

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Perspectivas no avanço terapêutico do uso de anticorpos monoclonais para o
tratamento da Doença de Alzheimer**

Thais Cristine Pereira Alves
Discente - FCF/USP

Prof. Dr. Marco Antonio Stephano
Professor - FCF/USP

São Paulo
2024

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**Perspectivas no avanço terapêutico do uso de anticorpos monoclonais para o
tratamento da Doença de Alzheimer**

Thais Cristine Pereira Alves

Trabalho de Conclusão de Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo

Orientador:
Prof. Dr Marco Antonio Stephano

São Paulo

2024

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	1
LISTA DE FIGURAS.....	2
RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	4
1. INTRODUÇÃO.....	5
1.1 PATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER E TRATAMENTOS CONVENCIONAIS.....	6
1.2 ANTICORPOS MONOCLONAIS.....	9
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	10
3. ANTICORPOS PARA TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	11
3.1 ANTICORPOS ANTI-TAU.....	11
3.1.1 Semorinemab, Gosuranemab, Zagotenemab e Tilavonemab.....	11
3.2 ANTICORPOS ANTI-AMILOIDE.....	13
3.2.1 Solanezumab.....	15
3.2.2 Crenezumab e Bapineuzumab.....	16
3.2.3 Gantenerumab.....	17
3.2.4 Aducanumab.....	17
3.2.5 Lecanemab.....	21
3.2.6 Donanemab.....	24
4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	27
5. CONCLUSÃO.....	31
6. REFERÊNCIAS.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

AchE	Acetilcolinesterase
ADAS-Cog	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APOE	Apolipoproteína E
ARIA	Anomalias de Imagem Relacionadas à Amiloide
ARIA-E	Anomalias de Imagem Relacionadas à Amiloide - Edema ou usão
ARIA-H	Anomalias de Imagem Relacionadas à Amiloide - Hemorragias
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
DA	Doença de Alzheimer
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
DA	<i>Food and Drug Administration</i>
IgG	Imunoglobulina G
MEEM	Miniexame de Estado Mental
NDMA	N-metil-D-aspartato
PPA	Proteína Precursora Amiloide
RM	Ressonância Magnética
TEP	Tomografia por Emissão de Pósitrons

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Uma placa beta-amiloide (marrom) ao lado de emaranhados intracelulares de tau (roxo) no córtex de um paciente com DA.....	7
Figura 2 - Representação dos tipos de anticorpos.....	9
Figura 3 - Anticorpos desenvolvidos com alvo em beta-amiloide.....	14

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença de Alzheimer é o tipo de demência mais comum no mundo, representando a 60-70% dos diagnósticos. O sintoma mais característico é a perda de memória, especialmente a memória recente. A patologia da doença se concentra em duas proteínas - tau e amiloide - que têm suas conformações alteradas conforme o avanço da doença. Dada a notável importância da Doença de Alzheimer para a saúde mundial, a indústria farmacêutica vem se mobilizando para o desenvolvimento de um medicamento inovador, uma vez que ainda não há medicamentos disponíveis no mercado muito eficazes em retardar a evolução ou capazes de curar a doença. Os anticorpos monoclonais são uma nova proposta para desenvolvimento de fármacos e vêm obtendo sucesso terapêutico para várias patologias, e começaram a ser estudados também para tratamento da Doença de Alzheimer, com dois principais representantes: anticorpos anti-tau e anti-amiloide. Esse trabalho procurou, por meio de uma revisão da literatura disponível, avaliar a perspectiva do avanço dessa terapia, estabelecer comparações entre os candidatos a biofármaco, avaliar os alvos escolhidos e estabelecer uma projeção sobre o uso dos anticorpos monoclonais para tratamento dessa condição.

MATERIAIS E MÉTODOS: Foi realizada uma revisão de artigos científicos publicados nos últimos 14 anos, em língua portuguesa e inglesa, e que discutiam sobre a Doença de Alzheimer e anticorpos monoclonais.

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS: Muitos anticorpos foram estudados e avaliados, e estabeleceu-se que os anticorpos anti-amiloide com alvo nas placas insolúveis foram os que alcançaram melhores resultados clínicos positivos, sendo esse até então o melhor alvo. Por outro lado, considera-se que ainda existem oportunidades para melhoria da terapia a serem exploradas.

CONCLUSÃO: Os anticorpos monoclonais possuem boa perspectiva no avanço terapêutico como candidatos para tratamento da Doença de Alzheimer e representam uma esperança para a comunidade científica, gestão da saúde pública, aos pacientes e seus familiares, que esperam uma terapia eficaz para essa condição muito prevalente em todo o mundo.

Palavras-chave: anticorpos monoclonais, Doença de Alzheimer, terapia biológica, drogas anti-amiloide.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Alzheimer's disease is the most common type of dementia worldwide, accounting for 60-70% of diagnoses. The most characteristic symptom is memory loss, especially recent memory. The pathology of the disease focuses on two proteins - tau and amyloid - which change conformation as the disease progresses. Given the notable importance of Alzheimer's disease to global health, the pharmaceutical industry has been mobilizing to develop an innovative drug, as there are still no highly effective medications available on the market to slow the progression or cure the disease. Monoclonal antibodies are a new proposal for drug development and have been achieving therapeutic success for various pathologies, and have also begun to be studied for the treatment of Alzheimer's disease, with two main representatives: anti-tau and anti-amyloid antibodies. This work sought, through a review of the available literature, to assess the perspective of the progression of this therapy, establish comparisons between drug candidates, evaluate the chosen targets, and establish a projection on the use of monoclonal antibodies for the treatment of this condition.

MATERIALS AND METHODS: A review of scientific articles published in the last 14 years, in Portuguese and English, discussing Alzheimer's disease and monoclonal antibodies was conducted.

DISCUSSION OF RESULTS: Many antibodies have been studied and evaluated, and it has been established that anti-amyloid antibodies targeting insoluble plaques have achieved the best positive clinical results, making this the best target so far. On the other hand, it is considered that there are still opportunities for improvement of the therapy to be explored.

CONCLUSION: Monoclonal antibodies have a good perspective for therapeutic advancement as candidates for the treatment of Alzheimer's disease and represent a hope for the scientific community, public health management, patients and their families, who are all awaiting an effective therapy for this highly prevalent condition worldwide.

Keywords: monoclonal antibodies, Alzheimer's disease, biological therapy, anti-amyloid drugs.

1. INTRODUÇÃO

Estima-se que mais de 55 milhões de pessoas pelo mundo tenham algum tipo de demência, que é considerada atualmente a sétima principal causa de morte e uma das maiores causas de incapacidade e dependência entre os idosos. A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência em todo o mundo e representa aproximadamente 60-70% de todos os casos diagnosticados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023). É previsto que, até 2050, a prevalência da demência da DA duplicará na Europa e triplicará em todo o mundo (SCHELTONS et al, 2021). Caracterizada por uma progressiva degeneração cerebral, a DA causa uma variedade de sintomas cognitivos, emocionais e comportamentais, que comprometem de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes afetados e seus familiares. O sintoma mais distintivo da DA é a perda de memória, especialmente a memória recente. Indivíduos afetados podem esquecer eventos recentes, nomes familiares ou informações importantes do cotidiano. A capacidade de planejar e executar tarefas diárias torna-se progressivamente comprometida. Atividades simples, como cozinhar ou se vestir, podem se tornar desafiadoras. Ainda, a DA pode interferir na capacidade de expressar pensamentos e compreender a linguagem (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021). Dada essa relevância, a busca por um tratamento eficaz para o tratamento da DA é uma prioridade para a comunidade científica e para a indústria farmacêutica.

A terapia com anticorpos representa a classe de medicamentos que mais cresce no mercado, devido em grande parte aos atributos naturalmente favoráveis, como especificidade, potência e estabilidade metabólica (GOULET; ATKINS, 2020). Dados de 2012 a 2017 indicaram que o mercado de anticorpos monoclonais duplicou, com tendência a continuar assim até 2022, quando espera-se que as vendas de anticorpos monoclonais atinjam entre 130-200 bilhões de dólares (GRILLO; MANTALARIS, 2019).

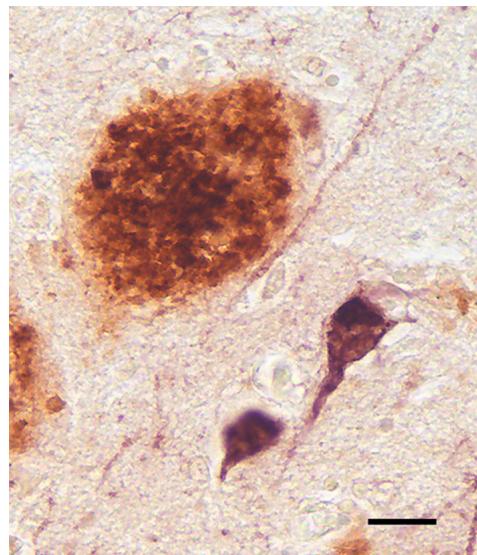
Recentemente, anticorpos monoclonais com alvo em beta-amiloide, para tratamento da DA, tiveram bons resultados em estudos clínicos de fase 3. Isso foi visto como um sopro de esperança no tratamento da DA, pois se passaram trinta anos sem candidatos com resultados realmente promissores (BOXER; SPERLING, 2023). Em 2021, o primeiro anticorpo monoclonal foi aprovado pela Food And Drug

Administration (FDA) para o tratamento da DA por meio de um processo de aprovação acelerado (ROYTMAN et al, 2022). Em julho de 2024, a FDA aprovou o terceiro anticorpo monoclonal para tratamento da DA, o donanemab (LILLY, 2024). Dessa forma, a análise do uso de anticorpos monoclonais para DA é uma questão de relevância para a saúde na esperança do desenvolvimento de um medicamento que seja capaz de mudar a perspectiva atual do tratamento da DA.

