

Jeffrey Cummings¹, Paul Aisen², Cynthia Lemere³, Alireza Atri^{4,5},
Marwan Sabbagh⁶, Stephen Salloway⁷

Stosowanie leku adukanumab przynosi klinicznie istotną korzyść związaną z obniżeniem poziomu amyloidu

Aducanumab produced a clinically meaningful benefit in association with amyloid lowering

¹ Chambers-Grundy Center for Transformative Neuroscience, Department of Brain Health, School of Integrated Health Sciences, University of Nevada Las Vegas (UNLV), Las Vegas, NV, USA

² University of Southern California, San Diego, CA, USA

³ Ann Romney Center for Neurologic Diseases, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

⁴ Banner Sun Health Research Institute, Banner Health, Sun City, AZ, USA

⁵ Center for Brain/Mind Medicine, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

⁶ Cleveland Clinic Lou Ruvo Center for Brain Health, Las Vegas, NV, USA

⁷ Butler Hospital and Brown University, Providence, RI, USA

Correspondence: Jeffrey Cummings, jcummins@cnsinnovations.com, Chambers-Grundy Center for Transformative Neuroscience, Department of Brain Health, School of Integrated Health Sciences, University of Nevada Las Vegas (UNLV), Las Vegas, NV, USA

ORCID iDs

Jeffrey Cummings  <https://orcid.org/0000-0001-8944-4158>

Niniejszy artykuł jest tłumaczeniem na j. polski oryginalnej publikacji Jeffreya Cummingsa i wsp. (Cummings et al. *Alzheimers Res Therapy* 2021; 13: 98; <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00838-z>), opublikowanej na licencji Uznanie autorstwa 4.0 Międzynarodowe (CC BY 4.0) – <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pl>. W tłumaczeniu nie dokonano żadnych zmian, zachowując pierwotny układ. W przypadku różnic w interpretacji oryginalnej publikacji i niniejszego tłumaczenia obowiązuje interpretacja bazująca na wersji pierwotnej – w j. angielskim.

Słowa kluczowe: adukanumab, FDA, badania kliniczne, przeciwciała monoklonalne, lecanemab, donanemab, gantenerumab

Adukanumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko białku amyloidowemu beta ($A\beta$), będącym biologicznym markerem choroby Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD) [1]. Badania laboratoryjne wykazały wysokie powinowactwo adukanumabu względem neurotoksycznych oligomerycznych form $A\beta$ [2]. Po uzyskaniu obiecujących wyników w badaniu fazy IB [3] sponsor (firma Biogen) wdrożył dwa badania fazy III – EMERGE i ENGAGE. Analiza nieskuteczności leczenia (*futility analysis*) wykazała brak korzyści, w związku z czym badań nie kontynuowano. Po zgromadzeniu dodatkowych danych – z badań prowadzonych metodą ślepej próby – z góry określona analiza pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim był wynik skali CDR-sb (Clinical Dementia Rating Sum of Boxes), wykazała, że w badaniu EMERGE osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, natomiast w badaniu ENGAGE – nie. Firma Biogen przesłała dane do amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (US Food and Drug Administration, FDA) w celu ich przeglądu

i ewentualnego dopuszczenia leku do obrotu, przygotowując grunt do dalszego dialogu na temat adukanumabu [4, 5]. Skala CDR-sb, której wynik stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach ENGAGE i EMERGE, jest złożonym narzędziem obejmującym komponenty poznawcze i funkcjonalne, w tym oceniającym czynności wykonywane w domu, rozwiązywanie problemów i zaangażowanie w życie społeczności, a więc umiejętności wysoko cenione przez pacjentów [6]. W badaniu EMERGE leczenie adukanumabem wiązało się z istotnym, 22-procentowym spowolnieniem spadku wyniku uzyskanego w skali CDR-sb [7]. Narzędzie to ma ograniczony zakres punktów (0–18), zatem nawet niewielkie zmiany w punktacji odzwierciedlają znaczące zmiany kliniczne. Uczestnicy obu badań, którzy otrzymali co najmniej 14 najwyższych dawek adukanumabu, wykazywali podobny poziom spowolnienia pogorszenia w zakresie liczby punktów uzyskanych w skali CDR-sb (30% w badaniu EMERGE, 27% w badaniu ENGAGE). W badaniu EMERGE wszystkie drugorzędowe punkty

