



Geriatrics, Gerontology and Aging

ISSN: 2447-2115

ISSN: 2447-2123

Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, SBGG

Camargos, Einstein Francisco; Suemoto, Claudia Kimie; Caramelli, Paulo
Monoclonal antibodies for Alzheimer disease: statistical significance vs clinical efficacy
Geriatrics, Gerontology and Aging, vol. 17, e0000095, 2023
Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, SBGG

DOI: https://doi.org/10.53886/gga.e0000095_EN

Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=739777812002>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais informações do artigo
- Site da revista em redalyc.org

UABM redalyc.org

Sistema de Informação Científica Redalyc

Rede de Revistas Científicas da América Latina e do Caribe, Espanha e Portugal

Sem fins lucrativos acadêmica projeto, desenvolvido no âmbito da iniciativa
acesso aberto

Anticorpos monoclonais para doença de Alzheimer: significância estatística *versus* eficácia clínica

Monoclonal antibodies for Alzheimer disease: statistical significance vs clinical efficacy

Einstein Francisco Camargos^a , Claudia Kimie Suemoto^b  , Paulo Caramelli^c 

^a Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília – Brasília (DF), Brasil.

^b Divisão de Geriatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

^c Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Dados para correspondência

Einstein Francisco Camargos – Hospital Universitário de Brasília, Setor de Grandes Áreas Norte, 605 Av. L2 norte – Asa Norte – CEP: 70840-901 – Brasília (DF) Brasil.
E-mail: einsteinfc@gmail.com

Recebido em: 26/10/2023

Aceito em: 16/11/2023

Como citar este artigo: Camargos EF, Suemoto CK, Caramelli P. Anticorpos monoclonais para doença de Alzheimer: significância estatística *versus* eficácia clínica. *Geriatr Gerontol Aging*. 2023;17:e0000095. https://doi.org/10.53886/gga.e0000095_PT

Copyright: © 2023 Camargos et al. Este artigo de acesso aberto é distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons, que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.



Nas últimas décadas, os anticorpos monoclonais (AcM) promoveram uma transformação dramática no tratamento de diversas doenças, especialmente nos linfomas, leucemias, câncer de mama e câncer colorretal.¹ Estima-se que atualmente as indústrias de biotecnologia ligadas ao desenvolvimento de AcM são responsáveis por importante fatia do produto interno bruto de muitos países onde essas indústrias estão sediadas.²

Já as pesquisas com AcM para doença de Alzheimer (DA) alicerçadas na hipótese da cascata amiloide parecem não apresentar os mesmos resultados. Alguns ensaios clínicos realizados com crenezumabe e solanezumabe não conseguiram demonstrar uma desaceleração da progressão clínica da doença, fazendo com que seus respectivos laboratórios encerrassem novos ensaios clínicos com essas drogas.^{3,4}

Não obstante a falha de eficácia de alguns fármacos, outros recentes resultados de ensaios clínicos facilitaram a aprovação do aducanumabe pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos (EUA) em junho de 2021, um anticorpo monoclonal IgG1 humano anti-beta amiloide (Aβ) seletivo, como o primeiro tratamento modificador da doença na DA, especificamente para as fases de comprometimento cognitivo leve (CCL) e de demência leve. Dois anos após, o FDA também concedeu aprovação acelerada a outro AcM, o lecanemabe, e muito provavelmente o mesmo ocorrerá com o donanemabe após recente publicação do ensaio clínico TRAILBLAZER-ALZ 2.⁵

O estudo TRAILBLAZER-ALZ 2 foi um ensaio clínico de fase 3, duplo-cego de 18 meses, comparando donanemabe com placebo em indivíduos com CCL ou demência em estágio leve devido à DA com evidência de patologia amiloide e tau na tomografia por emissão de pósitrons (PET). O donanemabe foi administrado a cada 4 semanas, com uma mudança planejada para placebo na 24ª semana ou 52ª semana se os exames PET mostrassem depuração de amiloide suficiente (o que ocorreu em cerca de metade dos pacientes após 12 meses). O desfecho primário foi a mudança na *integrated Alzheimer Disease Rating Scale* (iADRS), uma avaliação integrada da cognição e da funcionalidade que varia de 0 a 144 pontos, onde menores valores significam pior desempenho. O tratamento com donanemabe resultou em um benefício estatisticamente significativo considerando as escalas iADRS e CDR-SB (*Clinical Dementia Rating Scale — sum of boxes*) tanto para

níveis baixos e médios de acúmulo de proteína tau avaliados pelo exame de PET-tau como para as populações combinadas. Houve redução de 38,6% do risco de progressão da doença.

