la modifica di un biomarcatore surrogato.

Nel caso di aducanumab, in cui gli studi registrativi di fase 3 (Engage e Emerge) non avevano portato ad un miglioramento clinico nei soggetti trattati, si è valutato come risultato positivo la riduzione delle placche amiloidi a livello cerebrale, valutate mediante PET, nei soggetti trattati con il più alto dosaggio di anticorpi nel solo studio Emerge. Questa riduzione è stata valutata come un segnale positivo di efficacia, che potrebbe condurre nel tempo ad un miglioramento clinico. Per questo il farmaco veniva approvato per l'uso nei soggetti con malattia di Alzheimer dando spazio ad uno studio osservazionale di nove anni, finito il quale la FDA si riserva di accettare o meno l'efficacia di aducanumab e quindi il suo mantenimento sul mercato.

Questo tipo di procedura è stata fortemente osteggiata dalla commissione di esperti esterni alla FDA, che aveva già espresso parere negativo nella precedente seduta di valutazione del novembre 2020, tanto da portare alla dimissione per protesta di tre dei suoi membri.

I dubbi che sono emersi sul piano scientifico fanno riferimento al fatto che precedenti studi con farmaci anti-amiloide non hanno mostrato una relazione fra riduzione del carico amiloideo cerebrale e miglioramento clinico, in quanto l'accumulo di altre proteine, come la tau, permane nel tessuto cerebrale come pure la neurodegenerazione.

Un'altra forte critica è stata rivolta alla FDA in merito a chi potrà essere trattato con questo anticorpo che deve essere somministrato una volta al mese per via endovenosa, in aree sanitarie dedicate a questo tipo di terapia, trattamento che deve essere attentamente monitorato, soprattutto con frequenti esami di risonanza magnetica cerebrale, per i rischi di edema e di micro-emorragie cerebrali che sono legati al suo meccanismo di azione.

Poiché il rapporto rischio/beneficio rappresenta il fondamento etico e clinico dell'agire medico, questo aspetto è apparso a molti ricercatori non sufficientemente tenuto in considerazione nel documento di approvazione.

A causa delle numerose critiche sollevate in proposito, la FDA ha successivamente ricondotto l'utilizzo di aducanumab alle sole forme molto lievi e lievi di AD, quelle cioè inserite nei due trial clinici di registrazione, escludendo le forme di grado moderato e severo, inizialmente considerate visto che l'indicazione del farmaco era per il trattamento della malattia di Alzheimer, senza ulteriore specificazione.

Un altro problema molto dibattuto non solo nella comunità scientifica ma anche fra i sistemi sanitari sia degli Stati Uniti che nei Paesi europei, è la sostenibilità economica di una cura i cui costi annuali per paziente si aggirano sui 48 mila Euro per il solo farmaco, a fronte di un'efficacia terapeutica non dimostrata sul piano clinico.

Molti si domandano infine se questa procedura inusuale per l'approvazione di un farmaco anti demenza non possa aprire le porte alla richiesta di altre aziende farmaceutiche di utilizzare la procedura accelerata per ottenere l'approvazione di farmaci la cui efficacia clinica non è supportata da dati evidenti e forti nei trial clinici per la registrazione.

Siamo di fronte ad una necessità sempre più stringente, quella di avere farmaci efficaci per curare la malattia di Alzheimer, ma nello stesso tempo è necessario mantenere forte la qualità degli studi e la fiducia negli enti regolatori perché la ricerca possa muoversi in modo autonomo, libero da preconcetti e volta solo a ricercare la cura migliore per chi soffre purtroppo di questa devastante patologia.