



Published on *Partecipasalute.it* (http://www.partecipasalute.it/cms_2)

Alzheimer e EMA: consultazione pubblica

By *Anna Roberto*

Created 05/03/2014 - 17:16

Lo scorso ottobre l'EMA (Agenzia Europea del Farmaco) ha lanciato una consultazione pubblica su un documento per la revisione delle linee guida per lo studio di farmaci per il trattamento della malattia di Alzheimer e delle demenze. [Il documento integrale è disponibile in lingua inglese al link \[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/10/WC500153464.pdf\]\(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/10/WC500153464.pdf\)](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/10/WC500153464.pdf) [1].

Come già successo in passato [\[http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/2049\]](http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/2049) [2] su iniziativa di PartecipaSalute un gruppo di professionisti si è confrontato e ha partecipato alla consultazione pubblica inviando una nota all'EMA dove vengono sottolineati alcuni punti critici.

Due sono i punti critici oggetto di discussione e attenzione all'interno del gruppo. Il primo la tendenza a modificare, abbassandole, le soglie per arrivare alla diagnosi di una malattia offrendo il fianco all'aumento di soggetti malati a fronte, come nel caso Alzheimer, di una attuale incapacità ad avere farmaci efficaci a cambiare il decorso della malattia. Il secondo, la scelta di cosa misurare per valutare l'esito di una terapia con farmaci, cercando esiti che siano clinicamente significativi, e validi, per il paziente. Su questo ultimo punto si è concentrato il commento del gruppo di lavoro.

Purtroppo, per ragioni diverse, il tempo per l'organizzazione della risposta è stato molto compresso e così non è stato possibile un vero e proprio coinvolgimento dei cittadini e dei rappresentanti delle associazioni di famigliari e pazienti. Ora che il documento viene pubblicato, speriamo che in diversi vogliano lasciare un messaggio attraverso il sito di PartecipaSalute e vogliano comunque sottoscrivere i contenuti del documento presentato.

Il documento di risposta è stato curato da Nicola Vanacore e rivisto e condiviso da tutti i firmatari. L'opinione di tutti i firmatari non necessariamente riflette la posizione ufficiale delle Istituzioni cui i firmatari appartengono.

Il testo integrale inviato tradotto in italiano

Dal punto di vista della salute pubblica, si deve sottolineare la differenza tra i criteri da utilizzare in ricerca (1-3) e nuovi criteri diagnostici (4,5).

Tutti i criteri di cui sopra devono essere pienamente validati.

In considerazione di questa situazione di incertezza, le raccomandazioni del National Institute on Aging-Alzheimer, un gruppo di lavoro sugli orientamenti diagnostici per la malattia di Alzheimer, ha dichiarato: "Nelle persone che soddisfano i principali criteri clinici per la probabile malattia di Alzheimer, la presenza di biomarcatori può aumentare la certezza che la base della sindrome di demenza clinica sia un processo fisiopatologico. Tuttavia, noi oggi non sosteniamo l'uso di routine di biomarcatori per la malattia di Alzheimer a fini diagnostici. Ci sono diverse ragioni per limitarne l'utilizzo:

1. i criteri clinici di base forniscono un'ottima accuratezza  [3] diagnostica nella maggior parte dei pazienti,

2. più ricerca deve essere fatta per garantire che i criteri che includono l'uso di biomarcatori siano stati adeguatamente messi a punto,
3. non vi è sufficiente standardizzazione nell'uso di biomarcatori da un laboratorio all'altro, e
4. l'accesso ai biomarcatori è ancora limitato (5). In particolare, McKhann et al. ha dichiarato che "Allo stato attuale, i dati sono insufficienti per raccomandare uno schema di utilizzo tra le diverse combinazioni di biomarcatori.

Ulteriori studi sono necessari per studiare i biomarcatori e determinare il loro valore e la validità nella pratica clinica e nella ricerca clinica". Tutti i biomarcatori riportati nel documento di EMA [marcatori di amiloide - β (Ap) e marcatori di degenerazione neuronale come tau fosforilata nel liquido cerebrospinale, marcatori di imaging della funzione sinaptica, marcatori di imaging di perdita neuronale e atrofia cerebrale] sono stati inclusi anche nella valutazione effettuata nell'articolo di McKhann.

