

## Anticorpos anti-amilóides para o tratamento da doença de Alzheimer.

EIXO 2: IMPLEMENTAÇÃO DE TECNOLOGIAS E DIRETRIZES CLÍNICAS EM SAÚDE

**Autores:** Gabrielle Ferrante Alves de Moraes; Ana Laura de Sene Amâncio Zara; Andréa da Silva Dourado; Denis Satoshi Komoda; Daniela Oliveira de Melo

**Introdução:** A doença de Alzheimer (DA) é uma doença degenerativa do sistema nervoso central, de caráter lento e progressivo, causada pela deposição de proteína  $\beta$ -amilóide e acúmulo de proteína tau fosforilada. É a principal causa de demência e afeta inicialmente funções cognitivas como memória e linguagem. Atualmente, as opções terapêuticas para a DA disponíveis no SUS são memantina, galantamina, rivastigmina e donepezila. Este estudo teve como objetivo identificar novas tecnologias de anticorpos anti-amilóide para o tratamento da DA.

**Métodos:** Para a identificação de novas tecnologias, foi realizada uma busca em abril de 2023 na plataforma ClinicalTrials.gov, utilizando o termo “Alzheimer Disease”. Foram incluídos estudos clínicos de fase 3, iniciados ou concluídos nos últimos 5 anos. Foram consideradas apenas tecnologias de anticorpos anti-amilóide em estudos com resultados publicados e aquelas com registro nos últimos 5 anos no Food and Drug Administration (FDA) e/ou European Medicines Agency (EMA) e/ou nos últimos 2 anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Para cada uma das tecnologias incluídas, foram realizadas buscas por resultados de estudos de fase 3 nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e Google Acadêmico.

**Resultados:** A busca no ClinicalTrials.gov gerou 3082 resultados para tecnologias relacionadas à DA. Após a filtragem para estudos realizados nos últimos 5 anos que utilizaram tecnologia de anticorpos anti-amilóide, com resultados publicados para estudos de fase 3 e registro em uma das agências regulatórias consideradas, restaram apenas 2 tecnologias, o aducanumab e o lecanemab. Ambas são anticorpos monoclonais da imunoglobulina gama 1 (IgG1) recombinantes direcionados contra formas agregadas solúveis e insolúveis de peptídeos  $\beta$ -amilóides, para o tratamento da DA em fase de comprometimento cognitivo e demência leves. Além disso, possuem registro no FDA, mas sem registro no EMA ou Anvisa. Para os estudos de fase 3 com resultados publicados para as duas tecnologias incluídas, foram descritos 3 desfechos: desenvolvimento cognitivo e funcional aferidos por meio de escalas de avaliação, alteração da proteína  $\beta$ -amilóide e eventos adversos. Nos ensaios clínicos de fase 3, EMERGE (NCT02484547) e ENGAGE (NCT02477800), referentes ao aducanumab, e Clarity AD (NCT03887455), referente ao lecanemab, os efeitos do tratamento versus placebo foram avaliados por meio da aplicação de escalas para avaliação cognitiva e/ou funcional (CDR-SB, ADAS-Cog13, ADAS-Cog14, ADCS-MCI-ADL e MMSE). Para avaliação dos desfechos de alteração da carga amilóide, foi considerada a mudança longitudinal da carga da proteína  $\beta$ -amilóide avaliada por PET. Apesar do aducanumab mostrar melhora estatisticamente significativa nas escalas cognitivas no estudo EMERGE, o estudo ENGAGE não evidenciou resultados positivos nessas mesmas escalas. Já em relação ao lecanemab, foram encontrados resultados positivos e estatisticamente significativos na avaliação das escalas cognitivas e na redução da carga amilóide.

**Discussão e conclusões:** De forma geral, o aducanumab e o lecanemab apresentaram vantagem em relação aos medicamentos já disponíveis no SUS devido à menor frequência de administração, apesar de serem injetáveis e requererem o auxílio de terceiros. Há, ainda, incertezas significativas se os benefícios clínicos excedem os riscos da utilização de ambas as tecnologias.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Anticorpo Anti-Amilóide; Lecanemab; Aducanumab