No entanto, uma análise mais detalhada do estudo aponta limitações metodológicas (algumas reconhecidas pelos autores do manuscrito) que prejudicam a generalização dos resultados. Por exemplo, uma amostra de participantes com grande predomínio de brancos e não hispânicos (apenas 2,2 a 4,1% em todos os grupos eram negros) limita a generalização dos resultados para países como o Brasil. Manly e Deters chamam a atenção de que a pouca participação de negros neste estudo seja devido à maior prevalência de microhemorragias cerebrais, infartos e doenças da substância branca entre pessoas negras, o que não foi relatado no estudo.⁶

Para além do viés amostral, eventos adversos (EA) importantes observados no grupo de tratamento merecem adequado escrutínio dos órgãos regulatórios responsáveis pela aprovação desse medicamento. A frequência de EA foi substancialmente maior no grupo de tratamento, onde anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIA) foram observadas em cerca de 37 *versus* 15% no grupo placebo, e substancialmente mais frequente em homozigotos para a apolipoproteína E alelo $\epsilon 4$ (40,6%). Microhemorragias ocorreram em 26,8% no grupo donanemabe *versus* 12,5% no grupo placebo. Então, não podemos assentir que essas medicações sejam, de fato, seguras. Considerando também que estudos clínicos sugerem uma atenuação do risco de demência ligado ao alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E em indivíduos de ascendência africana, estudos com uma amostra mais representativa desta população são fundamentais para investigar o risco de ARIA em negros.⁷

Um aspecto crucial em qualquer estudo que envolva desfechos intermediários é o conceito de “cl clinicamente significativo *versus* estatisticamente significativo”. Os autores comentam que o tratamento com donanemabe resultou em benefício “cl clinicamente significativo”, uma vez que houve uma desaceleração de mais de 20% na progressão clínica da doença, argumentando que as escalas utilizadas (iADRS e CDR-SB) têm boa representatividade clínica. Segundo LeFort,⁸ o significado clínico deve refletir a extensão da mudança, se a mudança faz uma diferença real nas vidas dos indivíduos afetados (e de seus cuidadores/familiares em se tratando de DA), quanto tempo duram os efeitos, aceitabilidade do consumidor, relação custo-eficácia e facilidade de implementação. O donanemabe propiciou um atraso na progressão de cerca de 4 meses em média, mas o tempo de acompanhamento limitou-se a 19 meses.

Certamente estudos com maior tempo de observação vão de fato esclarecer esse impacto clínico.

Outra limitação importante dos estudos com AcM são os critérios de elegibilidade para tratamento, que na “vida real” excluiria a maioria dos pacientes. Um estudo recente da Clínica Mayo observou que em uma amostra de 237 pacientes com CCL ou demência leve, menos de 10% preenchiam os critérios de inclusão e de exclusão dos estudos com aducanumabe e lecanemabe, sendo as exclusões mais comumente relacionadas a outras condições crônicas e achados de neuroimagem.⁹ Embora neste estudo não tenham aplicado os critérios de seleção do donanemabe, possivelmente a taxa de inclusão também seria bastante reduzida.

Na prática, os médicos, os gestores públicos e os pacientes e seus familiares precisarão pesar o real benefício do tratamento levando em conta limitações como os custos financeiros, de qualidade de vida dos pacientes frente ao número de infusões, do frequente monitoramento de ressonância magnética, do risco de ARIA e de perda de volume cerebral. Por exemplo, o tratamento com lecanemabe é caro, com um custo anual de aquisição no atacado de cerca de US\$ 26.500 apenas pelo medicamento, sem considerar as infusões e os exames de ressonância magnética (RM) para acompanhamento dos EAs.¹⁰ As ARIAs são complicações potencialmente fatais dos tratamentos que visam a eliminação de amiloide, o que no caso do lecanemabe (e também do aducanumabe) justificou, por exemplo, a recomendação em bula de realizar RM seriadas, antes de iniciar o tratamento e antes da 5^a, 7^a e 14^a infusões do lecanemabe.¹¹ Adicionalmente, devemos considerar a enorme dificuldade de acesso a exames como a RM e o PET amiloide em países de baixos e médios rendimentos (*low- and middle income countries* — LMIC) como o Brasil, este último necessário para determinar a presença de amiloide cerebral antes do tratamento. Embora a determinação do *status* amiloide possa ser feita por análise do líquido cefalorraquidiano, é um exame também não disponível no Sistema Único de Saúde brasileiro ou mesmo na maior parte dos laboratórios de análises clínicas privados de muitos LMIC.