1.1 PATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER E TRATAMENTOS CONVENCIONAIS

Para o delineamento de um tratamento eficaz, é primeiro necessário elencar possíveis mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo declínio cognitivo na DA. As principais hipóteses consistem no papel neurotóxico das placas de proteína beta-amiloide e da hiperfosforilação da proteína tau. O cérebro dos pacientes com DA é histopatologicamente caracterizado por duas lesões marcantes: as placas contendo beta-amiloide, comumente chamadas de placas senis, e emaranhados neurofibrilares, que são composto por formas hiperfosforiladas da proteína tau associada aos microtúbulos (QUERFURTH; LAFERLA, 2010). O peptídeo neurotóxico beta-amiloide se forma após a clivagem sequencial de uma grande proteína precursora APP por duas enzimas, beta-secretase e gama-secretase e mais tarde se agrega em placas insolúveis. Já os emaranhados neurofibrilares compreendem principalmente a proteína tau, que é uma proteína associada a microtúbulos e tem o papel de ligá-los nas células para facilitar o sistema de transporte neuronal. No desenvolvimento da DA, Tau se desacopla dos microtúbulos e se agrega em emaranhados, inibindo assim o transporte e resultando na desmontagem dos microtúbulos (NISBET et al, 2015). Um ponto a destacar é que foi observado que beta-amiloide e tau, apesar de possuírem alvos diferentes, compõem um mesmo sistema que é capaz de amplificar os efeitos tóxicos, agindo de forma sinérgica para progressão da DA (ITTNER; GOTZ, 2011).

Figura 1 - Uma placa beta-amiloide (marrom) ao lado de emaranhados intracelulares de tau (roxo) no córtex de um paciente com DA.



Fonte: Walker, L.C, 2020.

Além disso, os maiores fatores de risco identificados para desenvolvimento da DA são idade avançada, histórico familiar da doença e presença do gene APOE com variante $\epsilon 4$, enquanto que variante $\epsilon 2$ está associada a um menor risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2016).

Os exames de Ressonância Magnética (RM) e Tomografia de Emissão de Pósitrons com tomografia computadorizada (TEP-TC) são os mais utilizados para identificação de patologia de Alzheimer associada às proteínas amiloide e a tau. Os exames são uma excelente forma de detecção da doença em fases iniciais, uma vez que os sintomas podem não ser muito aparentes, além de serem capazes de diferenciar o diagnóstico de DA de outros tipos de demências. A ressonância magnética é um exame de imagem que é utilizado para identificar lesões e padrões nas estruturas cerebrais, como perda de tecido cerebral. Já o exame TEP é feito com o uso de um radiofármaco para identificar placas de beta-amiloide e emaranhados intracelulares de tau no cérebro, sendo muito importante para confirmação do diagnóstico Doença de Alzheimer e delineamento do tratamento medicamentoso. É possível identificar regiões de depósito amiloide, e a quantidade de deposição pode ser medida em centiloides. Esses valores são utilizados para dimensionar o avanço da patologia de Alzheimer e auxiliar na escolha do melhor tratamento (SCHINDLER et al, 2021).

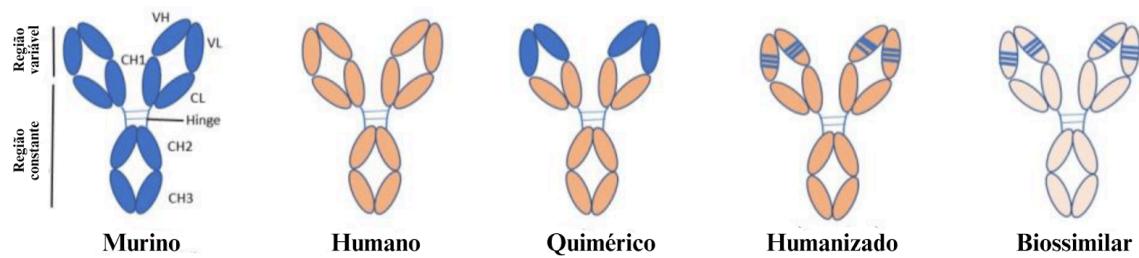
Para o diagnóstico clínico da Doença de Alzheimer, o teste mais comumente utilizado é o miniexame de estado mental (MEEM), que foi pensado com o objetivo de identificar distúrbio cognitivo em 10 minutos. O teste consiste em 20 itens que avaliam a percepção de tempo e espaço, memória de curto prazo, atenção, linguagem e raciocínio. A pontuação adquirida vai de 0 a 30, sendo que menores pontuações representam um pior déficit cognitivo. Para determinação de severidade, da doença é considerada leve para pontuações entre 21 e 25, de 11 a 20 moderada e grave entre 0 e 10. Um outro teste bastante comum é a escala de avaliação da Doença de Alzheimer é o ADAS-COg, que é um índice neuropsicológico da gravidade dos sintomas cognitivos da demência. Possui 11 tarefas que compreendem habilidades de recordação de palavras, práxis construtiva, orientação, nomeação de objetivos e dedos, comandos, construção de ideias, lembrança de instruções, fala, busca por palavras e compreensão. As pontuações do ADAS-COG variam de 0 a 70, com pontuações maiores representando maior déficit cognitivo (LEVINE et al, 2021).

A farmacoterapia convencional para tratamento da DA consiste principalmente em inibidores de acetilcolinesterase (AChE) como rivastigmina, donepezila e galantamina, e antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) como a memantina. Os inibidores de AChE facilitariam a transmissão colinérgica por permitir maiores níveis de acetilcolina, que estariam diminuídos na DA (SINGH et al, 2013). Por outro lado, o antagonista do receptor de NMDA age diminuindo os níveis de glutamato na comunicação neuronal, o que enfraqueceria o efeito excitotóxico dos neurônios, que pode levar a dano neuronal, preservando assim essa células. No entanto, esses medicamentos não tratam a causa subjacente da DA e muitas vezes não são eficazes para todos os pacientes com DA (ANAND et al, 2017). Dessa forma, esforços por um tratamento que possa impedir o desenvolvimento da DA continuam sendo feitos, sendo um dos principais deles o estudo do uso de anticorpos.

1.2 ANTICORPOS MONOCLONIAIS

Existem vários tipos de anticorpos, desde anticorpos completamente inalterados, derivados de ratos (murinos) ou humanos, alteradas como quiméricos, humanizados e fragmentados, produzidos por meio de engenharia de proteínas. Anticorpos monoclonais murinos, derivados de camundongos e ratos da família Muridae, são imunoglobulinas G (IgG) que deram início ao desenvolvimento moderno de anticorpos terapêuticos. Eles possuem estrutura semelhante aos anticorpos humanos, apresentando duas cadeias pesadas e duas leves, que formam uma molécula em forma da letra Y. No entanto, anticorpos murinos e humanos se diferenciam pela sequência e glicosilação dos domínios constantes, o que gera respostas imunológicas diferentes. Os anticorpos quiméricos contêm domínios constantes humanos e domínios variáveis murinos. Os anticorpos humanizados são em grande parte anticorpos humanos com regiões hipervariáveis murinas que sofreram mutações direcionadas enxertadas. Por fim, os biossimilares são anticorpos com alta similaridade, “cópias” de outros já existentes (SHARMA et al, 2023).

Figura 2 - Representação dos tipos de anticorpos.



Fonte: Sharma et al, 2023 (adaptado)

Os anticorpos podem ainda ser divididos em duas classes principais: monoclonais e policlonais. Os anticorpos policlonais são derivados de múltiplos clones de célula B, enquanto que os monoclonais são advindos de um mesmo clone. Anticorpos monoclonais oferecem vários avanços em relação aos policlonais. Primeiramente, os monoclonais possuem potencial para desenvolver anticorpos contra epítopos comuns, podem ser mais baratos que os policlonais, são mais fáceis

de produzir em massa, além de que os monoclonais necessitam que haja contato com o patógeno/alvo para sua produção. Assim, os anticorpos monoclonais são majoritariamente utilizados no desenvolvimento de medicamentos (BEIGEL et al, 2018)

A terapia com anticorpos representa a classe de medicamentos que mais cresce no mercado, devido em grande parte aos atributos naturalmente favoráveis, como especificidade, potência e estabilidade metabólica (GOULET; ATKINS, 2020). Dados de 2012 a 2017 indicaram que o mercado de anticorpos monoclonais duplicou, com tendência a continuar assim até 2022, quando espera-se que as vendas de anticorpos monoclonais atinjam entre 130-200 bilhões de dólares (GRILO; MANTALARIS, 2019).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Uma vez que este trabalho possui objetivos qualitativos, será feita uma revisão da literatura científica presente em publicações como artigos, livros e teses em bases de dados como MEDLINE/PubMed, Scientific Electronic Library onLine (SciELO), ScienceDirect, Google Scholar e Portal de Periódicos Capes.

Como critério de inclusão, a pesquisa irá buscar informações acerca do tratamento de DA com o uso de anticorpos monoclonais obtidas de fontes como levantamentos teóricos, estudos clínicos e pré-clínicos já realizados ou dados de patentes registradas. Serão selecionados materiais que foram publicados a partir do ano de 2010. Como descritores para a busca, serão utilizados os termos Doença de Alzheimer, anticorpos monoclonais, proteína tau, proteína beta-amiloide e seus derivados tanto em português como inglês. Outros tipos de demência e condições clínicas associadas às proteínas tau e beta-amiloide, além de estudos sobre o uso de outros tipos de medicamentos para DA que não são anticorpos monoclonais serão excluídos da pesquisa.

3. ANTICORPOS PARA TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

3.1 ANTICORPOS ANTI-TAU

Considerando que a proteína tau, juntamente com as placas de beta-amiloide, é um dos marcadores mais estabelecidos da fisiopatologia da DA. Nesse sentido, uma hipótese explorada foi o desenvolvimento de terapias anti-tau com objetivo de reverter modificações que poderiam direcionar para a agregação de tau, como a hiperfosforilação ou prevenção da agregação diretamente. Alguns anticorpos avançaram para fases clínicas, no entanto, até o momento, nenhum conseguiu resultados de eficácia expressivos para submissão de registro regulatório.