końcowe, w tym wyniki w skali MMSE (Mini Mental State Examination), podskali ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive) oraz podskali ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living), wykazały statystycznie istotne różnice między stosowanym lekiem a placebo. Wyniki w skali ADCS-ADL wskazały na znaczące, 40-procentowe spowolnienie pogorszenia funkcji poznawczych w grupie przyjmującej badany lek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [7]. W Inwentarzu Neuropsychiatrycznym (Neuropsychiatric Inventory, NPI), umożliwiającym ocenę szeregu zmian behawioralnych często obserwowanych u pacjentów z AD, uzyskano ich 87-procentową redukcję w stosunku do wyników początkowych w grupie otrzymującej wysokie dawki leku w badaniu EMERGE [8]. Tej redukcji zmian behawioralnych towarzyszyło 84-procentowe zmniejszenie obciążenia opiekuna. Ponieważ terapie modyfikujące przebieg choroby zmieniają trajektorię progresji choroby, oczekuje się, że korzyści odnotowane w badaniach klinicznych podczas długotrwałego leczenia będą coraz większe. Wydłużenie fazy łagodnych zaburzeń poznawczych w przebiegu AD i opóźnienie stadium otępienia ma ogromne znaczenie dla 68-letniej babci pragnącej zachować sprawność w zakresie aktywności dnia codziennego, hobby czy zaangażowania w życie społeczne i rodzinne.

Liczba depozytów amyloidowych mierzonych za pomocą amyloidowej pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography*, PET) uległa znacznemu zmniejszeniu w efekcie stosowania adukanumabu w obu badaniach. Odnotowano obniżenie stężenia poziomów fosforylowanego białka tau (p-tau) w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) i liczby neuronów ze zwyrodnieniem włóknkowym w przyśrodkowej części płata skroniowego uwidocznionych w badaniu tau PET w niewielkiej podgrupie pacjentów, zgodnie z przewidywaniami „hipotezy kaskady amyloidu”. Stężenie fosforylowanego białka tau jest ściśle skorelowane z pogorszeniem funkcji poznawczych [1]. Stwierdzono statystycznie istotne korelacje między redukcją poziomu A β a wynikami klinicznymi uzyskanymi w badaniu EMERGE oraz między obniżeniem poziomu A β a zmianami stężenia białka p-tau w PMR [8].

Negatywne wyniki poprzednich badań klinicznych dotyczących leków ukierunkowanych na A β uznano za argument przeciwko zaakceptowaniu wyników badania EMERGE, które miały być dowodem na skuteczność leku [4]. Nie uwzględniono jednak wyników ostatnio przeprowadzonych obiecujących badań klinicznych ukierunkowanych na określone typy A β przeciwciał monoklonalnych anty-A β , w tym lecanemabu [9], gantenerumabu [10] i donanemabu [11], oraz wielu nowych danych dotyczących dawkowania, ukierunkowania terapii na określone fragmenty amyloidu β , a także możliwości leczenia pacjentów na wcześniejszym etapie choroby [12]. Dawki przeciwciał monoklonalnych były ponad czterokrotnie większe niż te stosowane w poprzednich badaniach, ponieważ pojawiło się więcej dowodów na wymagania dotyczące ekspozycji,

a badane populacje zostały przesunięte w kierunku wcześniejszej interwencji, zanim nastąpi rozległa, nieodwracalna neurodegeneracja.

