

Patvirtintas pirmasis vaistas Alzheimerio ligai gydyti, veikiantis į patofiziologinius ligos mechanizmus

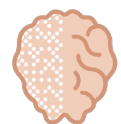
Parengė Lietuvos mokslų akademijos tikroji narė
Daiva Rastenytė

JAV maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) 2021 m. birželio 7 d. patvirtino aduhelmą (adukanumabą) gydyti pacientus, sergančius Alzheimerio liga [3, 4]. Vaisto patvirtinimas ir registracija atlikti naudojant pagreitinoto patvirtinimo procedūrą. Šią procedūrą FDA naudoja tvirtindama vaistą sunkiai ar gyvybei pavojingai ligai gydyti, kuris gali duoti prasmingos terapinės naudos lyginant su esamu gydymu. Pagreitintas patvirtinimas grindžiamas įrodymais, kad vaistas turi reikšmingos įtakos pakaitiniam (tarpiniam) rezultatui, kuris pagrįstai gali prognozuoti klinikinę naudą pacientams, ir išlieka tam tikrų neaiškumų dėl vaisto klinikinės naudos [3, 4].

Adukanumabas yra žmogaus monokloninis antikūnas, kuris jungiasi prie įvairių *beta* amiloido atmainų galvos smegenyse, įskaitant neuritines amiloido plokšteles ir didelės molekulinės masės amiloido oligomeras, bei, stimuliuodamas mikrogliją, šalina sandaugas iš smegenų [6]. Pastarasis nuo dozės ir gydymo trukmės priklausomas adukanumabo poveikis buvo parodytas ir 1b fazės [8], ir 3 fazės klinikiniuose tyrimuose [2].

Pažymėtina, kad abu 3 fazės klinikiniai tyrimai – EMERGE ir ENGAGE, buvo sustabdyti anksčiau laiko kaip nerodantys laukiamų rezultatų [2]. EMERGE klinikinio tyrimo duomenų *post hoc* analizė atskleidė, kad didžiausia adukanumabo dozė – 10 mg/kg kūno masės vieną kartą per mėnesį intraveninės infuzijos būdu – reikšmingai sulėtino klinikinį pažinimo funkcijų regresavimą (27 proc., palyginti su placebo) ir klinikinį kasdienio funkcionavimo regresavimą (22 proc., palyginti su placebo). Šis klinikinis efektas buvo lydimas reikšmingo amiloido ir *tau* baltymo kiekio mažėjimo galvos smegenyse, patvirtinto pozitronų emisijos tomografija. ENGAGE klinikinio tyrimo pakartotinė duomenų analizė neparodė klinikinio adukanumabo veiksmingumo, nors amiloido kiekio mažėjimas galvos smegenyse taip pat buvo stebėtas [2, 9].

Dažniausi nepageidaujami aduhelmo poveikiai stebėti abiejų klinikinių tyrimų metu buvo su amiloidu susiję radiologiniai pokyčiai, stebimi galvos smegenų magnetinio rezonanso vaizduose (ARIA): vazogeninė edema (ARIA-E, 35 proc. aduhelmu gydytų pacientų) ir mikrohemoragijos (ARIA-H, 18 proc. aduhelmu gydytų pacientų). Pastarieji pokyčiai dažniausiai kliniškai nepasireiškė, tačiau 0,9 proc. pacientų su ARIA pasireiškė sumišimas, dezorientacija,



PATVIRTINTAS
PIRMASIS
VAISTAS
ALZHEIMERIO
LIGAI GYDYTI

eisenos, koordinacijos, regėjimo sutrikimai, pykinimas. Tarp kitų nepageidaujamų poveikių pažymėtinas galvos skausmas, stebėtas 20 proc. aduhelmu gydytų pacientų, ir polinkis dažnesniems kritimams [2, 9].

FDA pabrėžė, kad visi atlikti klinikiniai tyrimai įtikinamai parodė, kad adukanumabas mažina *beta* amiloido kiekį galvos smegenyse, ir šis poveikis priklauso nuo vaisto dozės bei gydymo trukmės. *Beta* amiloido sankaupų mažėjimas galvos smegenyse ir stebėtas klinikinis pažinimo funkcijų regresijos sulėtėjimas leidžia tikėtis gydamosios adukanumabo naudos, t. y. pažinimo funkcijų stabilizacijos ar net atsigavimo, skiriant jį terapinėmis dozėmis gana ilgą laiką [3, 4].