3.1.1 Semorinemab, Gosuranemab, Zagotenemab e Tilavonemab

O primeiro resultado de um candidato anticorpo anti-tau publicado foi o semorinemab, com alvo na porção N-Terminal da proteína tau. No estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido e com 457 pacientes randomizados. O estudo foi desenhado com pacientes com 50 a 80 anos, com demência leve e patologia amiloide significante no cérebro. Os pacientes puderam continuar tratamentos sintomáticos com medicamentos já aprovados, como inibidores de acetilcolinesterase e memantina. A randomização foi feita em proporção 2:3:2:3 em 1500 mg, 4500 mg ou 8100 mg de semorinemab ou placebo, com maior randomização para dose 4500 mg e comparador placebo. As primeiras três doses do anticorpo em estudo eram administradas a cada duas semanas, e posteriormente a cada quatro semanas. Na semana 73, foram realizados novos testes cognitivos para avaliação da eficácia do anticorpo. Amostras sanguíneas foram coletadas em variados pontos do estudo para avaliação da farmacocinética e presença de anticorpos contra o anticorpo estudado, além de exploração da farmacodinâmica e identificação de endpoints do estudo. Exames de neuroimagem, como ressonâncias magnéticas, também foram realizadas para acompanhamento. Os dados de segurança foram avaliados trimestralmente por um comitê não cego. Houve limitação étnico-racial, com 91.9% de pacientes brancos, doses e avaliações clínicas não realizadas devido à pandemia de COVID-9. Anticorpos anti-anticorpo em estudo não foram detectados. Eventos adversos foram bem tolerados, sendo que os mais comuns foram quedas, pneumonia, infecções em geral e desordens psiquiátricas;

quatro mortes ocorreram, mas sem relação com o anticorpo em estudo. No entanto, os dados de eficácia demonstraram diferença não estaticamente relevante entre os grupos placebo semorinemab. Após resultados negativos, a molécula foi descontinuada pelo patrocinador. Hipóteses levantadas para essa ineficácia forma de que talvez o epítopo N-terminal reconhecido por semorinemab não estaria presente na variação de tau que estaria relacionada à patologia da DA (TENG et al, 2022).

Outro estudo de fase 2, randomizado, controlado por placebo, do anticorpo monoclonal gosuranemab e que também tem como o alvo a região N-terminal de tau, foi realizado com 654 pacientes randomizados e com duração de 78 semanas. O estudo foi conduzido com quatro braços: gosuranemab 125mg, 600mg, 2000mg ou placebo. O ensaio também foi conduzido com mais de 90% de pacientes brancos e foi afetado pela pandemia de COVID-19. Todos os pacientes possuíam demência leve. Os resultados de segurança foram muito semelhantes entre grupos placebo e anticorpo em estudo, com eventos adversos mais comuns como reações relacionadas à infusão do medicamento, quedas e infecções; um evento fatal hematoma subdural relacionado a possível queda no grupo de maior dose foi relacionada ao anticorpo de estudo, outras mortes foram consideradas não relacionadas. Por outro lado, microhemorragias foram detectadas frequentemente em exames de imagem, mas menores no grupo do anticorpo de estudo do que no braço placebo. Um ponto a ressaltar é que foi identificado que o anticorpo foi associado com redução robusta nos níveis de N-terminal tau não ligante, confirmando a aderência do anticorpo com o alvo. Apesar desses dados, os resultados de eficácia mostraram efeitos positivos insignificantes na função cognitiva em todas as doses quando comparado ao placebo. Adicionalmente, o grupo de maior dose de gosuranemab teve resultados estaticamente piores de forma significativa. Apesar disso, também apresentou um perfil de segurança aceitável e bem tolerado e foi associado com uma redução robusta nos níveis de N-terminal tau não ligante. (SHULMAN et al, 2023).

Outros anticorpos com alvos na porção N-terminal, zagotenemab e tilavonemab, também tiveram resultados negativos com falta de evidência de benefício clínico quando comparados ao placebo. As razões para essas falhas não são claras, mas sabemos que o domínio N-terminal de tau proporciona espaçamento

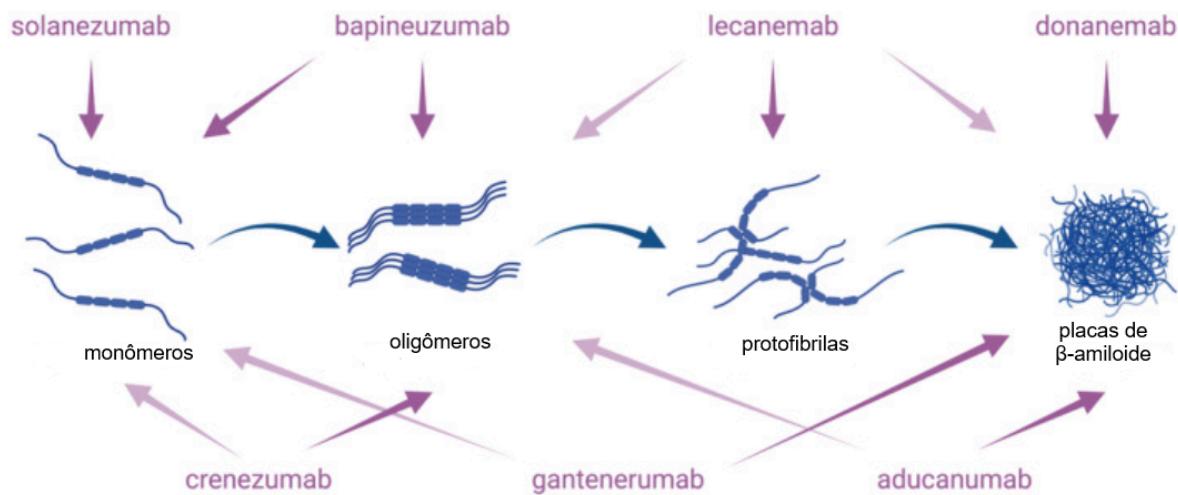
entre os microtúbulos e essa atividade pode ser vital para função fisiológica de tau. Assim, atacar este epítopo específico da tau com anticorpos seletivos pode não produzir benefícios clínicos (IMBIMBO et al, 2023). Sendo assim, foi elencado que, ou o alvo desses anticorpos em porções N-terminais não estava correto ou tau não é o alvo para tratamento da DA, e a remoção dessa proteína pode não estar relacionada com a cura para DA. Por outro lado, há ainda a possibilidade de anticorpos que têm como alvo regiões centrais intra e extracelular tau (YOUNES; SHARON,2023).

No entanto, ao longo da busca bibliográfica, notou-se que estudos com alvos não N-terminais em tau se limitam a modelos animais ou de identificação de biomarcadores da doença, não tendo um candidato para estudos mais avançados com essa estratégia. Por outro lado, desenvolvidos de forma paralela aos anticorpos anti-tau, anticorpos com alvos relacionados à proteína beta-amiloide alcançaram melhores resultados em estudos clínicos e assumiram a liderança na esperança de um tratamento eficaz para a DA.

3.2 ANTICORPOS ANTI-AMILOIDE

O uso de anticorpos do tipo anti-amiloide são a maior promessa e esperança para tratamento da Doença de Alzheimer. Quando comparados aos anticorpos anti-tau, mais representantes chegaram a fases avançadas de estudo e até mesmo recentes submissões de registro para agências regulatórias. A hipótese de tratamento via anti-beta-amiloide foi desenvolvida de forma paralela aos anticorpos anti-tau, mas foi mais frequentemente traduzida em benefícios clínicos. Vários alvos por volta do processo patológico da formação das placas de beta-amiloide foram explorados, conforme esquematizado na figura 3. Três anticorpos monoclonais, aducanumab, lecanemab e donanemab, conseguiram aprovação regulatória para comercialização nos Estados Unidos recentemente. A evolução do estudo desses anticorpos monoclonais como candidatos para tratamento de DA será explicada durante o trabalho.

Figura 3 - Anticorpos desenvolvidos com alvo em beta-amiloide.



Fonte: Perneczky et al, 2023 (adaptado)

Um evento comum em pacientes com deposição de amiloide no cérebro são as chamadas anomalias de imagem relacionadas à amiloide (ARIA). Essas ocorrências podem ser de dois tipos principais: edema ou efusão (ARIA-E) e hemossiderose ou microhemorragias (ARIA-H). Esses eventos são comumente relacionados ao tratamento com anticorpos anti-beta-amiloide. Os eventos podem ser sintomáticos, mas a maioria não apresenta sintomas e são identificados por exame de ressonância magnética. Geralmente, os casos de ARIA sintomáticos são mais graves e relacionados a maiores doses de anticorpo. Os sintomas mais comuns são dor de cabeça, confusão, vômito e distúrbios visuais ou de marcha. Por outro lado, é estabelecido que os eventos ARIA são mais comuns em carreadores do gene APOE com variante $\epsilon 4$ (HAMPEL et al, 2023).

O mecanismo de formação de ARIA-E provavelmente acontece a partir de iniciação de terapia anti-beta-amiloide: vasos com condições patológicas amiloide vascular pré-existentes são mais suscetíveis a eventos de extravasão vascular, podendo esse vazamento ser de produtos de fluido proteico no caso de ARIA-E, ou de sangue advindo de paredes de vasos danificados, caso de ARIA-H. O grau de aumento de permeabilidade vascular depende da severidade da angiopatia amiloide já existente e a eficiência da retirada de amiloide, além da resposta de inflamação local (AGARWAL et al, 2023). Sendo assim, eventos de ARIA são esperados ao

longo desenvolvimento de anticorpos anti-beta-amiloide e o seu rastreamento foi incluído no protocolo dos estudos de fase clínica.

