

**Maria Barcikowska**

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN

# Omówienie wytycznych Europejskiej Agencji Leków dotyczących badań klinicznych prowadzonych w celu zapobiegania i leczenia choroby Alzheimerera

## Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease

### Wstęp

Wytyczne Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency* – EMA) dotyczące badań klinicznych prowadzonych w celu zapobiegania i leczenia choroby Alzheimerera (*Alzheimer's disease* – AD) weszły w życie od 1 września 2018 r. [Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease, 22 February 2018 CPMP/EWP/553/95 Rev.2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)]. Dotyczą one planowania badań klinicznych w AD i są oparte na nowych kryteriach jej rozpoznawania, nieużywanych jeszcze na szeroką skalę w codziennej praktyce. Wytyczne EMA są przełomowe, ponieważ po raz pierwszy dotyczą także fazy przedobjawowej, a nie tylko objawowej AD. Podstawą wytycznych EMA były kryteria zaproponowane przez *National Institute on Aging – Alzheimer's Association* (NIA-AA), kryteria opracowane przez *International Working Group* (IWG) oraz na najnowsza klasyfikacja DSM V. Nowością jest uznanie, że oznaczenie stężeń białek alzheimerowskich ( $\beta$ -amyloidu i białka tau) w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) może mieć kluczowe znaczenie dla rozpoznania AD, szczególnie w fazie przedobjawowej. W kryteriach NIA-AA biomarkery mają jeszcze znaczenie wspomagające, ale w kryteriach IWG przesądzą o rozpoznaniu.

Poza biomarkerami „chemicznymi” nowoczesne rozpoznanie może być oparte na wynikach czynnościowego neuroobrazowania PET z użyciem izotopowych markerów dla dwu białek kluczowych dla patologii AD:  $\beta$ -amyloidu i białka tau. Należy pamiętać, że te ostatnie badania są znacznie droższe. W wyniku ich coraz powszechniejszego stosowania potwierdzono ostatecznie fakt, że AD charakteryzuje się blisko dwudziestoletnim okresem niemym klinicznie.

### Stadia choroby Alzheimerera i cele leczenia

Okres przedobjawowy to okres, w którym w mózgu odkładają się już toksyczne dla neuronów białka, ale dzięki siłom plastyczności chory nie odczuwa żadnych deficytów. Dopiero gdy liczba neuronów w krytycznych obszarach jest mniejsza niż 50%, pacjent zaczyna się skarżyć na zaburzenia pamięci. Wiedza o tym następstwie czasowym wydarzeń w AD spowodowała, że dotychczasowe kryteria musiały być poddane rewizji. Jest bowiem oczywiste, że gdyby pojawiło się leczenie zapobiegające odkładaniu się w mózgu  $\beta$ -amyloidu i białka tau, należałoby je włączyć w okresie, gdy liczba neuronów jest jeszcze wystarczająca, by chory nie miał objawów klinicznych.

Nowe kryteria rozpoznawania AD wytyczyły tzw. kontinuum choroby Alzheimera. Obejmuje ono trzy stadia choroby:

- 1) stadium przedkliniczne,
- 2) fazę początkową – łagodne zaburzenia poznawcze spowodowane zwyrodnieniem alzheimerowskim,
- 3) otępienie w przebiegu choroby Alzheimera.

Oczywiste jest zatem, że wytyczne dla poszczególnych faz AD dotyczące zaplanowania badań klinicznych muszą być oparte na nowoczesnych kryteriach diagnostycznych uwzględniających tzw. kontinuum choroby Alzheimera.

Główne cele leczenia w AD definiowane przez EMA w 2018 r.:

- profilaktyka fazy symptomatycznej – poprzez wpływ na zwyrodnienie alzheimerowskie leżące u podstaw patogenezy AD,
- leczenie modyfikujące – spowolnienie lub zatrzymanie postępu obecnych już objawów klinicznych poprzez wpływ na zmiany neuropatologiczne,
- leczenie objawów klinicznych – poprawa możliwości poznawczych i aktywności dnia codziennego,
- leczenie zaburzeń zachowania i objawów psychiatrycznych.

Omawiane wytyczne dotyczą wyłącznie AD, nie dotyczą innych chorób przebiegających z otępieniem.

