

1. aprile

Lecanemab: aiuto, mi si è ristretto il cervello!

*La mente è come un paracadute.
Funziona solo se si apre.
Albert Einstein*

Il **morbo di Alzheimer** è un disturbo cerebrale irreversibile e progressivo che colpisce più di 6,5 milioni di abitanti del mondo, che distrugge lentamente la memoria e le capacità di pensiero e, infine, la capacità di svolgere compiti semplici. Sebbene le cause specifiche dell'Alzheimer non siano completamente note, è caratterizzata da cambiamenti nel cervello, tra cui **placche di amiloide-beta** e **grovigli neurofibrillari, o tau**, che provocano la perdita dei neuroni e delle loro connessioni. Questi cambiamenti influenzano la capacità di una persona di ricordare e pensare.

Il team del *The Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, dell'Università di Melbourne* coordinato da **Scott Ayton**



Ha comunicato che molti farmaci anti- Alzheimer che mirano a rallentare il declino ed in particolare l'anticorpo **lecanemab** a cui è stata concessa nel mese di gennaio l'approvazione accelerata (vedi allegato 1) può causare il **"restringimento del cervello"**. L'analisi ha infatti evidenziato che i partecipanti alla sperimentazione che assumevano questi farmaci per l'Alzheimer spesso svilupparono una riduzione del cervello maggiore rispetto a quando erano sotto placebo

Alves F, Kallinowski P, Ayton S.

Accelerated Brain Volume Loss Caused by Anti- β -Amyloid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis.

Neurology. 2023 Mar 27:10.1212/WNL.

"Stiamo parlando della possibilità di danni cerebrali dal trattamento", dice

Ayton, che è stato invitato da **Eisai** a far parte di un comitato consultivo sul lancio di lecanemab in Australia.



società farmaceutica giapponese con sede a Tokyo, in Giappone.
Ha circa 10.000 dipendenti, di cui circa 1.500 impegnati nella ricerca.
Eisai è quotata alla Borsa di Tokyo ed è membro degli indici azionari Topix 100 e Nikkei 225.

Un portavoce di **Eisai** ha suggerito che ci sono anche teorie favorevoli per il restringimento del cervello. La società ha affermato che sebbene i partecipanti al suo studio cardine abbiano mostrato *"una maggiore perdita di volume corticale con lecanemab rispetto al placebo"*, tali riduzioni potrebbero essere dovute all'azione del anticorpo che eliminando la proteina **beta amiloide** dal cervello ne riduce l'infiammazione.

Jonathan Jackson, *neuroscienziato cognitivo presso il Massachusetts General Hospital.*



ha affermato che *"Non sappiamo completamente cosa potrebbero implicare questi cambiamenti... Questi dati sono estremamente preoccupanti ed è probabile che questi cambiamenti siano dannosi"*.

Lon Schneider, *direttore del California Alzheimer's Disease Center presso la Keck School of Medicine della University of Southern California.*



ritiene il commento della **Eisai** una “ pura speculazione” ed afferma *"Non sappiamo cosa significhi" che si verifica più restringimento del cervello nei partecipanti trattati rispetto a quelli trattati con placebo... Quando vediamo una perdita di volume alla risonanza magnetica, tendiamo a pensare che non sia una buona cosa e diventa fondamentale cercare di capirlo seriamente"*.

Ayton e due colleghi (Francesca Alves e Peter Kallinowski) hanno identificato **31 studi clinici** pubblicati sui cosiddetti farmaci antiamiloidi di Alzheimer. Tutti mirano a eliminare la **beta-amiloide**, il cui accumulo molti considerano un driver della malattia. I farmaci rientravano in due categorie.

Uno, gli **inibitori della secretasi**, sono farmaci tradizionali a piccole molecole che prendono di mira un enzima che produce beta amiloide da una proteina più grande. Questi composti sono stati in gran parte abbandonati perché non hanno avuto successo nelle prove.

La seconda categoria includeva *anticorpi monoclonali* come il **lecanemab** che prendono di mira direttamente varie forme di **beta amiloide**.