3.2.1 Solanezumab

Solanezumab foi um dos primeiros anticorpos desenvolvidos com alvo na proteína beta-amiloide, especificamente nos monômeros de beta-amiloide, etapa inicial da formação das placas, sem atacar diretamente as placas. A expectativa era que solanezumab tivesse eficácia para DA por meio de um efeito central ou ao promover o efluxo de beta-amiloide das células do sistema nervoso central para a circulação periférica. Foram feitos dois estudos de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, com mais de dois mil pacientes randomizados. Todos os pacientes possuíam DA leve com grande maioria (mais de 80%) brancos, com resultado de MEEM entre 18 e 24. Os estudos tiveram apenas dois braços: solanezumab 400 mg ou placebo, em infusão a cada quatro semanas por 18 meses. Tratamento concomitante com inibidores de colinesterase e memantina foi permitido. Os níveis do anticorpo em estudo foram monitorados, assim como avaliações sanguíneas e exames de imagem de ressonância magnética para monitoramento de biomarcadores. Quanto aos dados de segurança, eventos cardíacos como arritmia foram muito mais comuns no grupo do anticorpo em estudo. Eventos já esperados de edema (ARIA-E) ou hemorragia cerebral (ARIA-H) foram maiores do que no grupo placebo. Assim como outros estudos, infecções e quedas foram frequentes. Mortes ocorridas não demonstraram padrão de relação com solanezumab. Enquanto que o grupo placebo não teve aumentos significativos nos níveis e de beta-amiloide no plasma, o braço que recebeu solanezumab teve aumentos progressivos, mostrando que a hipótese teórica foi correspondida. O volume do hipocampo diminuiu de forma similar em ambos braços (placebo ou solanezumab). No entanto, ambos estudos tiveram resultados negativos em relação à eficácia clínica. Apesar de o anticorpo ter sido capaz de atingir as expectativas de efeito biológico, isso não se traduziu em eficácia clínica, sem aumentar as pontuações em exames de cognição (DOODY et al, 2014).

3.2.2 Crenezumab e Bapineuzumab

Outro anticorpo monoclonal desenvolvido, que chegou a estudos de fase 3, foi o crenezumab. O crenezumab tinha como alvo os monômeros e oligômeros de beta-amiloide. Dois estudos de fase 3, randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, com mais de 1600 pacientes foram iniciados a partir de 2016 com apenas dois braços: crenezumab 60 mg/kg de forma intravenosa a cada quatro semanas ou placebo. Outros tratamentos concomitantes tradicionais para DA foram permitidos. Todos os pacientes possuíam Doença de Alzheimer em fase inicial, e mais de 80% eram brancos. Houve monitoramento sanguíneo e de imagem. Quanto aos resultados, o perfil de segurança foi considerado favorável: quedas, pneumonia, subdural hematoma, desmaios e anomalias de imagem relacionadas à amiloide (ARIA) sendo a hemorragia (ARIA-H) a principal. Ocorreram duas mortes consideradas relacionadas a crenezumab. Quanto aos biomarcadores da DA, não houve mudanças significativas nas ressonâncias magnéticas, exame de TEP amiloide, oligômeros beta-amiloide em fluido cerebrospinal, total tau, tau fosforilado e outros biomarcadores. Em ambos estudos, o crenezumab foi considerado ineficaz tanto para tratamento da DA como para diminuição dos biomarcadores da doença. Devido a isso, os estudos foram encerrados antecipadamente. Os motivos elencados para falha incluíram o alvo em espécie de beta-amiloide não neurotóxica, incapacidade de função redutora do anticorpo ou dose insuficiente (OSTROWITZKI et al, 2022).

Outro candidato, com mecanismo de ação semelhante ao crenezumab, foi o bapineuzumab. Em estudo fase 3 duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com pacientes com DA leve a moderada, com mais de 1300 pacientes. O perfil de pacientes foi semelhante ao de estudos anteriores, com mais de 90% de brancos e o *design* também foi semelhante, com vários braços de diferentes doses de bapineuzumab. O perfil de segurança foi considerado semelhante entre o grupo placebo e o do anticorpo em estudo, e os eventos adversos mais comuns relacionados ao bapineuzumab foram relacionados a anomalias de imagem de amiloide (ARIA), com efusão ou edema (ARIA-E) sendo os mais notáveis; quedas, dor de cabeça e infecções do trato urinário também foram identificados. Ocorreram 15 mortes no grupo bapineuzumab ao passo de 5 no grupo placebo, sendo a maioria relacionadas a neoplasma, sem um tumor específico identificado. Quanto à eficácia,

não foram identificadas diferenças significativas entre a anticorpo em estudo e placebo, mesmo nos braços com maiores doses de bapineuzumab, apesar da melhora dos biomarcadores ter sido observada. Hipóteses para o fracasso levantadas pelos autores foi que o início da deposição beta-amiloide ocorre muito antes do início dos sintomas, e que talvez seja tarde demais para a ação do anticorpo, assim como outras frequências de doses poderiam ser melhor exploradas (SALLOWAY et al, 2014).

3.2.3 Gantenerumab

Um anticorpo com estratégia dupla em monômeros de beta-amiloide e também diretamente nas placas da proteína foi o gantenerumab. A proposta foi de que o gantenerumab seria capaz de remover beta-amiloide através de fagocitose mediada por microglia, promovendo limpeza das placas amiloides e efeitos nos marcadores da Doença de Alzheimer. Dois estudos de fase 3 multicêntricos, randomizados, duplo-cego controlados por placebo, foram conduzidos. Os estudos foram desenhados com apenas dois braços: gantenerumab e placebo, com mais de 1900 pacientes randomizados. Todos os pacientes tinham DA em nível leve e pouca diversidade, com porcentagens altas de pacientes brancos. Tratamentos com medicamentos já aprovados para DA foram autorizados. Foram detectados aumento do volume ventricular e diminuição no volume total cerebral maiores no grupo com gantenerumab quando comparado ao placebo, apesar de que não houveram diferenças significativas no hipocampo. Foram identificados menores níveis de tau, tau fosforilado, e maiores níveis de beta-amiloide no grupo com gantenerumab. O perfil segurança se concentrou em eventos de ARIA, e foram muito mais comuns no grupo com anticorpo em estudo do que no controle. Nenhuma morte foi relacionada ao gantenerumab. No entanto, a amplitude da remoção de placas beta-amiloide foi menor do que as expectativas geradas por modelos preditivos. Os resultados de eficácia foram negativos, o uso do anticorpo não levou a um menor declínio da função cognitiva dos pacientes durante o período de 116 semanas (BATEMAN et al, 2023).

3.2.4 Aducanumab

Aducanumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga de forma seletiva às placas de beta-amiloide e oligômeros solúveis. Dois estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, de fase 3 foram conduzidos para avaliação da eficácia e segurança de aducanumab. O estudo teve 348 centros e 20 países. Combinados, os estudos tiveram mais de 3200 pacientes, com idade de 50 a 85 anos, com Doença de Alzheimer leve. No entanto, apenas 1812 (55,2%) dos pacientes completaram o estudo. Os participantes foram randomizados em 1:1:1 para os braços de aducanumab em baixa dose (3 ou 6 mg/kg), alta dose de aducanumab (10mg/kg) ou placebo via intravenosa uma vez a cada quatro semanas, por 76 semanas. Os pacientes eram igualmente distribuídos entre gêneros, grande parte (mais de 60%) era carreadora do gene APOE, mas pouco diverso, com mais de 70% de brancos não latinos. Os pacientes tinham patologia de amiloide confirmada por avaliação visual por meio de tomografia TEP, Alzheimer leve por pontuação do MEEM e outros testes. Pacientes com outras desordens relacionadas a demências ou hemorragias cerebrais foram excluídos. O uso concomitante de medicamentos tradicionais para DA foi permitido com restrição para não alteração de dose durante o ensaio, e tratamento para outras comorbidades também foi permitido, com exceção de medicamentos anti-plaquetários ou anticoagulantes. Os pacientes foram monitorados para ocorrência de ARIA, eventos adversos e biomarcadores associados com patologias de DA no sangue e em fluido cerebroespinhal (BUDD HAEBERLEIN et al, 2022).

Em modelo preditivo, Aducanumab apresentou meia-vida de aproximadamente 25 dias, considerado típico para anticorpos monoclonais, e com perfil de eliminação de primeira ordem sem comportamento não linear, com expoente de peso corporal como fator interferente. (MURALIDHARAN al, 2021). Espera-se que o anticorpo seja degradado a menores peptídeos e aminoácidos em vias catabólicas do mesmo modo que anticorpos endógenos, e não é esperado que passe por eliminação renal ou metabolismo de enzimas hepáticas. Em estudos de farmacocinética, doses maiores de aducanumab não alteraram significativamente a meia-vida, taxa de eliminação ou volume de distribuição da molécula, se caracterizando com um comportamento linear e dose-dependente. A partir da

décima sexta, a concentração do anticorpo se mantém estável (FERRERO et al, 2016).

Nos dois grandes estudos de fase 3 patrocinados, o principal evento adverso grave reportado foi ARIA, e 41,3% dos pacientes no grupo de maior dose apresentaram essa condição, enquanto que o grupo placebo apresentou apenas 2.7%. ARIA-E ocorreu em 35.2% dos pacientes e 26% deles apresentaram sintomas associados como dor de cabeça, confusão, tontura e náusea. Micro-hemorragias relacionadas a ARIA (ARIA-H) ocorreram em 19.1% dos pacientes. Também percebeu-se que ARIA foi mais comum nos pacientes carreadores do gene APOE ε4. Todos os eventos de ARIA no grupo de maior dose foram resolvidos sem edema cerebral residual durante o estudo. Além disso, a maioria deles ocorreu no início do tratamento, durante o escalonamento de doses do aducanumab. Um ponto a considerar que pode ter atrapalhado a coleta de dados de segurança foi que grande parte, por volta de 30% dos pacientes, não completaram todo o esquema de doses devido ao término antecipado dos estudos (SALLOWAY,2022). Outros eventos adversos identificados foram dor de cabeça, quedas e diarreia (BUDD HAEBERLEIN et al, 2022).