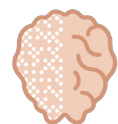
FDA aduhelmo patvirtinimą Alzheimerio ligai gydyti vertina kaip reikšmingą daugeliu atžvilgių [3, 4]. Aduheltas yra pirmasis vaistas, patvirtintas Alzheimerio ligai gydyti nuo 2003 metų. Aduheltas veikia į vieną iš pagrindinių Alzheimerio ligos patofiziologijos mechanizmų – *beta* amiloido sankaupas galvos smegenyse. Klinikiniai aduhelmo tyrimai buvo pirmieji, kurie parodė, kad amiloido sankaupų sumažėjimas Alzheimerio liga sergančių pacientų smegenyse gali lėtinti klinikinę demencijos stiprėjimą [3, 4].

FDA patvirtino, kad Periferinės ir centrinės nervų sistemos vaistų patariamasis komitetas, kuris nagrinėjo ir diskutavo dėl aduhelmo klinikinį tyrimų rezultatų 2020 m. lapkritį, nesutiko, kad būtų priimtina svarstyti vieno sėkmingo klinikinio tyrimo rezultatus kaip įrodymus vaistui patvirtinti ir registruoti, tačiau pagreitintos registracijos procedūros galimybė nebuvo svarstyta [3, 4].

FDA pabrėžė, kad Pagreitinto patvirtinimo procedūra buvo numatyta siekiant anksčiau patvirtinti vaistus, kurie gydo sunkias ligas ir kurie kompensuoja nepatenkintą gydymo poreikį. Patvirtinimas grindžiamas pakaitiniu klinikiu rezultatu (aduhelmo atveju – amiloido plokštelių (sankaupų) mažėjimas galvos smegenyse). Pakaitinis (tarpinis) rezultatas yra žymuo, pvz., laboratorinis rodmuo, radiologinis vaizdas, fizinis požymis ar kitas matas, kuris, kaip manoma, prognozuoja klinikinę naudą, bet pats savaime nėra klinikinės naudos matas. Pakaitinio rezultato naudojimas gali žymiai sutrumpinti laiką, kurio reikia prieš gaunant FDA patvirtinimą [3, 4].

FDA taip pat nurodė, kad Farmacinės kompanijos privalo atlikti tyrimus po patvirtinimo, kad patikrintų laukiamą klinikinę naudą. Šie tyrimai vadinami 4 fazės patvirtinamaisiais tyrimais. Jei patvirtinamasis tyrimas neįrodo vaisto laukiamos klinikinės naudos, FDA turi reguliavimo procedūras, kurios gali pašalinti vaistą iš rinkos [3, 4].

Nors lieka daug neatsakytų klausimų ir tam tikrų abejonių, kurias rodo vykstanti aktyvi pasaulinio masto Alzheimerio ligos ekspertų diskusija [5, 7], FDA sprendimas galimai žymi modernaus Alzheimerio ligos gydymo eros pradžią. Aduheltas (adukanumabas) neišgydo, tačiau galimai keičia Alzheimerio ligą iš nepagydomos į kontroliuojamą, kokiomis yra nemažai kitų lėtinių neinfekcinių ligų, pvz., arterinė hipertenzija.



Literatūra

1. Alexander GC, Emerson S, Kesselheim AS. Evaluation of Aducanumab for Alzheimer Disease: scientific evidence and regulatory review involving efficacy, safety, and futility. JAMA 2021; 325: 1717–1718.
2. Budd-Haerberlein S, von Hehn C, Tian Y, et al. CTAD. *EMERGE and ENGAGE Topline Results: Two Phase 3 Studies to Evaluate Aducanumab in Patients with Early Alzheimer's Disease*. San Diego. 2019 December 5. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug>

PATVIRTINTAS
PIRMASIS
VAISTAS
ALZHEIMERIO
LIGAI GYDYTI

4. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease>
5. 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.
6. Linse S, Scheidt T, Bernfur K, et al. Kinetic fingerprints differentiate the mechanisms of action of anti-A β antibodies. *Nat Struct Mol Biol.* 2020; 27: 1125–1133.
7. 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: 702–703.
8. Sevigny J, Chiao P, Sandrock A. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer’s disease. *Nature.* 2016; **537**: 50–56.
9. Tolar M, Abushakra S, Hey JA, et al. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801 – the first wave of amyloid targeting drugs for Alzheimer’s disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther.* 2020; 12: 95.