Un altro anticorpo antiamiloidi nell'analisi, aducanumab, è stato approvato nel 2021 tra molte polemiche (**vedi Badeker**) e altri ancora sono in fase di sperimentazione. Sedici dei 31 studi analizzati da Ayton e dai suoi colleghi riguardavano queste proteine immunitarie generate in laboratorio.

La **malattia di Alzheimer** provoca spesso il restringimento del cervello con il progredire della malattia. Ma i ricercatori hanno scoperto che entrambi i tipi di farmaci antiamiloidi generalmente causavano ai partecipanti alla sperimentazione clinica una perdita di volume cerebrale superiore a quella osservata nei pazienti con Alzheimer trattati con un placebo.

Lecanemab e un altro anticorpo, **Donanemab**, prodotto da **Eli Lilly and Company** e attualmente in sperimentazione in fase avanzata, entrambi "hanno accelerato la perdita di volume dell'intero cervello" confermano **Ayton e colleghi**.

Le persone in due grandi studi con **lecanemab** sulla dose di farmaco più alta, che è quella approvata dalla **Food and Drug Administration (FDA)** statunitense, hanno registrato, in media, una perdita di volume cerebrale maggiore del 28% rispetto al placebo dopo circa 18 mesi.

Ciò si è tradotto in una perdita di ulteriori 5,2 millilitri (ml) di materia cerebrale.

Gli autori hanno anche riferito che gli anticorpi antiamiloidi, ma non gli inibitori della secretasi, hanno portato ad un aumento delle dimensioni dei ventricoli cerebrali, indicando che si stavano riempiendo di liquido extra. Questo può accadere quando il tessuto cerebrale nelle vicinanze si atrofizza. Nelle persone che assumevano la dose ora approvata di **Lecanemab**, le dimensioni del ventricolo cerebrale sono aumentate del 36% in più rispetto alle persone trattate con placebo, o di ulteriori 1,9 ml.

Il **gruppo di Ayton** ha quindi studiato se un tipo di edema e sanguinamento cerebrale rubricato come chiamato **anomalie di imaging correlate all'amiloidi (ARIA)**, un effetto collaterale ben documentato degli anticorpi, fosse associato agli altri cambiamenti cerebrali.

ARIA si è verificata nel **21% delle 898** persone che assumevano **Lecanemab** nello studio cardine di Eisai (così come nel 9% con un placebo); la maggior parte non presentava sintomi, ma alcuni si ammalarono gravemente e almeno due morirono dopo un esteso edema e sanguinamento cerebrale.

Ayton e i suoi colleghi hanno evidenziato come le terapie sperimentali con un tasso più elevato di **ARIA** generavano anche un aumento medio maggiore delle dimensioni dei ventricoli.

"Sono rimasto scioccato quando abbiamo messo insieme questi dati", afferma **Ayton**. Per lui, c'è una logica dietro questo, anche se le connessioni non sono state provate.

L'ARIA si presenta sulle scansioni cerebrali come infiammazione e, in generale, *"non è controverso che la neuroinfiammazione porti alla neurodegenerazione"*. È possibile, teorizza, che i pazienti che sviluppano **ARIA** - che tende a verificarsi all'inizio del trattamento - possano successivamente sviluppare perdita di volume cerebrale e ventricoli che assorbono più fluido.

L'anno scorso, lo studio cardine di **Eisai** sul **Lecanemab** in 1795 pazienti con Alzheimer precoce ha rilevato che l'anticorpo ha rallentato il tasso di declino cognitivo del **27%** dopo 18 mesi rispetto alle persone che assumevano un placebo. Gli esperti di Alzheimer concordano sul fatto che il beneficio è stato modesto, ma molti hanno celebrato i risultati perché è stato così difficile trovare farmaci che bloccano la devastante perdita della cognizione. *(Vedi Badeker)*

I funzionari della FDA che hanno approvato la domanda di **Eisai** per **Lecanemab** hanno notato i cambiamenti del volume del cervello. Come la compagnia, però, non erano eccessivamente preoccupati. Un revisore principale della FDA *"mette in dubbio la rilevanza clinica delle modifiche al volume dell'intero cervello e al volume ventricolare totale"*, ha scritto la FDA nella sua revisione sommaria del farmaco, in parte perché il farmaco ha raggiunto il suo obiettivo di rallentare il declino cognitivo.