Niedawno ogłoszone pozytywne wyniki badania fazy II dotyczącego leku donanemab, w którym redukcję poziomu amyloidu w mózgu skorelowano z korzyściami w zakresie procesów poznawczych i funkcjonowania [11], dostarczają szczególnie silne przesłanki wskazujące na zasadność leczenia z zastosowaniem adukanumabu. W świetle tych ostatnich odkryć rezultaty badania EMERGE można w zasadzie uznać za spójne z wynikami uzyskanymi w innych podobnych badaniach, a nie za nieprawidłowość.

Stosowanie adukanumabu i kilku innych przeciwciał monoklonalnych wiąże się z występowaniem nieprawidłowości radiologicznych związanych z β -amyloidem (*amyloid-related imaging abnormalities*, ARIA) w postaci wysięków przez barierę krew-mózg (ARIA-E) lub krwotoków (ARIA-H) wynikających z naruszenia tej bariery. Epizody ARIA-E wystąpiły odpowiednio u 34% i 35,5% osób otrzymujących duże dawki adukanumabu w ramach badań EMERGE i ENGAGE. Większość (80%) zdarzeń ARIA przebiega bezobjawowo. Jeśli jednak wystąpią objawy, obejmują one ból i zawroty głowy, zaburzenia widzenia oraz nudności. Epizody ARIA stanowią możliwe do opanowania działania niepożądane leczenia adukanumabem i powodują znacznie mniej szkód niż powikłania wielu rutynowo stosowanych terapii przeciwnowotworowych.

FDA została skrytykowana za zbyt ścisłą współpracę z firmą Biogen w zakresie składania wniosków [13], chociaż nie było to bezpośrednio związane z określeniem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adukanumabu. Agencja przedstawiła pisemne wytyczne dotyczące regularnych spotkań ze wszystkimi sponsorami, z którymi ściśle współpracuje w celu zapewnienia przejrzystej komunikacji w zakresie oczekiwań dotyczących badań oraz interpretacji uzyskanych wyników [14]. Decyzja FDA dotycząca adukanumabu ma ogromne znaczenie dla pacjentów z AD i ich rodzin. Konieczna jest ścisła komunikacja, aby uspokoić te osoby, których życie mogłoby się zmienić na skutek takiego leczenia, że wszystkie znaczące kwestie zostały wzięte pod uwagę. W badaniu EMERGE osiągnięto pierwszorzędowny punkt końcowy dla adukanumabu, który miał korzystny wpływ na funkcje poznawcze, czynności dnia codziennego i zachowanie. Korzyści zaobserwowano również u uczestników badania ENGAGE leczonych wysokimi dawkami leku przez dłuższy czas. Decyzja o niezatwierdzeniu adukanumabu pomimo przedstawionych powyżej wyników wywrze negatywny wpływ na badania dotyczące leczenia AD, zniechęcając firmy biofarmaceutyczne do inwestowania w tym obszarze [15]. Pomimo pewnych wad takryna – pierwszy lek stosowany w leczeniu AD – był przełomowy, co wskazywało na możliwość poprawy funkcji poznawczych w przebiegu tej choroby, a wkrótce po nim pojawiły się ulepszone i obecnie szeroko stosowane leki. Podobnego ożywienia badań dotyczących leczenia AD można się spodziewać, jeżeli adukanumab stanie się powszechnie dostępny.

Komitet Doradczy FDA głosował za zaleceniem, aby Agencja nie zatwierdzała adukanumabu na podstawie pozytywnych wyników tylko jednego badania [4]. Zdaniem autorów niniejszej publikacji perspektywa panelu ekspertów była zbyt wąska i zignorowano ważne naukowe i klinicznie istotne kwestie. Opierając się na przeglądzie wszystkich danych i rozległym doświadczeniu w zakresie badań klinicznych, badań naukowych dotyczących AD oraz opieki nad pacjentami i ich rodzinami, autorzy wnioskują, że adukanumab osiąga poziom istotnej skuteczności w leczeniu wczesnej postaci AD przy zachowaniu odpowiedniego profilu bezpieczeństwa. Autorzy opowiadają się za zapewnieniem pacjentom z AD, którzy stoją w obliczu postępującej i nieuleczalnej choroby, możliwości dokonywania świadomych wyborów dotyczących ich zdrowia i życia, z uwzględnieniem stosunku ryzyka do korzyści w stosowaniu leku pierwszej generacji z adukanumabem.