Di seguito vengono riportate le principali conclusioni di una recente revisione sistematica (6) sull'utilizzo dei biomarcatori nella diagnosi di demenza che ha incluso 142 studi longitudinali condotti su soggetti che avevano all'inizio dello studio un deterioramento cognitivo obiettivo ma non una demenza:

1. la variabilità della metodologia usata e la modalità di riportare i dati degli studi creano problemi sostanziali per l'analisi sistematica delle prestazioni dei test basati su tali biomarcatori;
2. in questo settore vi è un bisogno urgente per i ricercatori di concordare e mettere in pratica norme comuni per lo svolgimento e la presentazione dei risultati degli studi sull'accuratezza dei test diagnostici. Vorremmo vivamente incoraggiare tutti i ricercatori coinvolti in questa impegnativa ricerca ad assicurare che i criteri QUADAS (Valutazione della Qualità dell'accuratezza diagnostica degli studi) vengano incorporati nei loro progetti di studio, e ad utilizzare i criteri STARD (Standard per riportare l'accuratezza diagnostica) quando si riportano i risultati di questi studi;
3. c'è una relativa scarsità di dati di alta qualità per l'imaging per l'amiloide e per il fluido cerebrospinale che vieta di trarre conclusioni definitive circa l'utilità di questi biomarcatori. Fino a quando non saranno affrontate adeguatamente queste sfide, l'incorporazione di questi biomarcatori nei nuovi criteri diagnostici è da considerarsi prematuro.

Ulteriori evidenze scientifiche che si sono rese disponibili a partire dal 2011 ad oggi non hanno modificato le dichiarazioni sopra riportate.

Siamo d'accordo con la posizione riportata nelle "Linee guida sui prodotti medicinali per il trattamento della malattia di Alzheimer e le altre demenze" (Londra, 24 luglio 2008): "Per essere accettato come endpoint surrogato un biomarcatore dovrebbe soddisfare i seguenti criteri tra cui risposta al trattamento, predire la risposta clinica e di essere irresistibilmente legati al processo fisiopatologico della condizione di demenza. Quindi, la validazione attenta e accurata dei biomarcatori proposti come potenziali endpoint surrogati è un presupposto essenziale per la loro accettazione da parte degli organismi di regolamentazione".

Noi sosteniamo l'opinione che "Un endpoint surrogato in una sperimentazione clinica è una misura di laboratorio o di un segno fisico utilizzato come sostituto di un endpoint clinicamente significativo che misura direttamente come un paziente si sente, funzioni o sopravvive. E' logico aspettarsi che cambiamenti indotti da una terapia su un endpoint surrogato si riflettano direttamente in variazioni di endpoint clinicamente significativi" (7).

Coley et al hanno adottato uno strumento riproducibile per valutare i biomarcatori come endpoint surrogati attraverso diversi domini del "Quantitative Surrogate Validation Level of Evidence Schema (QSVLES)". Le conclusioni sono riassunte come segue: "Attualmente, nessun endpoint surrogato è stato validato per la malattia di Alzheimer. Tecniche di imaging strutturale sembrano essere un candidato migliore rispetto ai biomarcatori plasmatici o del fluido cerebrospinale, ma questo non è ancora stato validato come endpoint surrogato. Ulteriori studi clinici prospettici sono necessari per il processo di validazione. Mentre i biomarcatori per la malattia di Alzheimer non possono attualmente essere usati come marcatori surrogati ufficiali, essi possono comunque essere misure utili in studi clinici a fianco degli esiti clinici" (8).

Noi siamo anche d'accordo con altri autori che affermano: "Ci sono potenziali gravi rischi per la salute pubblica che possono sorgere in caso di approvazione da parte di un ente regolatorio di una nuova terapia basata su un endpoint surrogato non sufficientemente validato" (9).


Per le ragioni di cui sopra riteniamo che sia molto discutibile condurre studi clinici per la malattia di Alzheimer con biomarcatori la cui validazione, come fattore diagnostico, prognostico o predittivo, è ancora carente. Dal punto di vista di salute pubblica vi è un elevato rischio di valutare degli interventi terapeutici in soggetti/pazienti con malattia di Alzheimer preclinica o malattia di Alzheimer, mediante inappropriati e scarsamente informativi endpoint surrogati.

Riteniamo che l'orientamento attuale sui medicinale per il trattamento della malattia di Alzheimer e altre demenze non dovrebbe essere sostanzialmente modificato. Noi crediamo che i criteri di efficacia di un trattamento sui sintomi della demenza dovrebbero essere valutati nei tre seguenti ambiti:

- 1) cognitivo, come misurato da test oggettivi (endpoint cognitivi);
- 2) attività della vita quotidiana (endpoint funzionale);
- 3) risposta clinica complessiva, come risulta dalla valutazione globale (endpoint globali).

Inoltre, in studi clinici su soggetti con deterioramento cognitivo lieve dovrebbe essere raccomandato come endpoint clinicamente significativo solo la conversione a demenza.

