

## **ADUCANUMAB (ADUC): SARÀ UTILE ANCHE PER LA POPOLAZIONE ANZIANA?**

Adacantumab è un farmaco biologico capace di modificare il decorso della malattia di Alzheimer (AD). Si tratta di un anticorpo monoclonale IgG1 contro un epitopo conformazionale che si trova sull'amiloide (A $\beta$ ). In particolare, il farmaco si lega a forme aggregate di amiloide presenti nel cervello e non alla sua forma monomera (Sci. Rep. 2018 8:6412), con maggiore affinità per l'amiloide parenchimale rispetto a quella vascolare. Già nella sperimentazione in laboratorio fu notata, tuttavia, la sua capacità ad indurre microemorragie cerebrali.

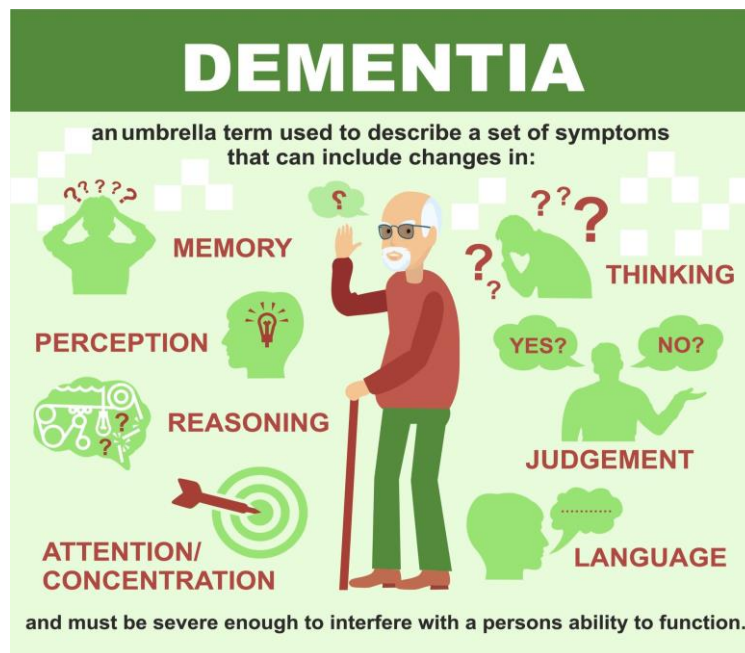
L'Aducantumab è stato scoperto dai due psichiatri R. Nitsch e C. Hock dell'Istituto di Medicina rigenerativa dell'Università di Zurigo; la loro scoperta si basa sullo studio di persone molto anziane con capacità cognitive integre: il sistema immunitario di queste persone era teoricamente in grado di tenere sotto controllo l'amiloide che caratterizza il morbo di Alzheimer. Studiando il sangue di diversi ultracentenari, i due ricercatori individuarono quindi particolari cellule immunitarie in grado di stimolare la produzione di anticorpi contro la proteina aggregante quando entravano in contatto con essa. Nacque così l'approccio alla ricerca di un'immunizzazione passiva dei malati di Alzheimer, resa possibile dalla decodifica della struttura dell'A $\beta$ . Nel 2007 l'azienda Biogen ha brevettato l'Aducantumab e ha acquisito il diritto di utilizzare tali anticorpi a fini scientifici e commerciali.

La malattia di Alzheimer è biologicamente definita dalla presenza nel cervello di placche contenenti A $\beta$  e di grovigli neurofibrillari contenenti la proteina Tau (per dettagli vedere [qui](#)).

Le cause biologiche di questa patologia sono complesse e risultano dall'interazione di diversi fattori quali perdita dell'omeostasi sinaptica, e disfunzione nelle vie endosomiali/lisosomiali preposte alla clearance di proteine (precursori, aggregati, posttranslazionali), anche modificate, di varia natura e funzione, fra le quali A $\beta$  and Tau svolgono un ruolo fondamentale. E' su questo complesso framework che si vuole intervenire con farmaci per influenzare favorevolmente il decorso clinico della malattia.

