

PERSPETIVA/PERSPECTIVE

## Aducanumab na Doença de Alzheimer: Percurso e Perspetiva Aducanumab for Alzheimer's Disease: Course and Overview

JOÃO PAULO REMA\*<sup>1,2</sup>, FREDERICO SIMÕES DO COUTO<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup> Clínica de Psiquiatria e Psicologia Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Católica, Lisboa, Portugal

**Palavras-chave:** Anticorpos Monoclonais Humanizados; Doença de Alzheimer/tratamento farmacológico

**Keywords:** Alzheimer Disease/drug therapy; Antibodies, Monoclonal, Humanized

### INTRODUÇÃO

O aducanumab (BIIB037) é um anticorpo humano monoclonal para o tratamento da doença de Alzheimer (DA), desenvolvido pela Biogen. Este anticorpo é dirigido seletivamente para as formas agregadas do amiloide beta (A $\beta$ ), incluindo os oligómeros solúveis e as fibrilhas insolúveis. Foi desenvolvido de forma inovadora, a partir de linfócitos sanguíneos de uma população de idosos sem sinais de deficiência cognitiva ou com declínio cognitivo involuntariamente lento.<sup>1</sup> Os ensaios de fases I e II mostraram uma redução dos depósitos de A $\beta$  em doentes com doença de Alzheimer.<sup>1,2</sup> Na fase 3 foram efetuados dois ensaios de eficácia: ENGA-GE e EMERGE. Anteriormente ao expectável, e para espanto da comunidade científica, a 21/Março/2019 a Biogen anunciou que terminaria todos os ensaios do aducanumab após uma análise interina prever que um dos ensaios falharia o seu objectivo principal.<sup>3</sup> Para prosseguirem, ambos os ensaios teriam de demonstrar benefício no tratamento com o aducanumab. Contudo, a análise teria demonstrado que apenas o ensaio EMERGE atingira uma melhoria clínica na escala *Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes* - o *endpoint* primário - e nas escalas *Mini-Mental State Examination*, *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive - 13-item*, e *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living-for Mild Cognitive Impairment* - os *endpoints* secundários.<sup>3</sup>

A 22/Outubro/2019, a Biogen publicou um *press release* a informar que pretendia obter a aprovação da Food and Drug Administration (FDA) para o fármaco, com base numa análise *post-hoc* com um grupo alargado de doentes.

Este grupo corresponderia a 318 participantes adicionais coletados no período após a data de *cut-off* definida pelo estudo interino e em data anterior à interrupção do ensaio. A análise demonstrara que os doentes do ensaio ENGA-GE, pertencentes ao subgrupo tratado com altas doses de aducanumab, apresentavam evidência de eficácia. Assim, estariam satisfeitas as condições nos dois ensaios.

A 8/Julho/2020 a Biogen submeteu um pedido de revisão prioritária para aprovação do aducanumab. O fármaco obteve uma aprovação provisória a 7/Junho/2021 pela FDA,<sup>4</sup> que exigiu à Biogen um novo ensaio clínico aleatorizado controlado para verificar o benefício clínico do fármaco. Neste seguimento, clarificam-se os seguintes pontos:

#### a. Indicação terapêutica

*Press releases* da farmacêutica descrevem o fármaco no tratamento da DA em doentes com défice cognitivo ligeiro ou estágio de demência precoce. Não obstante, o resumo das características do medicamento indica o uso “para tratamento da doença de Alzheimer”, sem outras especificações. Não existe, de momento, informação de segurança ou eficácia deste tratamento quando iniciado em estádios anteriores ou posteriores aos estudados. A informação de prescrição não limita o uso do fármaco à população de indivíduos que apresentam maior probabilidade de benefício.

#### b. Análise *post-hoc*

A existência de ensaios com resultados contraditórios em relação ao *primary endpoint* no estudo inicial não permite, em rigor, apoiar uma alegação de eficácia do fármaco.

**Recebido/Received:** 2022-01-06

**Aceite/Accepted:** 2022-02-02

**Publicado Online/Published Online:** 2022-02-16

\* Autor Correspondente/Corresponding Author: João Paulo Rema | [joao.rema@edu.ulisboa.pt](mailto:joao.rema@edu.ulisboa.pt) | Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Departamento de Psiquiatria | Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPPSM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPPSM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Resultados opostos face ao objetivo definido *a priori* constituem uma declaração de inconclusividade. Assim, análises *post hoc* não constituem evidência suficiente para justificar um benefício clínico, permitindo apenas para formulação de hipóteses. Caso, posteriormente, seja sugerida eficácia do fármaco, este achado poderá ser encarado como justificação para um novo ensaio, mas não para a aprovação do fármaco<sup>3</sup> - à semelhança do que sucedeu para outras terapêuticas investigacionais.