Wykaz skrótów

A β – białko amyloidowe beta; AD – Alzheimer's disease, choroba Alzheimera; ADCS-ADL: skala Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living; ARIA – nieprawidłowości radiologiczne związane z amyloidem; ARIA-E – nieprawidłowości radiologiczne związane z amyloidem w postaci wysięku; ARIA-H – nieprawidłowości radiologiczne związane z amyloidem w postaci krwotoku; CDR-sb – skala Clinical Dementia Rating Sum of Boxes; PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy; FDA – US Food and Drug Administration, amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; NPI – Neuropsychiatric Inventory, Inwentarz Neuropsychiatryczny; PET – positron emission tomography, pozytonowa tomografia emisyjna; p-tau – fosforylowane białko tau

Podziękowania

JC i MS otrzymują następujące wsparcie w ramach prowadzenia badań: NIGMS P20GM109025 i NIA P20AG068053; JC otrzymuje następujące wsparcie w ramach prowadzenia badań: NINDS U01NS093334, NIA R01AG053798 i R35AG71476.

Wkład autorów

Wszyscy autorzy uczestniczyli w konceptualizacji i powstawaniu artykułu oraz zatwierdzili ostateczną wersję manuskryptu.

Informacje o autorach

Nie dotyczy.

Finansowanie

Nie dotyczy.

Dostępność danych i materiałów

Nie dotyczy.

Deklaracje

Zatwierdzenie etyki badania i zgoda na udział w badaniu

Nie dotyczy.

Zgoda na publikację

Nie dotyczy.

Sprzeczne interesy

PA otrzymał fundusze na badania od stowarzyszeń NIA, FNIH, Alzheimer's Association, Janssen, Lilly i Eisai oraz honoraria osobiste od firm Biogen, Merck, Roche, Abbvie, ImmunoBrain Checkpoint, Rainbow Medical i Shionogi. CL udzieliła konsultacji firmom Acumen Pharmaceutical, Apellis Pharmaceutical, Biogen (ADVance Medical Education International Working Group), Cambridge Healthcare Research oraz Cognition Therapeutics. Otrzymała wsparcie rzeczowe w ramach prowadzonych badań od formy Vivoryon Therapeutics. JC udzielił konsultacji następującym firmom farmaceutycznym oraz firmom zajmującym się oceną: Acadia, Alkahest, AriBio, Avanir, Axsome, Behren Therapeutics, Biogen, Cassava, Cerecin, Cerevel, Cortexyme, EIP Pharma, Eisai, GemVax, Genentech, Green Valley, Grifols, Janssen, Jazz, Karuna, Merck, Novo Nordisk, Otsuka, ReMYND, Resverlogix, Roche, Signant Health, Sunovion, Suven, United Neuroscience oraz Unlearn AI. Dr Cummings posiada opcje na akcje w firmach ADAMAS, AnnovisBio, MedAvante, BiOasis i United Neuroscience. Jest on również właścicielem praw autorskich do Inwentarza Neuropsychiatrycznego (Neuropsychiatric Inventory). Dr Cummings otrzymuje następujące wsparcie w ramach prowadzenia badań: NIGMS P20GM109025, NINDS U01NS093334, NIA R01AG053798, NIA P20AG068053, NIA R35AG71476. AA otrzymał honoraria za konsultacje, udział w niezależnych radach monitorujących bezpieczeństwo danych, wykłady, programy i materiały edukacyjne oraz zasiadanie w radach doradczych od następujących firm: AbbVie, Acadia, Allergan, Alzheimer's Association, Axovant, AZ Therapies, Biogen, Grifols, Harvard Medical School Graduate Continuing Education, JOMDD, Lundbeck, Merck, Roche/Genentech, Novo Nordisk, Sunovion i Suven. MS udzielił konsultacji firmom: Alzheon, Biogen, Cortexyme, Roche-Genentech, Stage 2 Innovations/Renew Research, Acadia, T3D, Eisai i KeifeRx. Jest członkiem biura opiniodawców firmy Health & Wellness Partners. Posiada akcje/opcje akcji w firmach Rain Health Inc, NeuroTau, Optimal Cognitive Health Company, uMethod Health, Versanum, Athira i Cognoptix. SS był głównym badaczem ośrodka i współprzewodniczącym komitetu sterującego w badaniu ENGAGE, a ponadto otrzymuje wsparcie w ramach prowadzonych badań i wynagrodzenie za konsultacje od firm: Lilly, Biogen, Avid, Eisai, Genentech i Roche.