L'approvazione accelerata da parte della FDA dell' ADUC (vedi [qui](#)) ha motivazioni plausibili anche considerando l'andamento epidemiologico delle demenze e la mancanza di farmaci in grado di contrastare questo tipo di patologie multiformi di solito diagnosticate tardivamente. Il fattore che potrebbe aver influenzato l'approvazione sembra essere anche la capacità del farmaco di ridurre i depositi di amiloide nel cervello anche se l'ipotesi amiloidea della malattia di Alzheimer non è certa. L'evidenza della sua efficacia clinica sui sintomi e sulle prestazioni cognitive sono molto incerte, minime e limitate al declino cognitivo iniziale (MCI) che si

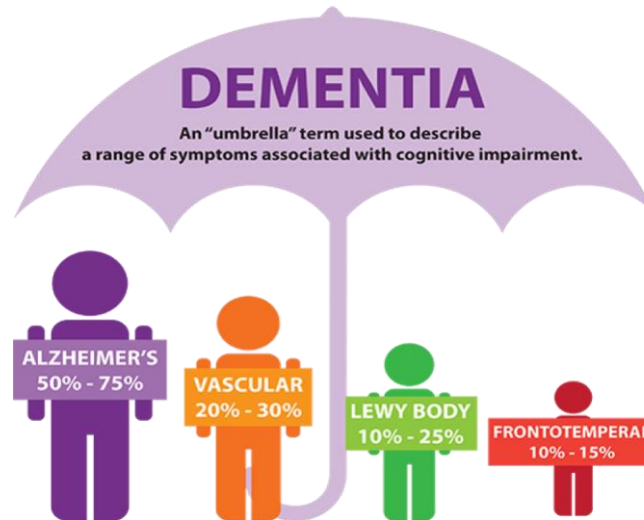
verifica con l'accumulo di amiloide nel cervello. Molti contributi sono disponibili su questo tema (vedi [qui](#)) A questo proposito, è da notare che da oltre 20 anni manca l'approvazione di un farmaco per la malattia di Alzheimer e che i farmaci anti-demenza del passato non sono stati a lungo utilizzati per gli scarsi risultati ottenuti nella *real life*.



Rispetto al possibile trattamento per le demenze, un punto debole è la difficoltà ad evidenziare il deficit cognitivo in fase precoce. Si spera quindi in futuro nella possibilità di testare i pazienti a distanza. E' noto infatti che l'instrumental activities of daily living (IADL) è una scala di semplice esecuzione che può essere valutata ad ogni visita medica o anche autovalutata così come la clinical dementia rating scale (CDR). In un'ampia casistica, è stato osservato un sovraccarico di amiloide corticale (tramite PET con florbetapir) in soggetti con modeste alterazioni delle prestazioni IADL (Alzheimer's Dement 2020;12: e12118).

I problemi posti dalla disponibilità terapeutica di ADUC sono di tipo economico, con spese esorbitanti per un trattamento di almeno 18 mesi (56000 dollari/anno/malato), e di tipo clinico. Questi ultimi sono legati alla necessità di una diagnosi precoce di declino cognitivo che coinvolge le competenze dei medici di medicina generale, e alla selezione accurata della casistica che richiede accertamenti non eseguibili diffusamente come la PET amiloide e test neuropsicologici richiedenti competenze specialistiche. Sono richiesti inoltre accertamenti specifici a livello liquorale (forse sostituibili da quelli plasmatici) e di neuroimaging per

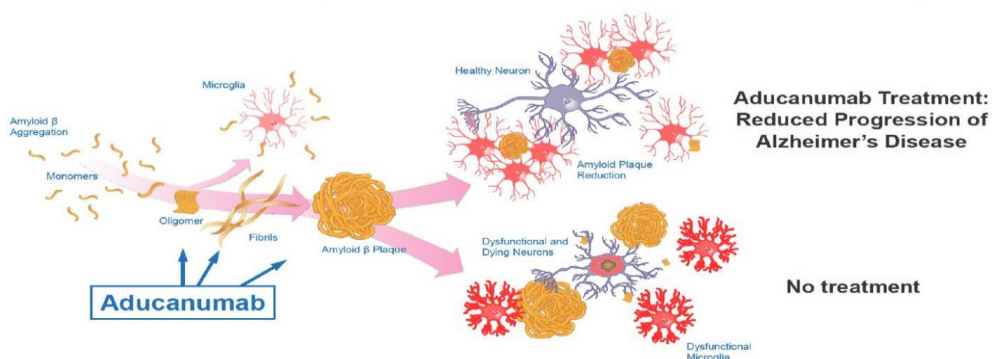
cogliere le amyloid-related imaging abnormalities. Gli effetti avversi della terapia con ADUC sono cefalea, maggior rischio di cadute ed edema di alcune aree cerebrali con piccoli sanguinamenti; questi ultimi sono di solito temporanei e di risoluzione spontanea.



