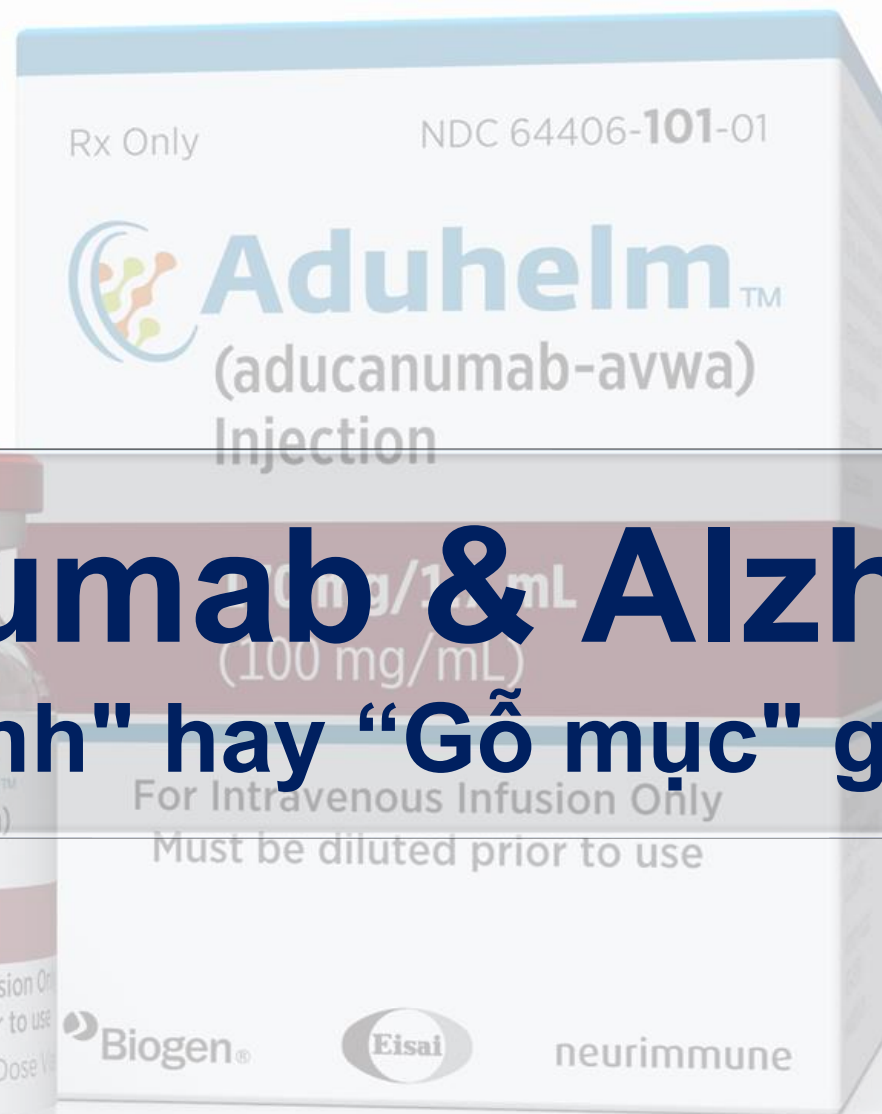


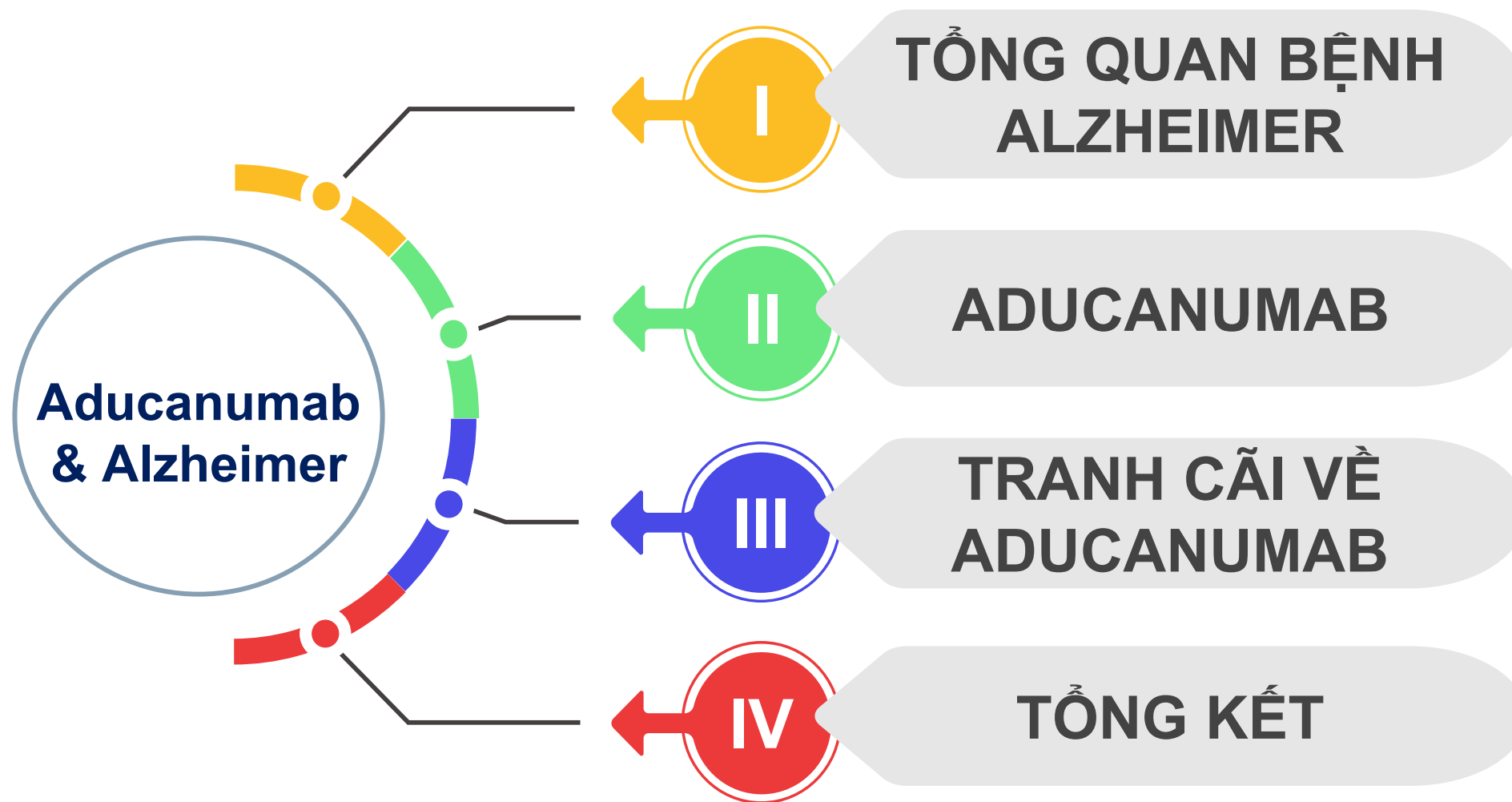


# Aducanumab & Alzheimer

## "Phao cứu sinh" hay "Gỗ mục" giữa dòng?



# NỘI DUNG





# I. TỔNG QUAN



# BỆNH ALZHEIMER

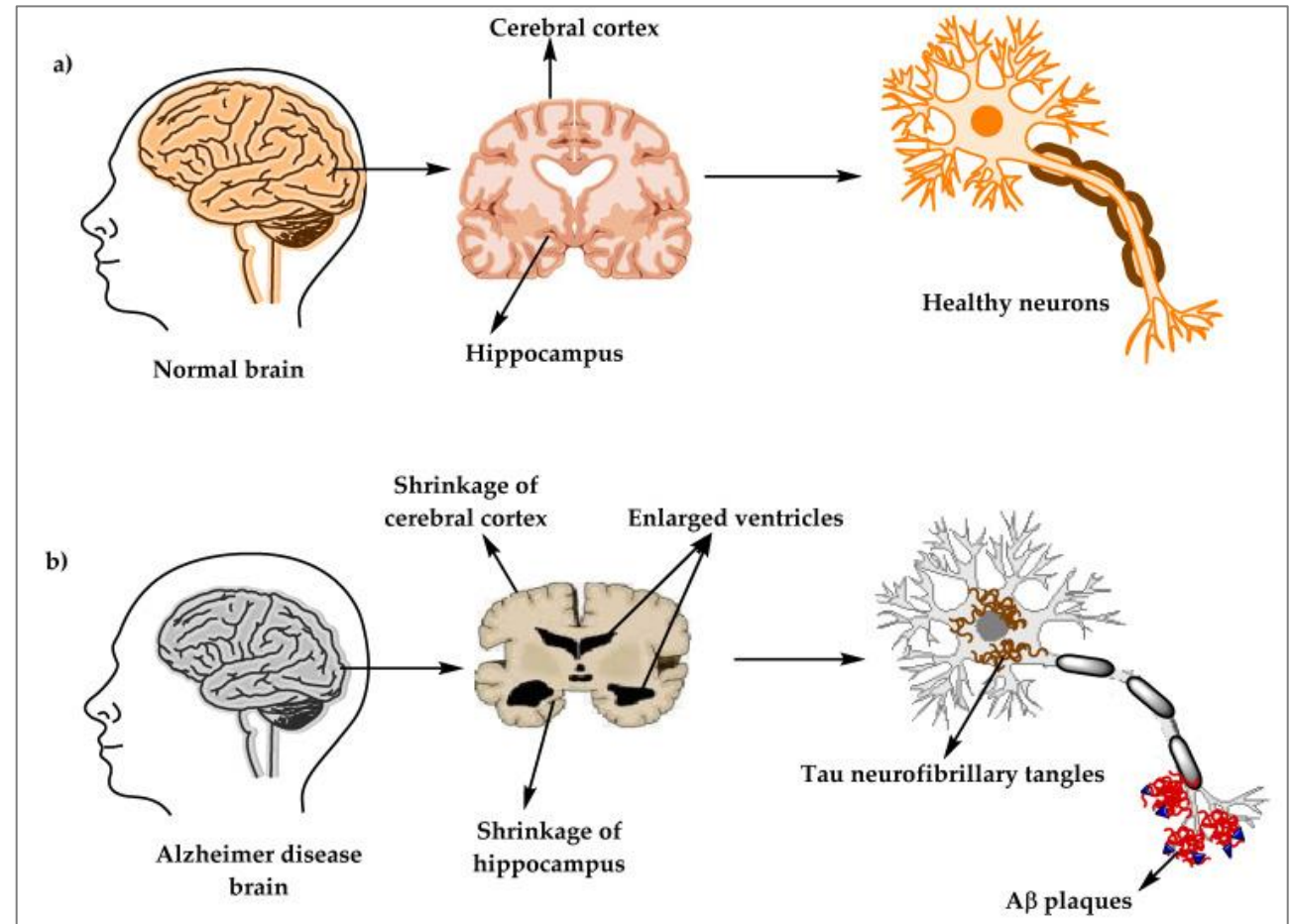


# I. TỔNG QUAN BỆNH ALZHEIMER

## 1. Bệnh Alzheimer

### 1.1. Định nghĩa

- **Bệnh Alzheimer là một loại sa sút trí tuệ phổ biến.**
- Là 1 bệnh tiến triển, bắt đầu bằng mất trí nhớ nhẹ và có thể dẫn đến mất khả năng trò chuyện và phản ứng với môi trường.
