

Il nuovo farmaco per la Malattia di Alzheimer approvato dalla FDA degli Stati Uniti

(Prof. Vincenzo Silani, Direttore U.O. Neurologia e Stroke Unit – Auxologico San Luca e Prof. Emanuele Buratti, Capogruppo dell'ICGEB di Trieste)

Lunedì 7 giugno 2021, molti di Voi avranno sentito la notizia che la Federal Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha approvato l'utilizzo di un nuovo farmaco per la Malattia di Alzheimer.

Questo farmaco, chiamato **Aducanumab** prodotto dall'azienda **Biogen** con il nome di Aduhelm, rappresenta il primo farmaco approvato dal 2003 contro questa malattia ed è anche il primo farmaco che agisce contro uno dei fattori alla base della malattia, l'accumulo di beta amiloide nel cervello dei pazienti.

Bisogna innanzitutto dire che l'approvazione di questo farmaco è ancora condizionale per diverse ragioni. La prima è che, nonostante la riduzione delle placche di amiloide nei cervelli dei pazienti sia avvenuta con successo, non esistono ancora dati convincenti che questo comporti un rallentamento nella progressione o addirittura reversione della malattia. La seconda è rappresentata dal fatto che il farmaco ha evidenziato anche effetti collaterali molto seri in un numero limitato di pazienti trattati e quindi bisognerà ancora ottimizzare modalità di somministrazione e dosaggio. Infatti, un ulteriore studio è stato richiesto a Biogen per definire ulteriormente questi aspetti ma, certamente, la corsa al trattamento anticipato dei pazienti all'esordio di malattia è destinato a cambiare la Sanità Italiana.

Per quanto riguarda i pazienti affetti da FTD, non ci si aspetta che il farmaco sia efficace e infatti non è stato approvato il suo utilizzo in questi pazienti. La ragione è dovuta al fatto che le placche di amiloide sono presenti nei pazienti affetti da Alzheimer ma non in quelli affetti da FTD, in cui gli aggregati patologici sono formati da altri tipi di proteine (principalmente TDP-43, Tau, e FUS in una minoranza dei casi).

Nonostante questo, l'approvazione di Aducanumab rappresenta un precedente importante che si spera sarà utile per avere l'approvazione di altri trattamenti, alcuni dei quali potrebbero essere certamente di efficacia contro la FTD. A questo proposito bisogna menzionare che **esistono terapie in corso di studio per quello che riguarda i pazienti FTD con espansione nel gene *C9orf72*, presente soprattutto nei pazienti con FTD familiare**. In particolare, è in corso di sperimentazione un farmaco chiamato **Afinersen** che ha come scopo quello di degradare queste ripetizioni nel cervello dei pazienti mediante una molecola di DNA antisenso. **Anche altri approcci al gene *C9orf72* sono in rapido sviluppo con utilizzo di vettori virali**. In parallelo, sono sotto sperimentazione anche ulteriori tipi di trattamento che agiscono contro altri geni implicati nella malattia FTD, primi fra tutti la Progranulina (PGRN) e la stessa molecola Tau. In questi casi,

le molecole che vengono sperimentate sono soprattutto rappresentate da anticorpi che hanno come scopo quello di elevare i livelli di PGRN nei pazienti oppure quello di eliminare delle forme tossiche di Tau.

In conclusione, anche se l'approvazione "condizionale" di Aducanumab per la malattia di Alzheimer possiede alcune criticità che devono ancora essere vagliate (innanzitutto se sia veramente efficace contro la malattia), questo evento rappresenta anche un chiaro segnale di cambio di rotta da parte delle agenzie regolatorie, quali la FDA americana, per quello che riguarda le malattie neurodegenerative. Ovviamente il farmaco dovrà passare anche per l'analisi delle agenzie europee.

In ogni caso, con questa approvazione, si è riusciti ad aprire una strada che permetterà la sperimentazione su larga scala di farmaci che sono sicuramente efficaci nel ridurre determinate caratteristiche patologiche della Malattia di Alzheimer, anche se la loro efficacia non appare sicura al 100%. La speranza è quindi che questo successo rinnovi l'interesse da parte di case farmaceutiche per lo sviluppo di terapie sempre più innovative (dato che il poter ottenere un'approvazione "condizionale" riduce il loro timore di ritrovarsi senza approvazione a causa di non aver soddisfatto al 100% le condizioni altamente esigenti che normalmente vengono poste per l'approvazione finale).

La Demenza Frontotemporale potrà trarre da questo evento un notevole vantaggio per lo sviluppo di una terapia adeguata.