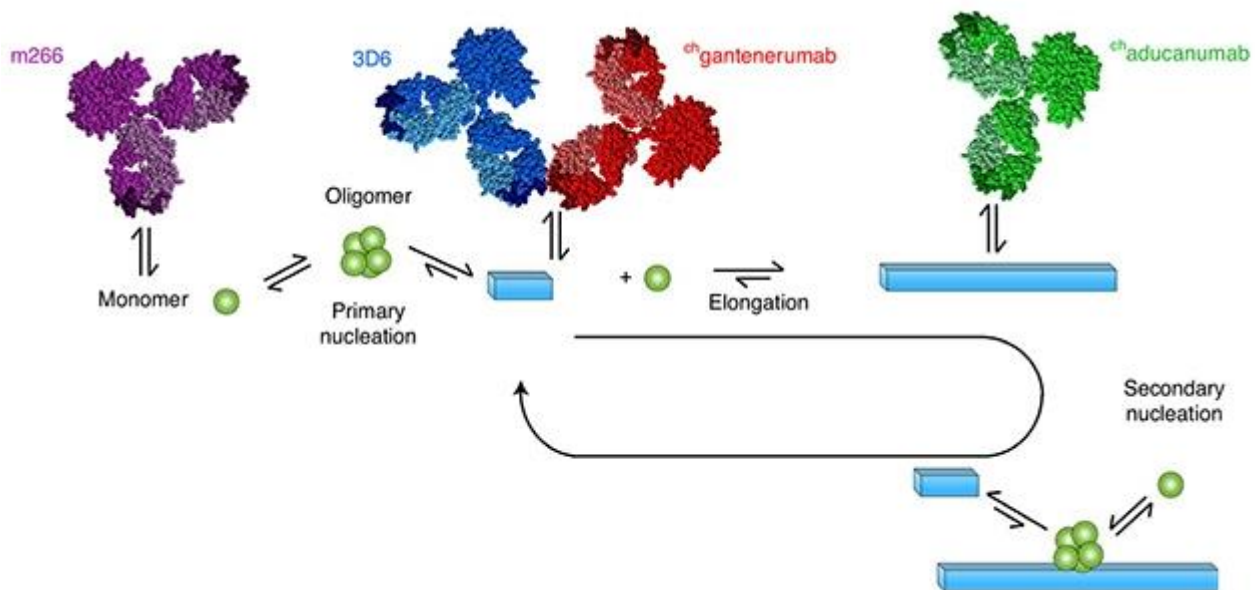
Cosa è l' ADUCANUMAB (ADUC)?

La scoperta di ADUC in parte deriva dagli studi sul vaccino anti-amiloide o AN-1792 (Nature Med 2002;8:1270). La figura che segue illustra il meccanismo di rimozione dell'amiloide da parte dell'anticorpo monoclonale.

### Aducanumab: Targeting Alzheimer's Disease Pathology



La figura che segue descrive l'azione in vitro dei diversi anticorpi monoclonali disponibili per le sperimentazioni cliniche (manca il lecanemab - vedi [qui](#))



In vitro: *solanezumab (m266) preferentially blocked primary nucleation; bapineuzumab (3D6) and gantenerumab curtailed fibril elongation; aducanumab reduced secondary nucleation.* [Courtesy of Linse et al., *Nature Structural and Molecular Biology*, 2020.]

Il trattamento con ADUC è indirizzato a soggetti con declino cognitivo iniziale che risultino positivi alla PET-amiloide. Il dosaggio dell'anticorpo somministrato è di 10 mg/kg per 78 settimane. L'effetto riscontrato nel trial clinico, rispetto ai controlli, ha compreso la diminuzione del 22% della CDR sum of boxes (CDR-SB), 27% sull'AD assessment scale-cognitive subscale, 40% sull'AD cooperative study activity of daily living mild cognitive impairment scale, e 18% sul MMSE. Rispetto al declino funzionale, la differenza fra i due gruppi è stata del 40%. Con la PET si è osservato inoltre un minor incremento nel gruppo trattato (o anche decremento) di amiloide nel cervello (plaque lowering). Questi risultati hanno giustificato l'accelerated approval pathway da parte della FDA.