Em acesso em agosto de 2024, a bula presente do aducanumab (Aduhelm), fornecida pelo site da FDA, a dosagem recomendada é a maior estudada (10mg/kg) com recomendação de escalonamento. Há recomendação para monitoramento e identificação de eventos de ARIA com orientações para descontinuação da molécula para casos que não haja acompanhamento de radiografias e controle dos eventos em aumento de tamanho ou número de ocorrências. A bula ainda ressalta que há dados limitados sobre imunogenicidade do anticorpo apesar de isso já ter sido observado em estudos, e que a carcinogenicidade e mutagenicidade é desconhecida, assim como o uso em populações especiais, mas não foi listada nenhuma contraindicação (USA, FDA 2024a)

Em um artigo de revisão da avaliação de eficácia do aducanumab, a conclusão foi de que o uso de aducanumab levou a uma melhora cognitiva estaticamente relevante, mas clinicamente irrelevante. A redução do declínio cognitivo foi de 22% no braço de estudo com maior dose, enquanto que o estudo gêmeo teve 2% de aumento do declínio cognitivo nesse mesmo grupo. Apesar

disso, os estudos confirmaram redução em biomarcadores. A conclusão foi de que aducanumab reduz as placas de beta-amiloide e os níveis plasmáticos de tau de forma significativa, mas não é possível afirmar que isso se traduz em relevância clínica. Apesar de significante, essas reduções são modestas e não muito significativas. Sendo assim, é possível imaginar que o aducanumab não tenha efeito clínico em pacientes com outros níveis de DA (RAHMAN et al, 2023).

Em revisão sistemática que incluiu quatro estudos clínicos, que teve como objetivo de delinear a qualidade da evidência acerca da eficácia de aducanumab, a conclusão foi que, ou aducanumab não tinha nenhum efeito na pontuação em testes de demência ou resultou em uma piora mais lenta que foi considerada de importância clínica incerta. Nos maiores estudos de fase 3, de 20 a 40% dos pacientes selecionados não tinham desordens de amiloide antes do início do estudo, ao passo que o perfil ideal seria de pacientes com comprovada alta quantidade de beta-amiloide e a proposta de redução dessa proteína poderia ser melhor visualização da hipótese, o que traz maior incerteza para os resultados (DAY et al, 2022).

Em 2019, a farmacêutica Biogen, detentora do aducanumab, anunciou o término antecipado dos dois estudos devido a uma análise interna que demonstrou que os estudos dificilmente atingiriam seus pontos. No entanto, em nova análise externa, foi elencado que um dos estudos ainda não havia atingido os requisitos para descarte por falta de resultados positivos. Em seguida, a empresa reavaliou os dados e decidiu estender por mais três meses a coleta de dados de forma cega. Uma nova análise ampla dos dados mostrou que o braço de maior dose em um dos estudos atingiu o desfecho primário, ao passo que o outro estudo falhou. Ainda em 2019, a empresa anunciou que o aducanumab demonstrou benefícios clínicos estaticamente significativos no estudo que atingiu os desfechos do estudo. Com esses resultados, a Biogen submeteu pedido de registro regulatório do aducanumab para a FDA em 2020. Nenhum dos membros do comitê técnico da FDA votou pela aprovação, sendo 10 contrários e uma abstenção. Apesar desse parecer, o FDA concedeu aprovação acelerada ao aducanumab em Junho de 2021, com nome comercial de Aduhelm e foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para tratamento da DA, com exigência de estudos de fase 4 para avaliação de longo prazo (VAZ et al, 2022). Por outro lado, outras agências pelo mundo tiveram parecer

diferente: a agência regulatória canadense concluiu que os dados de eficácia e segurança não deram suporte para o benefício clínico apresentado, e o pedido de submissão foi retirado pela empresa em 2022; na Agência Europeia de Medicamentos, a EMA, o aducanumab também teve seu pedido de registro retirado pela empresa no mesmo ano, antes da divulgação de um parecer da agência (LEXCHIN et al, 2023). Em fevereiro de 2022, a Biogen divulgou que a ANVISA teve a decisão negativa para o registro do Aducanumab (Aduhelm) no Brasil (BIOGEN, 2024a).

Após a introdução da molécula no mercado, uma questão a ser levantada é o acesso ao medicamento. Em lançamento, o preço foi estimado pelo fabricante Biogen em 56 mil dólares por ano para tratamento como aducanumab. Em estudo de custo-efetividade, foi avaliado que o medicamento deveria custar até por volta de 8 mil dólares anuais, considerando a complexidade da molécula e os possíveis benefícios clínicos. Assim, a avaliação foi de que o tratamento não é custo-efetivo, uma vez que os benefícios clínicos são modestos comparados ao um custo de mais de 50 mil dólares por ano (WHITTINGTON et al 2022).

Um outro ponto levantado foi de que a FDA não incluiu contra-indicações na bula, e pacientes com histórico de desordens de sangramento ou hemorragia cerebral seriam uma população a ser considerada contraindicada. Ainda, em estudo com mais de 2 milhões de beneficiários de um plano de saúde estadunidense, 80 a 90% dos pacientes com DA tinham ao menos um critério de exclusão dos estudos, sendo assim, o estudo pode ter baixa fidelidade ao cenário real de tratamento dos pacientes, o que compromete a confiança dos resultados (VAZ et al, 2022).

A aprovação do aducanumab pela FDA foi duramente criticada por parte da comunidade científica, que levantou a hipótese como falta de integralidade na direção da agência americana e na farmacêutica Biogen. Em 31 de janeiro de 2024, a fabricante Biogen anunciou que iria descontinuar o desenvolvimento e comercialização do aducanumab (Aduhelm), mas que a decisão não estava relacionada com preocupações de segurança ou eficácia, mas uma decisão da companhia de reposicionar recursos para o desenvolvimento do lecanemab, que é desenvolvido em conjunto com a farmacêutica Eisai (PADDA; PARMAR, 2024).

3.2.5 Lecanemab

Lecanemab foi o primeiro anticorpo monoclonal desenhado com mecanismo a fim de atacar oligômeros, protofibrilas e as placas de beta-amiloide. O anticorpo humanizado IgG1 monoclonal se liga com alta afinidade a protofibrilas beta-amiloide solúveis e foi testado clinicamente em seres humanos. O estudo de fase 3 foi multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo com duração de 18 meses, em pacientes com Alzheimer em fase inicial com prejuízos cognitivos leves e com evidência de amiloide. O estudo foi desenhado com apenas dois braços: lecanemab 10mg/kg a cada duas semanas e placebo. Um total de 1795 pacientes foram randomizados e o estudo durou 18 meses. O perfil dos pacientes foi majoritariamente branca, apesar de certo equilíbrio entre gêneros. Os pacientes tinham Alzheimer leve, de 50 a 90 anos. Tratamento concomitante com medicamentos comercializados para DA foi autorizado. Durante o estudo, os pacientes foram submetidos a vários exames sanguíneos, exames TEP, fluido cerebroespinal e para mapeamento de biomarcadores para beta-amiloide e proteína tau. Ocorrências de anomalias relacionadas a beta-amiloide (ARIA) foram monitoradas por meio de ressonâncias magnéticas (VAN DYCK et al , 2022).

Em estudo farmacocinético, lecanemab se apresentou consistente com perfil cinético de primeira ordem, com meia-vida aproximadamente de 127 horas, ou 5.3 dias. Ao explorar concentração do anticorpo em estudo no fluido cerebroespinal comparado com concentração sérica, mostrou-se que não houve acumulação. Lecanemab é eliminado via clivagem proteolítica e não está relacionado com metabolismo hepático ou eliminação renal. Na farmacodinâmica, lecanemab se mostrou baixa dose-dependência para o aumento de beta-amiloide plasmático entre as horas iniciais da primeira e última doses. Por outro lado, não foi observado efeito significativo de lecanemab em beta-amiloide no fluido cerebroespinal, proteína tau ou tau fosforilada, quando comparada ao placebo (CHOWDHURY; CHOWDHURY, 2023).

Ao final dos 18 meses, houve maior remoção de beta-amiloide no grupo com lecanemab do que no grupo controle de placebo, sendo que 32.4% dos pacientes que receberam lecanemab passaram a ser amiloide negativos, enquanto que somente 7.8% atingiram a negatividade de beta-amiloide no grupo placebo. Além

disso, o declínio cognitivo comparado com placebo teve uma diferença média de menor velocidade de declínio cognitivo entre 27 a 37%, a depender do método escala utilizado para avaliação da cognição (WRIGHT et al, 2023). Em estudo de eficácia, ao final dos 18 meses, lecanemab apresentou redução média de 70 centiloides de amiloide em comparação ao placebo, desacelerou a perda de cognição em 25% no ADAS-Cog14 e reduziu a perda de função pela DA em 37%, o que foi considerado clinicamente significante (VAN DYCK et al, 2022).

Em revisão de meta-análise com estudos clínicos de lecanemab, considerou-se que os resultados de eficácia mostraram redução estaticamente significativa nas placas de beta-amiloide, cognição, função e comportamento dos pacientes. Foi observado um sinal forte de consistência de eficácia em direção à redução de beta-amiloide e do declínio cognitivo (QIAO, 2023). Em revisão de meta-análise, com um total de 2249 pacientes em estudo com lecanemab, observou-se que a incidência de ARIA, tanto edema (ARIA-E) como hemorragia (ARIA-H), foi significativamente maior no grupo que recebeu lecanemab, sem heterogeneidade significante. Dessa forma, lecanemab foi considerado como um alto fator de risco para ARIA, e pesquisadores descontinuaram o uso de doses altas. Outros eventos adversos gastrointestinais e do sistema nervoso, como náusea, vômito, diarreia, anorexia, tontura, depressão e dor de cabeça. Mortes foram similares entre os braços de estudo (QIAO et al, 2023).

Em janeiro de 2023, a FDA forneceu aprovação acelerada para lecanemab em adultos com DA, com o nome comercial Leqembi. O detentor do registro também anunciou o desenvolvimento de uma versão subcutânea de lecanemab visando a facilitar a administração do medicamento (BIOGEN, 2024b).

O custo anual para a injeção de infusão de lecanemab duas vezes ao mês é de aproximadamente 26 mil dólares, sem considerar outros custos, como por exemplo com exames de neuroimagem, o que foi considerado um tratamento com baixa relação custo-efetividade. Apesar disso, alguns planos de saúde já passaram a cobrir o tratamento para DA com o lecanemab nos Estados Unidos (YOON et al, 2024).