Infine ci auguriamo che ulteriori attività di ricerca siano attuate nel prossimo futuro sui biomarcatori e sulle fasi asintomatiche di demenza al fine di sviluppare endpoint surrogati validi da applicare nella pratica clinica e per attività delle agenzie regolatorie.

Nicola Vanacore e Giuseppe Traversa, National Center of Epidemiology  [4]
National Institute of Health, Rome, (Italy).

Roberto Satolli, Partecipasalute project
Zadig scientific publishing

Antonio Addis, Member of Technical Scientific Committee – AIFA
Area Governance della Ricerca, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, Bologna (Italy)

Ugo Lucca e Mauro Tettamanti, Laboratory of Geriatric Neuropsychiatry
IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano, (Italy)

Alessandro Nobili e Luca Pasina, Laboratory of Quality Assessment of Geriatric Therapies and Services

Paola Mosconi, Laboratory for medical research and consumer involvement
IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri; Milano (Italy)

Francesco Nonino e Nicola Magrini, Drug Evaluation Unit - Emilia Romagna Health and Social Care Agency, WHO Collaborating Centre in Evidence-Based Research Synthesis and Guideline Development
Bologna (Italy)

Anna Teresa Cantisani e Graziella Filippini, Cochrane Neurological Field, Perugia (Italy)

Chirchiglia Saverio- Direttore Distretto 4

Donzelli Alberto - Direttore SC Educazione all'Appropriatezza ed EBM

Gini Paola - Percorsi integrati di prevenzione e cura in MG

Lacaita Gemma - Direttrice Dipartimento Cure Primarie

Sghedoni Donatella - Responsabile Percorsi integrati di prevenzione e cura in MG
ASL Milano, Italy.

Laura Calzà, Director, Health Sciences and Technologies - Interdepartmental Center for Industrial Research (HST-ICIR),
University of Bologna, Bologna (Italy)

Per saperne di più:

1. Dubois, B., H. H. Feldman, et al. (2010). "Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon." *Lancet Neurol* 9(11): 1118-1127.
2. Dubois, B., H. H. Feldman, et al. (2007). "Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria." *Lancet Neurol* 6(8): 734-746.
3. Sperling, R. A., P. S. Aisen, et al. (2011). "Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 7(3): 280-292.

4. Albert, M. S., S. T. DeKosky, et al. (2011). "The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 7(3): 270-279.
5. McKhann, G. M., D. S. Knopman, et al. (2011). "The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease." *Alzheimer's & Dementia* 7 (3): 263-269.
6. Noel-Storr AH, Flicker L, Ritchie CW, Nguyen GH et al. (2013) Systematic review [5] of the body of evidence for the use of biomarkers in the diagnosis of dementia. *Alzheimers Dement.*; 9(3):e96-e105.
7. Temple RJ. A regulatory authority's opinion about surrogate endpoints. *Clinical Measurement in Drug Evaluation*. Edited by Nimmo WS, Tucker GT. New York: Wiley; 1995.
8. Coley N, Andrieu S, et al (2009). Biomarkers in Alzheimer's disease: not yet surrogate endpoints. *Ann N Y Acad Sci*; 1180:119-24.
9. Gispén-de Wied CC, Kritsidima M, Elferink AJ (2009). The validity of biomarkers as surrogate endpoints in Alzheimer's disease by means of the Quantitative Surrogate Validation Level of Evidence Scheme (QSVLES). *J Nutr Health Aging*; 13(4):376-87.

Versione inglese sottoposta a EMA

From the public health point of view, it must be pointed out the difference between research criteria (Dubois et al. 2007 and 2010, Sperling et al. 2011) and new diagnostic criteria (Albert et al. 2011, McKhann et al. 2011). The first group of criteria are used in research, the second ones are also used in clinical practice. All the above criteria must yet be fully validated.

In view of this uncertain situation, the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease stated: "In persons who meet the core clinical Criteria for probable AD dementia biomarker evidence may increase the certainty that the basis of the clinical dementia syndrome is the AD pathophysiological process. However, we do not advocate the use of AD biomarker tests for routine diagnostic purposes at the present time. There are several reasons for this limitation: a. the core clinical criteria provide very good diagnostic accuracy and utility in most patients;

- b. more research needs to be done to ensure that criteria that include the use of biomarkers have been appropriately designed,
- c. there is limited standardization of biomarkers from one locale to another, and
- d. access to biomarkers is limited to varying degrees in community settings" (McKhann et al. 2011).

In particular, McKhann et al. stated that "At present, the data are insufficient to recommend a scheme that arbitrates among all different biomarker combinations. Further studies are needed to prioritize biomarkers and to determine their value and validity in practice and research settings". All biomarkers reported in the "Concept paper of EMA" (markers of amyloid- β (A β) and markers of neuronal degeneration as phosphorylated tau in CSF, imaging markers of synaptic function, imaging markers of neuronal loss and brain atrophy) were also included in the assessment carried out by McKhann's paper.