L'iter diagnostico preliminare è complesso e non agevole per il Geriatra che si dedica alla valutazione multidimensionale e alla risoluzione dei problemi e bisogni che ne emergono. Il trattamento specifico dei pazienti con MCI o forme lievi di demenza dovuta a malattia di Alzheimer non sembra un obiettivo elitario della Geriatria anche se il declino cognitivo e le sue traiettorie nel tempo condizionano fortemente la clinica della multimorbilità e della fragilità che affliggono il paziente geriatrico. Per l'utilizzazione e le indicazioni dell'ADUC si consulti: <https://www.healthinaging.org/tools-and-tips/tip-sheet-aducanumab-what-you-should-know>.

I trial di efficacia di ADUC risalgono al 2015 e riguardano soggetti di età media 70 anni, MMSE >24, CDR-SB di 0.5, e positività alla PET amiloide scan; due terzi dei soggetti erano apoE4 carrier (vedi [qui](#)).

L'efficacia del farmaco è stata valutata con metodologie cliniche varie e anche di neuroimaging: fra queste anche la PET-amiloide e la PET-tau oltre che la risonanza magnetica nucleare per rilevare effetti avversi indotti dall'anticorpo anti-amiloide. L'ipotesi della patogenesi amiloidea della malattia di Alzheimer è stata sottoposta quindi a un trial importante (vedi [qui](#)) che ha portato ad un risultato utile per i pazienti con MCI e con demenza lieve: il trattamento certamente costoso con ADUC potrebbe rallentare l'evoluzione in demenza del MCI e diminuire il carico amiloideo del cervello; questo risultato ha fortemente interessato la FDA essendo associato all'andamento favorevole del punteggio della CDR-SB nei soggetti trattati rispetto ai controlli.

L'approvazione accelerata da parte della FDA è stata criticata da molti geriatri, ma ha ottenuto il consenso dei neurologi anche italiani; questi si stanno preparando all'utilizzazione dell'ADUC nella casistica indicata impiegando anche la telemedicina (vedi [qui](#)). I problemi riguardanti la prescrizione dell'ADUC sono, oltre ai costi elevati, anche la selezione della casistica (soggetti con MCI) che richiede precocità di valutazione delle prestazioni cognitive, procedura spesso assente nella routine delle cure primarie. Il MCI si pone all'inizio della lunga storia naturale del declino cognitivo, quindi si tratta di una casistica relativamente "giovane", problematica da intercettare in Geriatria.

La Società Italiana di Neurologia (SIN) e l'Associazione SIN demenze (SINdem) hanno accolto favorevolmente la decisione della Food and Drug Administration (USA) dell'«approvazione accelerata» del farmaco Aducanumab, prodotto da Biogen. «Gli studi che hanno condotto alla approvazione hanno documentato la riduzione del deposito di amiloide nel cervello dei pazienti trattati e pur mancando ancora la conferma che questo dato strumentale correli 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». Al contrario, i Geriatri del Canada esprimono forti perplessità sul farmaco. Un gruppo di esperti ha discusso infatti le evidenze cliniche disponibili sull'ADUC concludendo che troppo scarse sono le prove dell'efficacia del farmaco e ritenendo che comunque sarebbe prematuro la sua utilizzazione per i pazienti che afferiscono al servizio sanitario canadese (Canad Geriatr J, 2021; 24: 374), con operazioni di identificazione e di monitoraggio molto complesse. ADUC non sembra

raggiungere certi criteri di efficacia clinica, sicurezza e rapporto costo/beneficio. Gli alti costi potrebbero così deviare i fondi disponibili per promuovere strategie volte a rallentare e prevenire il declino cognitivo, come il miglioramento dell'attività fisica e dello stile di vita.

Come hanno giudicato l' Aducanumab i Geriatri? I Geriatri, in generale, al contrario dei neurologi, non hanno dato rilievo positivo al farmaco; i commenti dell'American Geriatric Society sono negativi (JAGS 2022; 70:81-849). In Italia, le posizioni sono analoghe come emerge dall' [allegato 1](#) e [allegato 2](#) che esprimono le posizioni della Geriatria e della Neurologia, rispettivamente. La possibilità di utilizzare ADUC in Geriatria è sicuramente ridotta per le caratteristiche della casistica abitualmente considerata e trattata, oltre che dalle difficoltà procedurali anche diagnostiche che prevedono interventi complessi, specialistici e non sempre disponibili. E' indubbio però che la disponibilità di un farmaco in grado di agire sulla  $\beta$ A rimane un ambito di grande interesse.