Na bula comercial do medicamento, acessada pelo site da FDA em agosto de 2024, há várias recomendações de suspensão de doses para situações de ARIA-E e ARIA-H, em que severidades a partir de moderada já é recomendada a suspensão do medicamento, a recomendação é continuar a dosagem apenas em casos leves. Além do fator de risco para a ARIA, a hemorragia cerebral maior que 1cm e reações relacionadas à infusão também são listadas na bula como evento adverso grave do lecanemab. Há recomendações para diminuir a velocidade da infusão ou descontinuação do medicamento, dependendo do aparecimento dos sintomas de reação relacionada à infusão, como febre, sintomas de gripe, náusea, vômito, hipotensão, hipertensão e dessaturação de oxigênio. Entre os eventos que ocorreram em pelo menos 5% dos pacientes tratados com lecanemab e eram pelo menos 2% mais frequentes que placebo, reações relacionadas à infusão foram 20%, seguidas de dor de cabeça (14%), ARIA-E (10%), tosse (9%) e diarréia (8%). Contraindicações são indicadas apenas para casos de hipersensitividade grave ao lecanemab ou excipientes. A bula aprovada também ressalta que dados de segurança ainda não foram determinados para populações específicas e estudos de cardiogenotoxicidade e genotoxicidade não foram conduzidos, portanto essas informações são desconhecidas (USA, FDA 2024c)

Em julho de 2024, a agência regulatória europeia EMA rejeitou o pedido de submissão do lecanemab, alegando que os benefícios clínicos são pequenos quando contrabalanceados com o risco de eventos adversos graves, sendo a ocorrência de ARIA uma preocupação destacada pela agência (MAHASE, E, 2024). Por outro lado, a farmacêutica Biogen vem anunciando recentes aprovações em outros países, como China, Grã Bretanha e Israel, e se encontra em processo de revisão por agências de outros países como Canadá (BIOARCTIC, 2024). No Brasil, o Lecanemab ainda se encontra em processo de análise de registro pela ANVISA no momento de escrita deste trabalho (ANVISA, 2024).

3.2.6 Donanemab

Donanemab é uma imunoglobulina G1 anticorpo monoclonal direcionado para formas insolúveis e modificadas de beta-amiloide presente em placas no cérebro, se ligando na parte N-terminal truncada, e auxilia para remoção da placa via fagocitose mediada por microglia (ALBERT et al, 2011).

O donanemab tem como alvo apenas as placas insolúveis de beta-amiloide, sem atacar outras formas da proteína. Foi conduzido um estudo de fase 3 randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo para avaliação da segurança e da eficácia de donanemab para tratamento da Doença de Alzheimer, em um período de 18 meses. O estudo contou com 1736 pacientes, todos com DA leve e idade média de 73 anos, e que apresentavam patologia nas proteínas tau e em amiloide em grau leve, médio ou alto confirmado por exame TEP. O estudo foi randomizado por 1:1, com braços apenas de donanemab ou placebo, de forma intravenosa a cada quatro semanas por 72 semanas. O grupo com donanemab receberia 700mg nas primeiras três doses e em seguida 14000 mg, sendo todas doses a cada quatro semanas. Caso os critérios de eliminação de patologia amiloide fossem atingidos, o paciente no grupo de donanemab seria transacionado para o grupo placebo de forma cega. A população do estudo apresentou certo balanço de gênero (55,3% de mulheres e 44,7% de homens), e perfil de patologias relacionadas a tau e a amiloide, no entanto mais de 80% eram brancos. Aproximadamente 70% dos pacientes eram carreadores do gene APOE e foram randomizados de forma semelhante entre os braços. Os pacientes foram acompanhados para identificação de biomarcadores da doença, assim como eventos adversos esperados como ARIA (SIMS et al, 2023).

Em estudo de farmacocinética e farmacodinâmica, a meia-vida de eliminação de donanemab estimada em aproximadamente 12 dias, com perfil dose-dependente, e eliminação de primeira ordem. Fatores interferentes identificados foram peso corporal e produção de anticorpos, mas não impactaram na resposta farmacodinâmica. A produção de anticorpos anti-donanemab foi identificada de forma significativa logo nos primeiros meses de tratamento. Foi estimado um tempo para remoção das placas de beta-amiloide de 52 semanas de tratamento, mas que era dependente da quantidade de deposição de placas de beta-amiloide ao início do tratamento. Foi identificada acumulação mínima da molécula com cada dose, e as doses séricas de donanemab foram mantidas acima do limiar (GUEORGUIEVA et al, 2023).

No estudo de fase 3 do donanemab, publicado em agosto de 2023, foram reportadas quatro mortes consideradas relacionadas ao tratamento de estudo, sendo três no grupo de donanemab e uma no grupo placebo. O braço com

donanemab teve mais descontinuações do anticorpo em estudo devido a um evento adverso, sendo 13,1% versus 4,3% no placebo. Eventos de ARIA foram significativamente mais frequentes no grupo de donanemab, sendo 24% de ocorrências de ARIA-E e 19,7% no braço de donanemab versus 1,9% e 7,4% no braço de placebo, respectivamente. Três mortes seguidas de eventos severos de ARIA ocorreram. Outros eventos adversos listados foram quedas, dor de cabeça, tontura e dor. Pacientes carreadores APOE eram significativamente mais predispostos a desenvolverem evento de ARIA-E em 24 semanas, independentemente se foi administrado placebo ou donanemab. O estudo avançou para período de extensão com o objetivo de maior levantamento de dados acerca do uso de donanemab (SIMS et al, 2023).

Em avaliação de eficácia no estudo de fase 3, o donanemab foi considerado significativamente superior a placebo em testes de cognição. Adicionalmente, o uso de donanemab levou a uma redução do risco de progressão da doença em 38,6%, quando comparado ao placebo. Ainda, 47% dos pacientes recebendo donanemab não tiveram mudanças em um dos testes para avaliação de demência durante um ano, comparado a 29% dos participantes que receberam placebo. Donanemab foi capaz de reduzir as placas de beta-amiloide em uma média de 61% em seis meses, 80% em doze meses e 84% em dezoito meses (fim do estudo), em relação ao início do estudo. Ao atingir a negatividade de presença de beta-amiloide em exame TEP, os pacientes eram reposicionados no grupo placebo. Na semana 76 do estudo, 76% dos pacientes atingiram o estado de eliminação de placas de beta-amiloide (SIMS et al, 2023).

Em julho de 2024, a FDA anunciou a aprovação acelerada do donanemab para tratamento de Doença de Alzheimer em estágio leve. O nome comercial Kinsula foi atribuído ao medicamento. Devido ao anúncio ser recente, as informações foram consideravelmente limitadas. Na página do fabricante Lilly, acessada em 30 de agosto de 2024, é fornecida a estimativa de preço de tratamento a aproximadamente 700 dólares por frasco, estimando-se custo anual de 32 mil dólares. Por outro lado, um ponto importante a observar é que há recomendação para interrupção de donanemab caso a presença negativa de patologia beta-amiloide seja detectada em exame, o que pode afetar a duração e consequentemente o custo com o biofármaco (LILLY, 2024). Estudos de avaliação

de custo/efetividade para o donanemab com data de publicação após a divulgação dos dados do estudo de fase 3 não foram encontrados.

Na bula do donanemab (Kinsula), acessada no site da FDA em agosto de 2024, há recomendações para interrupção do medicamento em caso de detecção de níveis mínimos ou da ausência de beta-amiloide e monitoramento de eventos de ARIA, com suspensão em níveis moderados e severos, com continuação apenas em níveis leves. Há contraindicação para pacientes com reações de hipersensitividade conhecidas ao donanemab ou aos excipientes. Os eventos adversos descritos são ARIA, incluindo ARIA-E e ARIA-H, dor de cabeça e reações relacionadas à infusão. Apesar de estabelecer que donanemab leva ao desenvolvimento de anticorpos endógenos contrários ao medicamento, não há evidências de que isso possa impactar em decisões clínicas no uso do medicamento. A bula aprovada também ressalta que dados de segurança ainda não foram determinados para populações específicas e estudos de cardiogenotoxicidade e genotoxicidade não foram conduzidos, portanto as informações são desconhecidas (USA, FDA 2024b)

No momento de escrita desse trabalho, não foram encontradas notícias sobre a aprovação regulatória em outros países, após a primeira concedida pela FDA em julho de 2024. Apesar disso, ele se encontra em processo de avaliação na Europa (EMA), Canadá, China, Japão e Austrália (KALPAKLIEVA, K, 2024). No Brasil, a farmacêutica Lilly submeteu o donanemab para avaliação da ANVISA em outubro de 2023, e ainda se encontra sob revisão (FEBRAZ, 2024).

4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Após essa revisão, é possível perceber como ocorreu a evolução da inovação de tratamentos para a Doença de Alzheimer. Sem dúvidas, os anticorpos são uma grande aposta da indústria farmacêutica para tratamento dessa condição. Os principais mecanismos patológicos da DA que foram explorados para desenvolvimento de anticorpos foram os relacionados às proteínas tau e beta-amiloide.

Até o momento, em resultados publicados por TENG et al, SHULMAN et al e IMBIMBO et al, anticorpos anti-tau não tiveram resultados de eficácia positivos. No entanto, isso não significa que essa estratégia deve ser descartada, uma vez que estudos de ITTNER e GOTZ demonstraram que tau e amiloide parecerem ter efeito sinérgico, portanto a associação de moléculas com mecanismos associados é uma hipótese a ser explorada para desenvolvimento de medicamentos com maior eficácia.

O aducanumab, em trabalho publicado por VAZ et al, foi avaliado como uma proposta controversa, pois os resultados dos estudos gêmeos foram muito diferentes, e os resultados de eficácia mais positivos não tiveram grande relevância estatística, o que levanta hipóteses de que talvez haja algum engano nos dados ou erro na condução dos estudos. No trabalho de PADDA;PARMARI, foi explicada a decisão de descontinuação da molécula por parte da farmacêutica Biogen e a rejeição do pedido de registro regulatório por outras agências, exceto a FDA. Sendo assim, considera-se que o aducanumab foi retirado de foco como candidato promissor ao tratamento da DA.