Descobertas realizadas após os anos 2000 impulsionaram substancialmente os financiamentos de pesquisas apoiadas na hipótese amiloide. Subtipos de A β ganharam popularidade como o provável e principal responsável da DA — potencialmente mais patogênicos do que as placas insolúveis —, como a A β *56. No entanto, muitos pesquisadores não conseguiram comprovar essa subunidade de proteína como relevante na patogênese da doença, havendo até mesmo suspeitas de que as pesquisas iniciais tenham sido forçadas, desencadeando uma sequência de estudos e financiamentos baseados nessa hipótese.¹²

As agências reguladoras brasileiras, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), têm papel fundamental na avaliação de AcM para o tratamento da DA, de forma a garantir o real benefício dessas medicações na população brasileira. Em fevereiro de 2022, a ANVISA negou registro ao aducanumabe por considerar os dados de estudos ainda limitados. Assim, estudos nacionais são essenciais para elucidar a eficácia e a segurança destas medicações na nossa população. Uma aprovação célere desse tipo de medicação pode colocar em risco o usuário, o sistema de saúde (público e privado) e até mesmo o sistema judiciário.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Financiamento

Esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento específico de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Contribuições dos autores

EFC: conceituação, escrita – primeira redação, escrita – revisão e edição. CKS: escrita – primeira redação, escrita – revisão e edição. PC: escrita – primeira redação, escrita – revisão e edição.

REFERÊNCIAS

1. Vidal TJ, Figueiredo TA, Pepe VLE. The Brazilian market for monoclonal antibodies used in cancer treatment. *Cad Saude Publica*. 2018;34(12):e00010918. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00010918>
2. Grilo AL, Mantalaris A. The increasingly human and profitable monoclonal antibody market. *Trends Biotechnol*. 2019;37(1):9-16. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.05.014>
3. Ostrowitzki S, Bittner T, Sink KM, Mackey H, Rabe C, Honig LS, et al. Evaluating the safety and efficacy of crenezumab vs placebo in adults with early Alzheimer disease: two phase 3 randomized placebo-controlled trials. *JAMA Neurol*. 2022;79(11):1113-21. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2909>
4. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2014;370(4):311-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312889>
5. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks JD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-27. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>
6. Manly JJ, Deters KD. Donanemab for Alzheimer disease—who benefits and who is harmed? *JAMA*. 2023;330(6):510-11. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.11704>
7. Naslavsky MS, Suemoto CK, Brito LA, Scliar MO, Ferretti-Rebustini RE, Rodriguez RD, et al. Global and local ancestry modulate APOE association with Alzheimer's neuropathology and cognitive outcomes in an admixed sample. *Mol Psychiatry*. 2022;27(11):4800-8. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01729-x>
8. LeFort SM. The statistical versus clinical significance debate. *Image J Nurs Sch*. 1993;25(1):57-62. <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.1993.tb00754.x>
9. Pittock RR, Aakre J, Castillo AM, Ramanan VK, Kremers WK, Jack Jr CR, et al. Eligibility for anti-amyloid treatment in a population-based study of cognitive aging. *Neurology*. 2023;101(19):e1837-e1849. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000207770>
10. Eisai's. Pricing for Leqembi™ (Lecanemab), a treatment for early Alzheimer's disease, sets forth our concept of "Societal Value of Medicine". In: Relation to "Price of Medicine". Disponível em: <https://media-us.eisai.com/2023-01-06-EISAIS-APPROACH-TO-U-S-PRICING-FOR-LEQEMBI-TM-LECANEMAB,-A-TREATMENT-FOR-EARLY-ALZHEIMERS-DISEASE,-SETS-FORTH-OUR-CONCEPT-OF-SOCIETAL-VALUE-OF-MEDICINE-IN-RELATION-TO-PRICE-OF-MEDICINE>. Acessado em Out 10, 2023.
11. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. LEQEMBI™ (lecanemab-irmb) injection, for intravenous use. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269s000lbl.pdf. Acessado em Out 10, 2023.
12. Pillar C. Blots on a field? *Science*. 2022;377(6604):358-63. <https://doi.org/10.1126/science.add9993>