### c. Uso de surrogate markers

A aprovação acelerada pela FDA encontra-se prevista para fármacos dirigidos a doenças graves que apresentem um benefício significativo, quando comparados com a terapêutica disponível, ainda que possa existir incerteza residual sobre o benefício clínico final do fármaco. A aprovação do aducanumab teve também por base a redução observada das placas de A $\beta$  nos doentes tratados com este fármaco, embora a redução tenha sido observada noutros tratamentos investigacionais que não conduziram à aprovação desses fármacos.

### d. Perfil de segurança

O uso de aducanumab pode causar efeitos adversos graves incluindo as *amyloid related imaging abnormalities* (ARIA).<sup>5</sup> Clinicamente, as ARIA apresentam-se sob a forma de cefaleias, confusão, tonturas, alterações da visão e náuseas, sendo detetadas pela clínica e confirmadas pela ressonância magnética. Imagiologicamente são observáveis edemas de zonas cerebrais, com ou sem pequenos pontos de hemorragia associados. Embora normalmente assintomáticas, as ARIA podem constituir eventos graves.

### e. Controvérsias e relatórios de uso

Nas várias expressões de apreensão com a aprovação do fármaco, o Institute for Clinical and Economical Review (ICER) norte-americano afirmou taxativamente que esta aprovação “*falhou na sua responsabilidade de proteger os doentes e as famílias de tratamento não-provados com malefícios conhecidos*”.<sup>6</sup> No relatório final concluiu que a evidência disponível é insuficiente para demonstrar que o aducanumab reduz o declínio cognitivo enquanto a evidência dos efeitos prejudiciais em alguns doentes é clara.<sup>7</sup> Aguardam-se os primeiros relatórios do uso do fármaco a serem apresentados pela Biogen de uma forma tripartida<sup>8</sup>: O *International Collaboration for Real-World Evidence in Alzheimer's Disease (ICARE AD-US)*: um estudo observacional prospetivo, *single-arm*, multicêntrico, não intervencional de Fase 4 que pretende fornecer informação sobre segurança e eficácia. O principal objetivo é o de caracterizar e avaliar as alterações na cognição, função e estágio neuropsiquiátrico a longo prazo no mundo real em doentes tratados com aducanumab. EMBARK, um ensaio clínico *open-label, single-arm*, de Fase 3B, para avaliar a segurança e a tolerabilidade do aducanumab na dose de 10 mg/kg, administrada IV a cada 4 semanas, em doentes

elegíveis previamente inscritos nos ensaios do aducanumab; E um ensaio confirmatório de Fase 4 que foi requerido na aprovação acelerada do fármaco a ser apresentado até Agosto/2022, conduzido até Agosto/2029 e reportado em Fevereiro/2030. Caso este ensaio não forneça evidência da redução das placas amilóides cerebrais e do atraso no declínio cognitivo na DA, a aprovação poderá ser revogada.

### f. Direções futuras

A aprovação do aducanumab como tratamento na DA apresenta um momento sem paralelo, capaz de alterar a perceção prévia de estagnação que doentes e cuidadores teriam sobre a DA e fornecer um olhar prospetivo para futuras terapêuticas. Em contraponto, o aducanumab não é uma “cura” e deve ser evitada essa idealização. A aprovação deve ser interpretada à luz do potencial de reestimar a investigação e investimento no diagnóstico e terapêutica das doenças neurodegenerativas, nomeadamente explorar a terapêutica combinada para vários alvos na DA. Desta aprovação afloram preocupações com a possibilidade da investigação clínica na DA se poder complicar futuramente. Que doentes escolherão ser tratados com aducanumab e recusarão participar em estudos ou ensaios clínicos com novos fármacos não aprovados? Quantos doentes poderão abandonar ensaios clínicos actuais e preferir a toma do aducanumab, comprometendo o trabalho de investigação? Será o financiamento de estudos subsequentes capaz de suportar o uso do aducanumab como terapêutica (preço anual/doente = 56.000USD)?