A respeito dos anticorpos desenvolvidos para antagonizar beta-amiloide, de acordo com os resultados publicados por DOODY et al, OSTROWITZKI et al e SALLOWAY et al, os anticorpos que tinham como alvo as formas fibrilares solúveis de beta-amiloide não tiveram eficácia clínica, o que leva a entender que essa não é a via para tratamento da Doença de Alzheimer. Por outro lado, anticorpos que possuem alvo na proteína beta-amiloide em forma de placas insolúveis, aducanumab, lecanemab e donanemab, em publicações de BUDD HAEBERLEIN et al, VAN DYCK et al e SIMS et al, conseguiram atingir eficácia estaticamente relevante, o que pode ser considerado um avanço na evolução terapêutica do uso de anticorpos monoclonais para tratamento da DA. Gantenerumab, em trabalho publicado por BATEMAN et al, possuía mecanismo de ação duplo em placas insolúveis e formas fibrilares solúveis, no entanto não teve eficácia clínica relevante, o que levanta questões para as causas de um resultado diferente dos estudos de BUDD HAEBERLEIN et al, VAN DYCK et al e SIMS et al.

Em revisão sistemática de comparação entre dados do donanemab e do lecanemab, os dois medicamentos foram considerados muito similares em sua

efetividade na redução do declínio cognitivo causado pela DA e no seu perfil de tolerabilidade e segurança. No entanto, um ponto a ressaltar é que o donanemab é ainda de aprovação muito recente e portanto possui dados limitados (TERAO;KODAMA, 2024). Em comparação das bulas acessadas no endereço virtual da FDA (USA, FDA 2024a e 2024b) a recomendação para monitoramento e interrupção do tratamento com donanemab diante da detecção da remoção de patologia amiloide é algo não presente na bula do lecanemab (USA, FDA 2024b).

Em relação a viabilidade financeira do tratamento com anticorpos monoclonais, o custo estimado divulgado pela farmacêutica detentora do donanemab foi de 32 mil dólares anuais apenas com o medicamento (LILLY, 2024), enquanto que o lecanemab teve custo estimado em aproximadamente 26 mil dólares anuais em estudo de YOON et al. Algo a destacar é que há possibilidade de o tratamento ser mais breve com o donanemab, uma vez que ele possui em bula a recomendação para descontinuação do medicamento caso a remoção de patologia amiloide seja atingida, o que foi alcançado por 76% dos pacientes em por volta de 18 meses de estudo, em resultado publicado por SIMS et al. Dessa forma, ambos tratamentos são considerados de alto custo e difícil acesso, uma vez que o paciente ainda terá outros custos como o local para serviço de ampliação da infusão do medicamento e o monitoramento com exames de imagem.

Adicionalmente, o lecanemab teve o pedido de registro rejeitado pela EMA com parecer de que os possíveis benefícios clínicos não sobressaíram aos riscos apresentados, enquanto que o donanemab ainda não teve parecer divulgado pela agência no momento de escrita deste trabalho (MAHASE, E, 2024). Com isso, é possível perceber que não há um parecer unânime para o uso do lecanemab, o que levanta questões a respeito da relação custo-efetividade do tratamento. No mesmo estudo de YOON et al, o tratamento para DA com uso do lecanemab foi considerado com baixa relação custo-efetividade, pois o custo do medicamento é muito alto quando comparado a seus possíveis benefícios clínicos. Para o donanemab, como é uma molécula de recente aprovação pela FDA, não foram encontrados estudos sobre a conclusão de sua relação custo-efetividade. De forma geral, o tratamento da Doença de Alzheimer com o uso de anticorpos monoclonais é considerado pouco custo-efetivo.

Outro ponto a ressaltar é que todos os anticorpos que chegaram a fase 3 e foram apresentados neste trabalho, em publicações de DOODY et al, OSTROWITZKI et al, SALLOWAY et al, BATEMAN et al, BUDD HAEBERLEIN et al, VAN DYCK et al e SIMS et al, foram estudados apenas para formas leves a moderadas da Doença de Alzheimer, necessitando assim de um diagnóstico precoce, o que não é realidade para casos de pacientes que são diagnosticados já em fases avançadas da doença. Além disso, estudos a longo prazo não foram ainda concluídos e a aprovação regulatória ainda é muito recente, trazendo incertezas para o uso. Ainda, nessas publicações mencionadas acima, não foi possível identificar mudança do curso clínico ou cura, mas apenas redução da velocidade de evolução da doença.

De forma geral, o perfil de segurança em estudos de fase 3 de DOODY et al, OSTROWITZKI et al, SALLOWAY et al, BATEMAN et al, BUDD HAEBERLEIN et al, VAN DYCK et al e SIMS et al, foi dentro do esperado, com todos apresentando eventos de ARIA. Apesar de que, no estudo de SALLOWAY et al, o bapineuzumab teve consideravelmente mais mortes relacionadas ao anticorpo do que ao placebo, isso não se repetiu nos estudos de outros anticorpos, o que leva a crer que esse aspecto aparenta ser particular a esse ao bapineuzumab e não uma preocupação para toda a classe de anticorpos para tratamento da Doença de Alzheimer.

Ainda, em todos os estudos de fase 3 apresentados neste trabalho, em publicações de DOODY et al, OSTROWITZKI et al, SALLOWAY et al, BATEMAN et al, BUDD HAEBERLEIN et al, VAN DYCK et al e SIMS et al, seja para anticorpos anti-tau ou anti-beta-amiloide, houve pouca diversidade étnico-racial entre os pacientes. Muito mais que a metade, em proporções por volta de 80%, os pacientes eram brancos ou caucasianos, ao passo que, de acordo com a ALZHEIMER'S ASSOCIATION, a Doença de Alzheimer não está associada com etnias raciais brancas. Dessa forma, os estudos pecaram em não abranger importantes populações pardas, negras e indígenas. De mesmo modo, há incerteza a respeito se a terapia continuaria eficaz nessas outras populações, já que foram poucas incluídas nos estudos.

Como os anticorpos monoclonais aprovados para DA ainda possuem pouco tempo de comercialização no mercado, espera-se que, ao longo de sua

comercialização em massa, haja melhor entendimento da eficácia e da segurança desses compostos. Mais estudos investigativos e observacionais são necessários a respeito do tratamento da DA com o uso de anticorpos monoclonais, a fim de assegurar a robustez dos resultados e a confiabilidade dos pacientes, familiares e profissionais de saúde.

5. CONCLUSÃO

Esse trabalho de revisão possui como objetivo entender como é a perspectiva do uso de anticorpos monoclonais para tratamento da Doença de Alzheimer. Após extensa pesquisa sobre os principais candidatos a biofármaco sendo estudados, pontos comuns foram encontrados para que a questão fosse respondida.

Os anticorpos monoclonais são um tipo de estratégia terapêutica amplamente explorada para tratamento da Doença de Alzheimer e apresentaram certa evolução. Os que possuem alvo em tau - semorinemab, gosuranemab, zagotenemab e tilavonemab - foram os primeiros a serem desenvolvidos, seguidos pelos que tinham alvo em formas fibrilares solúveis beta-amiloide - solanemab, bapinezumab, crenezumab - e gantenerumab, que possuía mecanismo de ação em ambas formas fibrilares e de placas, todos esses apresentaram resultados de eficácia clínica negativa, ou seja, com resultados semelhantes ao placebo. Os anticorpos com alvo em placas de amiloide - aducanumab, lecanemab e donanemab, tiveram eficácia maior e portanto são melhores candidatos do que os demais. Isso pode ser devido à escolha incorreta do alvo ou a erros durante a condução e delineamento dos estudos: gantenerumab foi desenhado com mecanismo duplo de ação, mas não teve bons resultados de eficácia, resultado não esperado que pode ter relação com fatores como delineamento na condução dos estudos, ou caracterização da molécula. Desse modo, observa-se que houve evolução no desenvolvimento de anticorpos anti-tau para anticorpos anti-amiloide com alvo nas placas insolúveis de beta-amiloide, o que levou ao desenvolvimento de anticorpos clinicamente e estaticamente eficazes para o tratamento proposto.

Em todos os estudos apresentados, a utilização de medicamentos sintéticos já aprovados, como memantina e inibidores de colinesterase, foi autorizada e

amplamente aplicada em todos os braços, o que reforça a ideia de que os anticorpos monoclonais que tiveram resultados positivos, especialmente lecanemab e donanemab, possuem eficácia superior aos tratamentos convencionais.

Para o futuro do desenvolvimento de anticorpos para DA, ainda há hipóteses a serem exploradas, como a associação de moléculas anti-tau e anti-amiloide ou ainda outros alvos, diferente dessas duas proteínas, a ser explorado. Com os resultados do lecanemab e donanemab, caso beta-amiloide fosse unicamente responsável pela patologia da DA, os medicamentos provavelmente teriam apresentado eficácia muito maior, o que leva a crer que há a possibilidade da existência de alvos ainda não identificados ou experimentados com o uso de anticorpos.

Portanto, por meio dessa revisão, é possível concluir que os anticorpos monoclonais possuem boa perspectiva para uso no tratamento da Doença de Alzheimer e representam uma esperança para a comunidade científica, gestão da saúde pública, aos pacientes e seus familiares, que esperam uma terapia eficaz para essa condição muito prevalente em todo o mundo.

6. REFERÊNCIAS

AGARWAL, A. et al. Amyloid-related imaging abnormalities in Alzheimer disease treated with anti–amyloid- β therapy. **Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc**, v. 43, n. 9, 2023.

ALBERT, M. S. et al. 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**, v. 7, n. 3, p. 270–279, 2011.

ANVISA. **Painel de Medicamentos Pendentes de Conclusão De Análise de Registro** Pela ANVISA. Disponível em: <<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiMjg2Y2ZINjMtNDVkJZS00YTYwLTkzNTMtY>

TYwYTQwODRiZjk5IwidCl6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>. Acesso em: 28 set. 2024.

Alzheimer's Association (2021). **Alzheimer's disease facts and figures**. Disponível em: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures>. Acesso em 27 de fev. de 2024.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association**, v. 12, n. 4, p. 459–509, 2016.