In a recent systematic review (Noel-Storr et al 2013) on the use of biomarkers in the diagnosis of dementia, including 142 longitudinal studies performed on subjects who had objective cognitive impairment but no dementia at baseline, the main conclusions are reported as follows:

1. The variability in the methodology and reporting of the studies will create substantial challenges for systematic analyses of the performance of tests based on these biomarkers.
2. There is an urgent need for the research community to agree on and implement common standards for the conduct and reporting of DTA (diagnostic test accuracy) studies in this field. We would strongly encourage all investigators performing this challenging research to ensure that the QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) elements are incorporated into their study designs, and to use the STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy) criteria when reporting these studies.
3. There is a relative paucity of high-quality data for CSF and amyloid imaging, which precludes drawing any firm conclusions about the usefulness of these biomarkers. Until these challenges have been addressed, the incorporation of these biomarkers into new diagnostic criteria may be premature".

The overall scientific evidence that became available from 2011 to date did not change the previous statements.

We agree with the position reported in the GUIDELINE ON MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE AND OTHER DEMENTIAS (London 24 July 2008): "To be accepted as a surrogate endpoint such a biomarker should satisfy certain criteria including, though not limited to, responding to treatment, predicting clinical response and being compellingly related to the pathophysiological process of the dementing condition. However, careful and sufficient validation of the proposed biomarkers as a potential surrogate endpoint is a precondition for acceptance by regulatory

bodies”.

We support the view that “A surrogate endpoint of a clinical trial [6] is a laboratory measurement or a physical sign used as a substitute for a clinically meaningful endpoint that measures directly how a patient feels, functions or survives. Changes induced by a therapy on a surrogate endpoint are expected to reflect changes in clinically meaningful endpoint” (Temple et al 1995).

Coley et al have adopted a reproducible [7] tool to evaluate biomarkers as surrogate endpoints across several domains by means of the “Quantitative Surrogate Validation Level of Evidence Schema (QSVLES)” The conclusions are summarized as follows: “Currently, no surrogate endpoints have been validated in AD. Structural imaging seems to be a better candidate than plasma or CSF biomarkers, but is not yet validated as a surrogate endpoint. More prospective clinical trials are needed for the validation process. While AD biomarkers cannot currently be used as formal surrogate markers, they may nonetheless be useful measures in clinical trials alongside clinical outcomes” (Coley et al. 2009).

We also agree with other authors that “There are potentials major risks for public health that may rise in the case of regulatory approval of a new therapy based on an insufficiently validated surrogate endpoint”. (Gispén-de Wied CC et al 2009)

For the above mentioned reasons we believe that it is highly questionable to conduct clinical trials in AD using biomarkers as diagnostic, prognostic or predictive outcome while their validation is lacking. From the public health point of view, there is a high risk of evaluating therapeutic interventions in subjects/patients with preclinical/prodromal AD, or AD, by means of inappropriate, poorly informative surrogate endpoints.

We consider that the current guideline on medicinal product for the treatment of AD and other dementia should not be substantially modified. We believe that the criteria of efficacy [8] of a treatment on the symptoms of dementia should be assessed in the following three domains:

- 1) cognition, as measured by objective tests (cognitive endpoints);
- 2) activities of daily living (functional endpoints).
- 3) overall clinical response, as reflected by global assessment (global endpoints).

Moreover, in clinical trials on subjects with MCI only the conversion to dementia should be recommended as hard clinical endpoint.

We finally hope that further research activity will be implemented in the next future on biomarkers and asymptomatic stages of dementia in order to develop valid surrogate endpoints to be applied in clinical practice and regulatory activities.

Ultimo aggiornamento: 05/03/2014

[demenza](#) [demenza](#) [morbo di Alzheimer](#)



Aderiamo allo [standard HONcode](#) per l'affidabilità dell'informazione medica .
[Verifica qui](#) .



[Privacy policy: le regole del sito](#)

Source URL: http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/3045

Links:

- [1] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/10/WC500153464.pdf
- [2] http://www.partecipasalute.it/cms_2/node/2049
- [3] http://www.partecipasalute.it/cms_2/glossary/term/1146
- [4] http://www.partecipasalute.it/cms_2/glossary/term/1038
- [5] http://www.partecipasalute.it/cms_2/glossary/term/1105
- [6] http://www.partecipasalute.it/cms_2/glossary/term/1124
- [7] http://www.partecipasalute.it/cms_2/glossary/term/1108
- [8] http://www.partecipasalute.it/cms_2/glossary/term/1033