Ma i ricercatori dicono che il quadro potrebbe essere molto più complicato. Le informazioni pubblicamente disponibili sulla perdita di volume cerebrale e l'aumento delle dimensioni del ventricolo sono medie in una popolazione di prova, e quindi rendono difficile capire se alcune persone hanno più cambiamenti cerebrali e come se la passano.

Come afferma **Madhav Thambisetty, neurologo presso la Johns Hopkins University** e capo della sezione di neuroscienze cliniche e traslazionali presso il National Institute on Aging,



"I risultati pubblicati non forniscono alcuna informazione sul fatto che la perdita di volume cerebrale e l'aumento del volume ventricolare siano associati a peggioramento degli esiti clinici e cognitivi" nei singoli pazienti. La "riportazione incompleta dei risultati... è molto preoccupante per me".

Ayton condivide il sentimento. *"La mancanza di informazioni aumenta la mia preoccupazione"*, dice, invitando le aziende, inclusa **Eisai**, e le autorità di regolamentazione dei farmaci a esaminare questo problema e condividere ulteriori informazioni dai test

La FDA sta pianificando una riunione del comitato consultivo per valutare per valutare se concedere la piena approvazione al **Lecanemab**.

A chi legge

Per questo report ho utilizzato le corrispondenze di **Jennifer Couzin-Frankel** da *Science per i commenti dei singoli ricercatori citati*



Allegato 1

La FDA concede l'approvazione accelerata per il trattamento

Oggi, la Food and Drug Administration degli Stati Uniti ha approvato Leqembi (lecanemab-irmb) tramite il percorso di approvazione accelerata per il trattamento del morbo di Alzheimer. Leqembi è il secondo di una nuova categoria di farmaci approvati per il morbo di Alzheimer che prendono di mira la patofisiologia fondamentale della malattia. Questi farmaci rappresentano un importante progresso nella lotta in corso per curare efficacemente il morbo di Alzheimer.

"La malattia di Alzheimer rende incommensurabilmente incapace la vita di coloro che ne soffrono e ha effetti devastanti sui loro cari", ha affermato Billy Dunn, MD, direttore dell'Office of Neuroscience presso il Center for Drug Evaluation and Research della FDA. "Questa opzione terapeutica è l'ultima terapia per mirare e influenzare il processo patologico alla base dell'Alzheimer, invece di trattare solo i sintomi della malattia".

Leqembi è stato approvato utilizzando il percorso di approvazione accelerata, in base al quale la FDA può approvare farmaci per condizioni gravi in cui vi è un'esigenza medica insoddisfatta e si dimostra che un farmaco ha un effetto su un endpoint surrogato che è ragionevolmente probabile che preveda un beneficio clinico per i pazienti. I risultati di uno studio clinico controllato e randomizzato di fase 3 per confermare il beneficio clinico del farmaco sono stati recentemente riportati e l'agenzia prevede di ricevere presto i dati. I ricercatori hanno valutato l'efficacia di Leqembi in uno studio di ricerca della dose in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, condotto su 856 pazienti con malattia di Alzheimer.

Il trattamento è stato iniziato in pazienti con decadimento cognitivo lieve o lieve stadio di demenza della malattia e presenza confermata di patologia amiloide-beta. I pazienti che hanno ricevuto il trattamento hanno avuto una significativa riduzione dose-dipendente e tempo-dipendente della placca amiloide-beta, con i pazienti che hanno ricevuto la dose approvata di lecanemab, 10 milligrammi/chilogrammo ogni due

settimane, con una riduzione statisticamente significativa della placca amiloide cerebrale dal basale alla settimana 79 rispetto al braccio placebo, che non ha avuto alcuna riduzione della placca amiloide-beta.