- Bệnh Alzheimer liên quan đến các bộ phận của não kiểm soát suy nghĩ, trí nhớ và ngôn ngữ. Có ảnh hưởng nghiêm trọng đến khả năng thực hiện các hoạt động hàng ngày của một người.
- Bệnh được đặt theo tên của Tiến sĩ Alois Alzheimer vào năm 1906.



Cấu trúc sinh lý học của bộ não và noron (a) Bộ não khỏe mạnh và (b) Bộ não của bệnh nhân bị bệnh Alzheimer

# I. TỔNG QUAN BỆNH ALZHEIMER

5

## 1. Bệnh Alzheimer

### 1.2. Dịch tễ

- Cứ mỗi **3s** trên thế giới lại có một người được chẩn đoán mắc bệnh sa sút trí tuệ.
- Bệnh Alzheimer chiếm khoảng **60%** đến **80%** trong những bệnh làm suy giảm trí nhớ.
- Các trường hợp mắc bệnh Alzheimer trên toàn thế giới được báo cáo là khoảng **24 triệu** người (**2020**), và năm **2050**, ước tính tổng số người mắc bệnh sa sút trí tuệ sẽ **tăng gấp 4 lần**.
- Ở Việt Nam: Ước tính có khoảng **660 000** người đang sống chung với chứng sa sút trí tuệ, tỉ lệ sa sút trí tuệ thống kê được khoảng 5% dân số trên 60 tuổi và tăng dần theo tuổi.