### Rozpoznawanie choroby Alzheimera

Poza oznaczaniem biomarkerów neuroobrazowych i neurochemicznych w procesie rozpoznawania AD mają znaczenie badania genetyczne. Nawet jeżeli większość osób z AD to przypadki sporadyczne i tylko 1% zachorowań charakteryzuje się dziedziczeniem autosomalnym dominującym, zdefiniowanie podłoża genetycznego w AD ma duże znaczenie. Znane jednogenowe mutacje sprawcze dotyczą trzech genów: dla białka prekursorowego dla  $\beta$ -amyloidu i presenilin 1 i 2. Nosiciele tych mutacji stanowią wyjątkową populację, która jest bardzo ważna dla opracowywania nowych metod leczenia dla wszystkich chorych, a więc także przypadków sporadycznych. Ocena efektywności leków podawanych w tej grupie w perspektywie będzie służyła dużo większej populacji osób z AD, również nieuwarunkowaną genetycznie.

Wytyczne EMA podkreślają także istnienie podtypów AD, o których należy pamiętać podczas procesu diagnostycznego. Są to przede wszystkim przypadki mieszane, a więc chorzy, u których stwierdza

się jednocześnie obecność alzheimerowskiego zwyrodnienia mózgu i zmian naczyniopochodnych (jest ich ok. 50%). Poza typową postacią choroby, która charakteryzuje się zaburzeniami pamięci epizodycznej, wyróżnia się także odmienne postaci – z dominującymi zaburzeniami czołowymi, językowymi lub wzrokowymi.

Znaczenie oznaczania stężeń biomarkerów:

- diagnostyczne – ustalenie rozpoznania,
- wzbogacające rozpoznanie – wyselekcjonowanie szczególnych populacji chorych,
- prognostyczne – prognozowanie przebiegu choroby,
- predykcyjne – prognozowanie odpowiedzi na leczenie i możliwych powikłań,
- farmakodynamiczne – opis spodziewanych i niespodziewanych możliwości terapii.

Biomarkery opisywane w wytycznych EMA to biomarkery neurochemiczne: oznaczanie stężenia  $\beta$ A42 i białka tau w PMR; badania neuroobrazowe: strukturalne (MRI) i czynnościowe (PET), a także czynnościowe z użyciem izotopowych markerów dla  $\beta$ -amyloidu i białka tau. Niekiedy bierze się pod uwagę genetyczny czynnik ryzyka AD, jakim jest polimorfizm APOE.

### Ocena działania leków

Ocena kliniczna efektywności leczenia chorych na AD wymaga użycia wielu kompatybilnych narzędzi – skal, testów i kwestionariuszy – przez doświadczonych, przeszkolonych badaczy, zawsze z zastosowaniem ślepej próby. Uczestniczący w ocenie badacze muszą być zgodni pomiędzy sobą, powinni być poddani kontroli w tym zakresie, aby uzyskać powtarzalność i rzetelność ich ocen. Celem badań klinicznych w AD jest ocena wpływu leczenia na możliwości poznawcze, codzienne funkcjonowanie i na zaburzenia zachowania oraz objawy psychiatryczne. Cele leczenia ustala się w zależności od stadium choroby:

- faza objawowa AD, średnia i średnio zaawansowana, wymaga podjęcia decyzji co do samego włączenia leczenia, jego kontynuacji, zaprzestania, a także włączenia kolejnego, dodatkowego leku,
- ocena zasadności leczenia w stadium przedobjawowym stanowi inne wyzwanie – ze względu na nieobecność objawów klinicznych celem oceny nie może być ich poprawa, jest także oczywiste, że badanie kliniczne w tej fazie AD będzie wymagało długiego okresu obserwacji.

Punkty końcowe oceny efektywności leczenia w fazie objawowej dotyczą następujących domen:

- funkcji poznawczych (na podstawie uznanych i obiektywnych testów),
- możliwości codziennego funkcjonowania,
- globalnej oceny klinicznej odpowiedzi chorego na leczenie.

W stadium łagodnym i średnio zaawansowanym wszystkie powyższe punkty mogą być zastosowane w celu oceny efektywności leczenia. Gorzej jest, jeżeli musimy ocenić te punkty końcowe w fazie bardzo zaawansowanej AD. Poza powyższymi punktami końcowymi należy pamiętać o ocenie efektywności leczenia zaburzeń zachowania i objawów psychotycznych.

#### **Punkty końcowe oceny efektywności leczenia w fazie przedobjawowej**

Zdefiniowanie punktów oceny w fazie przedobjawowej jest bardzo trudne, ale nawet jeżeli wiedza na temat niezwykle subtelnego odchylenia w badaniu klinicznym poszerza się bardzo szybko, to i tak najważniejszą i najbardziej obiektywną metodą jest oparcie rozumowania na oznaczaniu stężeń biomarkerów.