ANAND, A. et al. The present and future of pharmacotherapy of Alzheimer's disease: A comprehensive review. **European journal of pharmacology**, v. 815, p. 364–375, 2017.

BATEMAN, R. J. et al. Two phase 3 trials of gantenerumab in early Alzheimer's disease. **The New England journal of medicine**, v. 389, n. 20, p. 1862–1876, 2023.

BEIGEL, J. H. Polyclonal and monoclonal antibodies for the treatment of influenza. **Current opinion in infectious diseases**, v. 31, n. 6, p. 527–534, 2018.

BIOARCTIC. **Leqembi (lecanemab) authorized for early Alzheimer's disease in Great Britain.** Disponível em: <<https://www.prnewswire.com/news-releases/leqembi-lecanemab-authorized-for-early-alzheimers-disease-in-great-britain-302228485.html>>. Acesso em: 21 set. 2024.

BIOGEN. **Atualização sobre a submissão regulatória de aducanumabe no Brasil.** Disponível em: <<https://br.biogen.com/noticias/2022-02-16-news.html>>. Acesso em: 13 set. 2024a.

BIOGEN. **FDA Approves LEQEMBITM (lecanemab-irmab) Under the Accelerated Approval Pathway for the Treatment of Alzheimer's Disease.** Disponível em:

<<https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-leqmabtm-lecanemab-irmb-under-accelerated-approval>>. Acesso em: 30 ago. 2024b.

BOXER, A. L.; SPERLING, R. Accelerating Alzheimer's therapeutic development: The past and future of clinical trials. **Cell**, v. 186, n. 22, p. 4757–4772, 2023.

BUDD HAEBERLEIN, S. et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. **The journal of prevention of Alzheimer's disease**, 2022.

CHOWDHURY, S.; CHOWDHURY, N. S. Novel anti-amyloid-beta (A β) monoclonal antibody lecanemab for Alzheimer's disease: A systematic review. **International journal of immunopathology and pharmacology**, v. 37, p. 3946320231209839, 2023.

DAY, G. S. et al. Aducanumab use in symptomatic Alzheimer disease evidence in focus: A report of the AAN guidelines subcommittee. **Neurology**, v. 98, n. 15, p. 619–631, 2022.

DOODY, R. S. et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. **The New England journal of medicine**, v. 370, n. 4, p. 311–321, 2014.

LILLY. **Lilly's KisunlaTM (donanemab-azbt) Approved by the FDA for the Treatment of Early Symptomatic Alzheimer's Disease.** Disponível em: <<https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-kisunlatm-donanemab-azbt-approved-fda-treatment-early>> Acesso em 30 ago. 2024.

FEBRAZ. **Donanemab: “Embora não cure a doença, atrasa o declínio cognitivo entre 4 e 7 meses”.** Disponível em: <<https://febraz.org.br/donanemab-embora-nao-cure-a-doenca-atrasa-o-declinio-cognitivo-entre-4-e-7-meses/>>. Acesso em: 21 set. 2024.

FERRERO, J. et al. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)**, v. 2, n. 3, p. 169–176, 2016.

GOULET, D. R.; ATKINS, W. M. Considerations for the design of antibody-based therapeutics. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 109, n. 1, p. 74–103, 2020.

GRILLO, A. L.; MANTALARIS, A. The increasingly human and profitable monoclonal antibody market. **Trends in biotechnology**, v. 37, n. 1, p. 9–16, 2019.

GUEORGUIEVA, I. et al. Donanemab population pharmacokinetics, amyloid plaque reduction, and safety in participants with Alzheimer's disease. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 113, n. 6, p. 1258–1267, 2023.

HAMPEL, H. et al. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. **Brain: a journal of neurology**, v. 146, n. 11, p. 4414–4424, 2023.

IMBIMBO, B. et al. Initial failures of anti-tau antibodies in Alzheimer's disease are reminiscent of the amyloid- β story. **Neural regeneration research**, v. 18, n. 1, p. 117, 2023.

ITTNER, L. M.; GÖTZ, J. Amyloid- β and tau--a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 12, n. 2, p. 65–72, 2011.

KALPAKLIIEVA, K. Donanemab's approval around the world: How long will you have to wait? **Everyone.org**, 18 jun. 2024. Disponível em: <<https://everyone.org/blog/donanemab-approval>>. Acesso em: 30 ago. 2024

MURALIDHARAN, K. et al. Population pharmacokinetics and standard uptake value ratio of aducanumab, an amyloid plaque-removing agent, in patients with

Alzheimer's disease. **CPT: pharmacometrics & systems pharmacology**, v. 11, n. 1, p. 7–19, 2022.

LEVINE, S. Z. et al. Linking the Mini-Mental State Examination, the Alzheimer's Disease Assessment Scale—Cognitive Subscale and the Severe Impairment Battery: evidence from individual participant data from five randomised clinical trials of donepezil. **Evidence-based mental health**, v. 24, n. 2, p. 56–61, 2021.

LEXCHIN, J. New drug submissions in Canada and a comparison with the Food and Drug Administration and the European Medicines Agency: Cross-sectional analysis. **PLoS one**, v. 18, n. 6, p. e0286802, 2023.

MAHASE, E. Lecanemab: European drug agency rejects Alzheimer's drug amid debate over efficacy and safety. **BMJ (Clinical research ed.)**, p. q1692, 2024.

NISBET, R. M. et al. Tau aggregation and its interplay with amyloid- β . **Acta neuropathologica**, v. 129, n. 2, p. 207–220, 2015.

OSTROWITZKI, S. 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 neurology**, v. 79, n. 11, p. 1113, 2022.

PADDA, I. S.; PARMAR, M. Aducanumab. Em: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

PERNECZKY, R. et al. Anti-amyloid antibody therapies in Alzheimer's disease. **Brain: a journal of neurology**, v. 146, n. 3, p. 842–849, 2023.

QIAO, Y. et al. Safety and efficacy of lecanemab for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 15, 2023.

QUERFURTH, H. W.; LAFERLA, F. M. Mechanisms of disease. **N Engl J Med**, n. 4, p. 329–344, 2010.

RAHMAN, A. et al. Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review. **Psychogeriatrics: the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society**, v. 23, n. 3, p. 512–522, 2023.

ROYTMAN, M. et al. Amyloid-related imaging abnormalities: An update. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 220, n. 4, p. 562–574, 2023.

SALLOWAY, S. et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. **The New England journal of medicine**, v. 370, n. 4, p. 322–333, 2014.

SALLOWAY, S. et al. Amyloid-related imaging abnormalities in 2 phase 3 studies evaluating aducanumab in patients with early Alzheimer disease. **JAMA neurology**, v. 79, n. 1, p. 13, 2022.

SCHELTENS, P. et al. Alzheimer's disease. **Lancet**, v. 397, n. 10284, p. 1577–1590, 2021.

SCHINDLER, S. E. et al. Predicting symptom onset in sporadic Alzheimer disease with amyloid PET. **Neurology**, v. 97, n. 18, 2021.

SHARMA, P. Therapeutic antibodies in medicine. **Molecules**, 2023.

SHULMAN, M. et al. TANGO: a placebo-controlled randomized phase 2 study of efficacy and safety of the anti-tau monoclonal antibody gosuranemab in early Alzheimer's disease. **Nature aging**, v. 3, n. 12, p. 1591–1601, 2023.

SIMS, J. R. et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 330, n. 6, p. 512, 2023.

SINGH, M. et al. Acetylcholinesterase inhibitors as Alzheimer therapy: from nerve toxins to neuroprotection. **European journal of medicinal chemistry**, v. 70, p. 165–188, 2013.

TENG, E. et al. Safety and efficacy of semorinemab in individuals with prodromal to mild Alzheimer disease: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. **JAMA neurology**, v. 79, n. 8, p. 758–767, 2022.

TERAO, I.; KODAMA, W. Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. **Ageing research reviews**, v. 94, n. 102203, p. 102203, 2024.

USA, FDA. **Aduhelm** Label. Disponível em:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761178s011lbl.pdf.
 Acesso em: 27 ago. 2024a.

USA, FDA. **Kinsula** Label. Disponível em:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761248s000lbl.pdf.
 Acesso em: 30 ago. 2024b.

USA, FDA. **Leqembi** Label. Disponível em:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269Orig1s001lbl.pdf.
 Acesso em: 28 ago. 2024c.

VAN DYCK, C. H. et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. **The New England journal of medicine**, v. 388, n. 1, p. 9–21, 2023.

VAZ, M. et al. Role of aducanumab in the treatment of Alzheimer's disease: Challenges and opportunities. **Clinical interventions in aging**, v. 17, p. 797–810, 2022.

WALKER, LC. A β Plaques. **Free Neuropathol**. 2020;v.1, p. 1-31.

WHITTINGTON, M. D. et al. Cost-effectiveness and value-based pricing of aducanumab for patients with early Alzheimer disease. **Neurology**, v. 98, n. 9, 2022.

WHO - World Health Organization. (2023). **Dementia**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Acesso em 27 de fev. de 2024.

WRIGHT, A. C. et al. The effectiveness and value of lecanemab for early Alzheimer disease: A summary from the Institute for Clinical and Economic Review's California Technology Assessment Forum. **Journal of managed care & specialty pharmacy**, v. 29, n. 9, p. 1078–1083, 2023.

YOON, C.; GROFF, C.; CRISS, O. Lecanemab: A second in class therapy for the management of early Alzheimer's disease. **Innovations in pharmacy**, v. 15, n. 1, 2024.

YOUNES, K.; SHA, S. J. The most valuable player or the tombstone: is tau the correct target to treat Alzheimer's disease? **Brain: a journal of neurology**, v. 146, n. 6, p. 2211–2213, 2023.

São Paulo, 21 de novembro de 2024.

Documento assinado digitalmente



THAIS CRISTINE PEREIRA ALVES
Data: 21/11/2024 20:40:46-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Thais Cristine Pereira Alves

Documento assinado digitalmente



MARCO ANTONIO STEPHANO
Data: 21/11/2024 20:33:05-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Marco Antonio Stephano