Received: 26 April 2021 Accepted: 29 April 2021

Published online: 10 May 2021

Piśmiennictwo

1. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535–62. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
2. 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(1):6412. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24501-0>.
3. Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537(7618):50–6. <https://doi.org/10.1038/nature19323>.
4. Alexander GC, Emerson S, Kesselheim AS. Evaluation of aducanumab for Alzheimer disease: scientific evidence and regulatory review involving efficacy, safety, and futility. *JAMA*. 2021. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3854>.

5. Sabbagh MN, Cummings J. Open Peer Commentary to “Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: an analysis of the EMERGE and ENGAGE Trials as reported by Biogen December 2019”. *Alzheimers Dement*. 2021;17(4):702–3. <https://doi.org/10.1002/alz.12235>.
6. Watson J, Saunders S, Muniz Terrera G, Ritchie C, Evans A, Luz S, et al. What matters to people with memory problems, healthy volunteers and health and social care professionals in the context of developing treatment to prevent Alzheimer’s dementia? A qualitative study. *Health Expect*. 2019; 22(3):504–17. <https://doi.org/10.1111/hex.12876>.
7. Haeberlein SB, von Hehn C, Tian Y, et al., editors. EMERGE and ENGAGE topline results: two phase 3 studies to evaluate aducanumab in patients with early Alzheimer’s disease. San Diego, CA: 12th Clinical Trials on Alzheimer’s Disease; 2019.
8. Haeberlein SB. Aducanumab for the treatment of Alzheimer’s disease: Presentation. US Food and Drug Administration. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Board; 2020.
9. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer’s disease with lecanemab, an anti-Aβ protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):80. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00813-8>.
10. Klein G, Delmar P, Voyle N, Rehal S, Hofmann C, Abi-Saab D, et al. Gantenerumab reduces amyloid-beta plaques in patients with prodromal to moderate Alzheimer’s disease: a PET sub-study interim analysis. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11(1):101. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0559-z>.
11. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in early Alzheimer’s disease. *N Engl J Med*. 2021.
12. Cummings J, Feldman HH, Scheltens P. The “rights” of precision drug development for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11(1):76. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0529-5>.
13. Public Citizen’s Health Research Group. Request for an Office of Inspector General investigation of the Food and Drug Administration’s inappropriate close collaboration with Biogen before and after the submission of the biologics license application for aducanumab for treatment of Alzheimer’s disease; Public Citizen’s Health Research Group; 2020 accessed 02/19/2021; Available from: <https://mkus3lurbh3lbztg254fzode-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2660.pdf>.
14. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Formal meetings between the FDA and sponsors or applicants of PDUFA Products Guidance for Industry. Silver Spring, MD: Office of Communications, Division of Drug Information, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration; 2017.
15. Editorial Board. The battle over an Alzheimer’s treatment; Biogen’s promising drug is caught in the FDA’s political and bureaucratic limbo. *Wall Street J*. 2021.