### NOTAS FINAIS

Por fim, a 17/Novembro/2021, o *Committee for Medicinal Products for Human Use* da Agência Europeia do Medicamento manifestou o seu voto negativo contra a aprovação do fármaco<sup>9</sup> e a 17/Dezembro/21 a EMA rejeitou o pedido submetido pela Biogen indicando que os potenciais benefícios não superam os riscos do fármaco e que permanece por estabelecer, de forma clara, a ligação entre a redução de A $\beta$  causada pelo fármaco e a melhoria clínica.<sup>10</sup>

A evidência disponibilizada atualmente parece insuficiente para concluir a eficácia inequívoca do aducanumab. Estudos futuros são prementes para classificar que grupo de doentes e que estágio da doença são expectáveis de apresentar benefício clínico com o fármaco. A duração do tratamento e os efeitos adversos a longo prazo constituem outra preocupação vigente a par das dificuldades esperadas no uso do fármaco nos diversos sistemas e seguros de saúde face aos seus elevados custos e necessidade de administração hospitalar. Ainda que a aprovação do aducanumab se apresente como um bastião de esperança para milhares de doentes, cuidadores e clínicos, poderá ser aconselhável prosseguir um caminho cauteloso na expectativa relativa ao fármaco e promover um contínuo vital de investigação fiável.

### Contribuições de cada autor

**João Rema:** Contribuição substancial para a redação do artigo.

**Frederico Simões do Couto:** Contribuição intelectual substancial e revisão crítica do manuscrito.

### Contributorship Statement

**João Rema:** Substantial contribution for the draft of the manuscript.

**Frederico Simões do Couto:** Substantial intellectual contribution. Critical review of the paper.

### Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Frederico Simões do Couto foi investigador principal e co-investigador em vários ensaios de Doença de Alzheimer e de Defeito Cognitivo Ligeiro, incluindo o aducanumab, promovido pela Biogen, e discutido no texto.

João Paulo Rema declara não ter conflito de interesses.

**Suporte Financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa ou bolsa.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

### Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** Frederico Simões do Couto was principal investigator and co-investigator in several Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Defect trials, including aducanumab, promoted by Biogen, and discussed in the text.

João Paulo Rema declares that he has no conflict of interest.

**Financial Support:** This work has not received any contribution grant or scholarship.

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

### Referências

1. Arndt JW, Qian F, Smith BA, Quan C, Kilambi KP, Bush MW, et al. Structural and kinetic basis for the selectivity of aducanumab for aggregated forms of amyloid- $\beta$ . *Sci Rep*. 2018;8:6412. doi: 10.1038/s41598-018-24501-0.
2. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537:50-6. doi: 10.1038/nature19323. Update in: *Nature*. 2017;546:564.
3. Knopman DS, Jones DT, Greicius MD. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *Alzheimers Dement*. 2021;17:696-701. doi: 10.1002/alz.12213.
4. Food and Drug Administration. FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Drug. [consultado Nov 2021] Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug> (2021).
5. VandeVrede L, Gibbs DM, Koestler M, La Joie R, Ljubenkov PA, Provost K, et al. Symptomatic amyloid-related imaging abnormalities in an APOE  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 patient treated with aducanumab. *Alzheimers Dement*. 2020;12:e12101. doi: 10.1002/dad2.12101. Erratum in: *Alzheimers Dement*. 2020;12:e12134.
6. ICER Issues Statement on the FDA's Approval of Aducanumab for Alzheimer's Disease. [consultado Nov 2021] Disponível em: <https://icer.org/news-insights/press-releases/icer-issues-statement-on-the-fdas-approval-of-aducanumab-for-alzheimers-disease/>.
7. Lin GA, Whittington MD, Synnott PG, McKenna A, Campbell J, Pearson SD, Rind DM. Aducanumab for Alzheimer's Disease: Effectiveness and Value; Final Evidence Report and Meeting Summary. (2021).
8. Biogen to Present Data from ADUHELM and Alzheimer's Disease Portfolio at 2021 Alzheimer's Association International Conference | Biogen. [consultado Nov 2021] Disponível em: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-present-data-aduhelm-and-alzheimers-disease-portfolio>.
9. Biogen. Update on Regulatory Review of Aducanumab in the European Union. [consultado Nov 2021] Disponível em: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/update-regulatory-review-aducanumab-european-union>.
10. European Medicines Agency. Refusal of the marketing authorisation for Aduhelm (aducanumab). Amsterdam: EMA; 2021. [consultado Nov 2021] Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/refusal-marketing-authorisation-aduhelm-aducanumab\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/refusal-marketing-authorisation-aduhelm-aducanumab_en.pdf)