Questi risultati supportano l'approvazione accelerata di Leqembi, che si basa sulla riduzione osservata della placca amiloide-beta, un marcatore della malattia di Alzheimer. La placca di amiloide-beta è stata quantificata utilizzando la tomografia a emissione di positroni (PET) per stimare i livelli cerebrali di placca di amiloide-beta in un composito di regioni del cervello che dovrebbero essere ampiamente colpite dalla patologia dell'Alzheimer rispetto a una regione del cervello che dovrebbe essere risparmiata da tale patologia.

Le informazioni sulla prescrizione di Leqembi includono un'avvertenza per le anomalie di imaging correlate all'amiloide (ARIA), che sono note per verificarsi con gli anticorpi di questa classe. L'ARIA di solito non presenta sintomi, anche se raramente possono verificarsi eventi gravi e potenzialmente letali. L'ARIA si presenta più comunemente come gonfiore temporaneo in aree del cervello che di solito si risolve nel tempo e può essere accompagnata da piccole macchie di sanguinamento all'interno o sulla superficie del cervello, sebbene alcune persone possano avere sintomi come mal di testa, confusione, vertigini, visione alterazioni, nausea e convulsioni.

Un altro avvertimento per Leqembi riguarda il rischio di reazioni correlate all'infusione, con sintomi come sintomi simil-influenzali, nausea, vomito e variazioni della pressione sanguigna. Gli effetti indesiderati più comuni di Leqembi sono stati reazioni correlate all'infusione, mal di testa e ARIA.

Come specificato nelle informazioni sulla prescrizione, Leqembi è indicato per il trattamento della malattia di Alzheimer. L'etichettatura afferma che il trattamento con Leqembi deve essere iniziato nei pazienti con decadimento cognitivo lieve o lieve stadio di demenza della malattia, la popolazione in cui il trattamento è stato studiato negli studi clinici. L'etichettatura afferma inoltre che non ci sono dati sulla sicurezza o sull'efficacia sull'inizio del trattamento nelle fasi precedenti o successive della malattia rispetto a quelle

Un anno fa... Baedeker/Replay del 1 aprile 2022

Sclerosi multipla e pandemia: un ruolo per i "linfociti T canaglia"?

Le decisioni riguardanti l'inizio o la continuazione di una terapia finalizzata a modificare il decorso di una sclerosi multipla devono essere attentamente valutate durante la pandemia. Comprendere il meccanismo d'azione e i possibili effetti idiosincratichi dei singoli agenti terapeutici sul sistema immunitario è fondamentale durante questo "periodo speciale". Il profilo degli effetti collaterali legati all'infezione, nonché la frequenza di somministrazione di ciascun agente terapeutico devono essere attentamente considerati quando si seleziona un nuovo trattamento o si decidono le strategie di mitigazione del rischio per la terapia esistente. Ancora più importante, valutare l'impatto di ciascun agente sugli effetti poco noti del vaccino; infatti alcune terapie per la sclerosi multipla possono avere effetti antivirali "benefici" contro SARS-CoV-2 in particolare quelli immunomodulatori contro la "tempesta citochimica" e durante la fase iperinfiammatoria della malattia.

I ricercatori del Multiple Sclerosis and Neuroimmunology Program, University Hospitals of Cleveland, nel report Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapy and the COVID-19 Pandemic hanno esaminato e confrontato le terapie che modificano la malattia in termini di effetto sul sistema immunitario, tassi di infezione pubblicati, potenziale impatto sulla suscettibilità SARS-CoV2 e, in particolare sulle implicazioni relative al vaccino. Vengono proposte strategie di mitigazione del rischio e approcci pratici alla terapia da adottare durante la pandemia di COVID-19.

Ad esempio, durante la pandemia, i farmaci iniettabili convenzionali hanno un profilo immunitario favorevole senza un aumentato rischio di esposizione e quindi possono essere adatti per la sclerosi multipla lieve.. La sclerosi multipla moderata e altamente attiva continuerà a richiedere un trattamento con agenti ad alta potenza per via orale o endovenosa, ma potrebbe essere necessario implementare una serie di strategie di mitigazione del rischio.