1. <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/>

2. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. J Cent Nerv Syst Dis. 2020 Feb 29;12:1179573520907397

3. Nguyen, Tuan Anh; Dang, Thu Ha et al. (2020). Dementia in Vietnam: A situational analysis. Alzheimer's & Dementia, 16(S10)

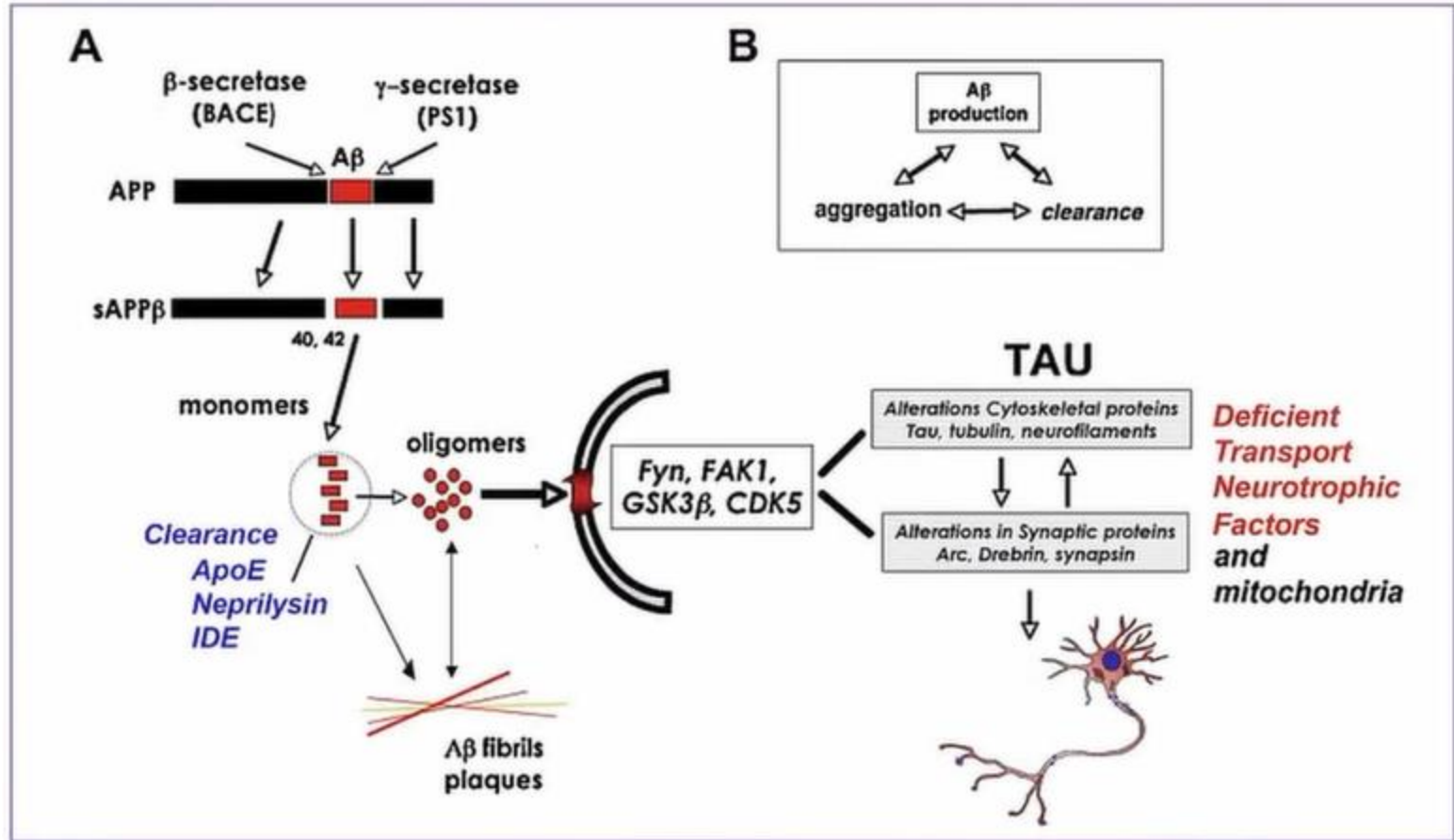
4. <https://hoithankinhhocvietnam.com.vn/cap-nhat-chan-doan-va-dieu-tri-benh-alzheimer/>

# I. TỔNG QUAN BỆNH ALZHEIMER

## 1. Bệnh Alzheimer

### 1.3. Nguyên nhân

- Giả thuyết chính: **Giả thuyết Amyloid**: do sự tạo thành các mảng bám  $\beta$  amyloid từ quá trình thoái biến của protein tiền thân amyloid (amyloid precursor protein – APP)
- Giả thuyết khác:
  - Tau phosphoryl hóa
  - Viêm
  - Co mạch
  - Nhiễm trùng