#### **Leczenie objawowe**

Ocena efektywności leczenia objawowego powinna być dokonywana poprzez porównanie stanu klinicznego chorego po leczeniu ze stanem przed włączeniem leczenia. Muszą to być badania kontrolowane placebo, nawet jeżeli etycznie nie jest to zagadnienie oczywiste. Wątpliwości etyczne związane z placebo rozwiązuje zastosowanie porównania leku badanego z lekiem referencyjnym. Rekomenduje się minimum sześciomiesięczne okresy trwania badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą.

#### **Leczenie przyczynowe**

Leczenie przyczynowe to działanie hamujące odkładanie się w mózgu patologicznych białek powodujących obumieranie neuronów. Kontrolą w tych badaniach musi być zawsze placebo, ponieważ na obecnym etapie wiedzy nie znamy jeszcze leku referencyjnego o udowodnionym pozytywnym oddziaływaniu. Celem badania klinicznego dla osób z toczącym się już w mózgu procesem zwyrodnienia alzheimerowskiego, ale bez odczuwanych deficytów jest przede wszystkim odroczenie pojawienia się pierwszych objawów klinicznych.

#### **Profilaktyka**

Dotychczas ani leczenie przyczynowe, ani objawowe nie są satysfakcjonujące. Tym większe nadzieje

budzi profilaktyka pierwotna i wtórna. Celem profilaktyki pierwotnej jest zmniejszenie liczby nowych przypadków AD. Profilaktyka wtórna to leczenie farmakologiczne chorych w fazie przedobjawowej AD zmierzające do opóźnienia pojawienia się objawów klinicznych. Niestety wskaźniki sukcesu w fazie przedobjawowej AD ciągle nie są pewne, nawet znaczenie biomarkerów nie jest w pełni udowodnione na obecnym etapie.

#### **Leczenie zaburzeń zachowania i objawów psychotycznych**

Takie objawy, jak pobudzenie, zachowania agresywne, apatia, objawy psychotyczne (omamy, urojenia), depresja, niepokój i zaburzenia snu, nie są włączone w formalne kryteria rozpoznania AD, ale stanowią bardzo duży problem dla chorego i jego opiekuna. Leczenie tych zaburzeń jest zawsze specyficzne dla faz choroby. Kliniczne próby w tym zakresie wg wytycznych EMA powinny trwać 8–12 tygodni, ale ten czas może być modyfikowany w zależności od rodzaju objawu.

#### **Wytyczne obejmujące nietypowe populacje osób z chorobą Alzheimerą**

Różnice dotyczą populacji osób starych w porównaniu z populacją osób bardzo starych. Wytyczne podkreślają odmienną populację 75+ także ze względu na liczne choroby typowo współwystępujące w tej grupie.

#### **Ocena objawów ubocznych i bezpieczeństwa leczenia**

Wytyczne EMA podkreślają konieczność zwrócenia uwagi na powikłania związane ze stosowaniem inhibitorów acetylocholinesterazy objawowo i leczenia przyczynowego przy użyciu przeciwciał przeciw  $\beta$ -amyloidowi i inhibitorów sekretaz, biorących udział w kaskadzie amyloidowej.

W wytycznych wymieniono następujące objawy uboczne:

- neurologiczne – epizody naczyniopochodne, zaburzenia parkinsonowskie, dezorientacja, zaburzenia równowagi, drgawki, encefalopatia,
- psychiatryczne – halucynacje, objawy psychotyczne, pobudzenie, agresja,
- objawy przedawkowania, samobójstwa,
- dotyczące układu krążenia – zaburzenia ciśnienia ortostatycznego, zaburzenia rytmu serca i wzrost ryzyka zawału mięśnia sercowego.

## Podsumowanie

Nowe wytyczne EMA dotyczące leczenia chorych na AD są przełomowe, ponieważ opierają się na nowych kryteriach rozpoznania AD. W Polsce kryteria te nie są jeszcze używane w szeroko pojętej praktyce specjalistycznej, więc tym bardziej faza przedobjawowa AD nie stanowi codziennego wyzwania w naszym kraju. Drugim elementem nowatorskim wytycznych EMA jest opis zasad planowania badań klinicznych dotyczących chorych w fazie przedklinicznej. Badania takie są już co prawda w Polsce

prowadzone w kilku ośrodkach, ale są to ośrodki wysokospecjalistyczne. Można zaryzykować twierdzenie, że wytyczne EMA są wytycznymi bardziej przyszłościowymi niż możliwymi do zastosowania w praktyce w Polsce na obecnym etapie.

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Maria Barcikowska  
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej  
im. M. Mossakowskiego PAN  
ul. Pawińskiego 5  
02-106 Warszawa  
e-mail: barcikowska@data.pl; barcikowska@imdik.pan.pl