Le terapie immunomodulanti (fumerati, i modulatori della sfinogossina-1P e il natalizumab) possono essere aneddoticamente preferite rispetto agli immunosoppressori che impoveriscono le cellule durante la pandemia dal punto di vista del profilo immunitario. All'interno degli agenti che impoveriscono le cellule, la

deplezione selettiva (ocrelizumab) o preferenziale (cladribina) dei linfociti B può essere relativamente più sicura della deplezione non selettiva dei linfociti e delle cellule immunitarie innate (alemtuzumab). I pazienti che sviluppano una grave linfopenia iatrogena o idiosincratca devono essere avvisati di mantenere il distanziamento sociale anche nelle aree in cui il blocco è stato rimosso o migliorato. I pazienti con ipogammaglobulinemia iatrogena possono richiedere una terapia immunoglobulinica endovenosa profilattica in determinate situazioni. I pazienti con sclerosi multipla dovrebbero essere informati che alcune terapie possono interferire con il montaggio di una risposta immunitaria protettiva al vaccino e che la conferma sierologica di una risposta potrebbe essere necessaria dopo la vaccinazione.

Dovrebbero anche essere consapevoli del fatto che la maggior parte delle terapie per la sclerosi multipla sono incompatibili con i vaccini vivi. (Zheng C 2020). Stamattina, durante la mia quotidiana rassegna stampa mi ha colpito il lavoro apparso ieri, 30 marzo, su Science Translational Medicine del team di Martin Weber dell' Università di Göttingen dall' intrigante titolo Rogue immune cells that 'steal' proteins may worsen multiple sclerosis che racconta come I linfociti T che distruggono la mielina potrebbero essere condizionati dai linfociti B. Alla luce del comportamento dei linfociti T e B nello sviluppo dell' infezione da Sars-cov-2, ed in particolare la loro risposta ai vaccini, ho cominciato a riflettere su questi dati sperando che qualche lettore di Baedeker voglia aiutarmi a capire. La sclerosi multipla (SM), è una malattia autoimmune in cui le cellule immunitarie rimuovono l'isolamento protettivo della mielina dai nervi. Un punto "cruciale" è scoprire quale delle cellule immunitarie del corpo diventa secondo Weber una "canaglia" e perché. Ora, lo studio di oggi suggerisce che, quando alcuni linfociti T intraprendono il loro progetto di rimozione della mielina estraggono la proteina CD20 da un linfocita B diventando così più dannosi e aggressivi. In ricerche precedenti, si era già segnalato un raro sottoinsieme di cellule T che trasportano CD20. Sebbene queste cellule si trovino normalmente presenti nelle persone sane, sono più abbondanti nei pazienti con SM e ulteriori ricerche hanno suggerito che potrebbero essere particolarmente distruttive.

Il team di Göttingen ha evidenziato che le cellule T hanno bisogno di un "contatto molecolare diretto e stretto" per estrarre la proteina, e che, divenute "canaglia", intervengono nella distruzione della mielina producendo contemporaneamente molecole stimolanti l'infiammazione; sostiene inoltre che il CD20 stesso non rende necessariamente i linfociti T dannosi, ma potrebbe indicare che i linfociti T sono stati attivati dai linfociti B e sono pertanto pronti per iniziare a demolire la mielina.

Il lavoro oltre ad offrire indizi sulle cause della SM, può anche suggerire per il trattamento. I pazienti con SM spesso ricevono terapie che prendono di mira le cellule immunitarie che trasportano CD20, che si presume, siano cellule B. Ma studi recenti hanno dimostrato che i farmaci eliminano anche i linfociti T portatori di CD20, la cui scomparsa potrebbe spiegare perché i pazienti migliorano. In particolare sospetto che i linfociti T canaglia possano costituire un indizio prezioso per comprendere l'azione dei vaccini COVID-19 .

Voi che ne pensate ? Aspetto un vostro parere. gianfrancotajana@gmail.com

Riferimento -Zheng C et al Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapy and the COVID-19 Pandemic: Implications on the Risk of Infection and Future Vaccination. CNS Drugs. 2020 Sep;34(9):879-896.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 1 aprile 2021
Negligenza professionale?