# I. TỔNG QUAN BỆNH ALZHEIMER

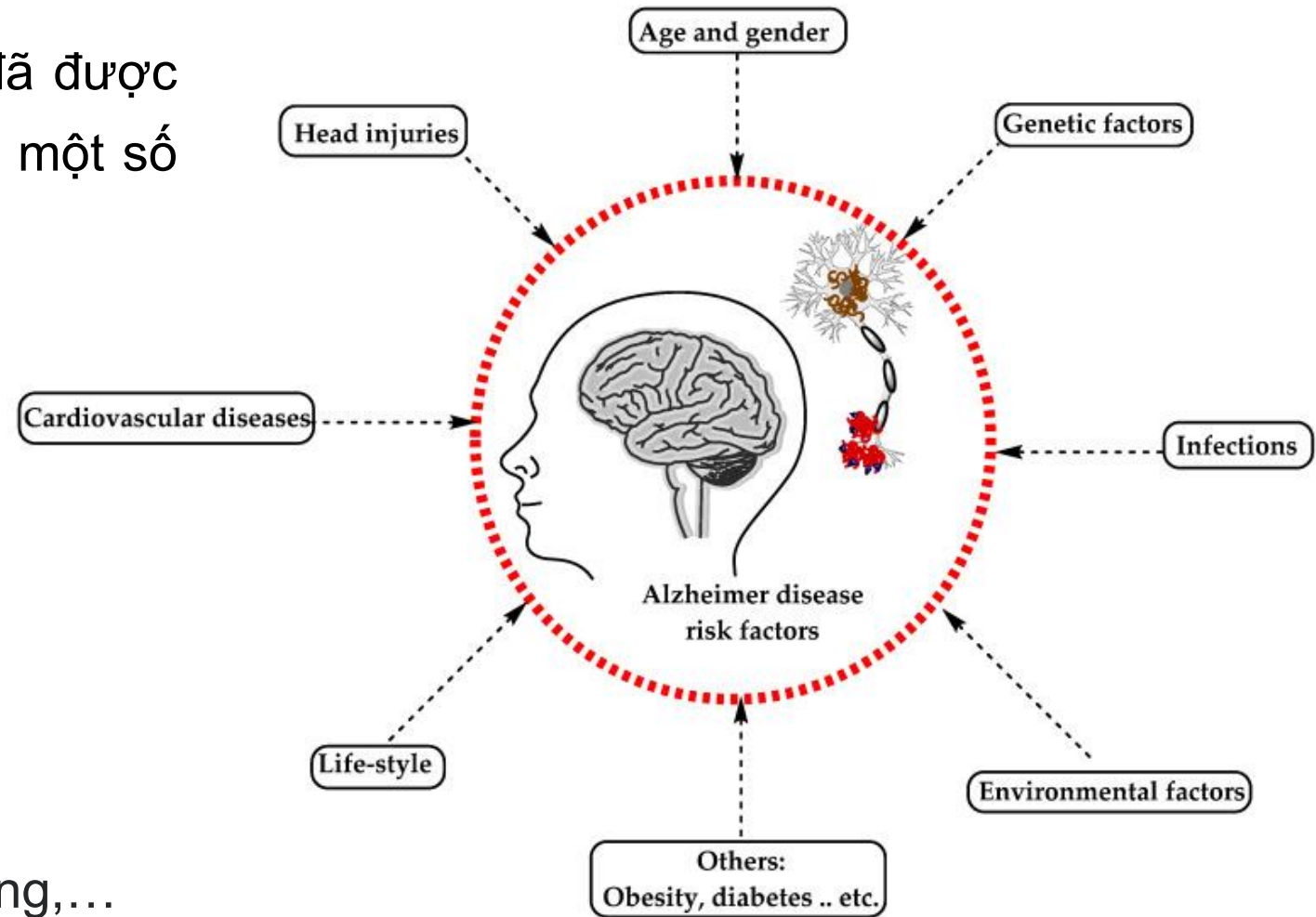
7

## 1. Bệnh Alzheimer

### 1.3. Nguyên nhân

Một số giả thiết khác: Bệnh alzheimer đã được coi là một bệnh đa yếu tố liên quan đến một số yếu tố nguy cơ:

- Tuổi tác và giới tính
- Yếu tố di truyền
- Chấn thương đầu
- Bệnh tim mạch
- Nhiễm trùng
- Chế độ sinh hoạt
- Các yếu tố môi trường
- Các yếu tố khác: béo phì, tiểu đường,...



# I. TỔNG QUAN BỆNH ALZHEIMER

8

## 1. Bệnh Alzheimer

### 1.4. Triệu chứng

- Suy giảm trí nhớ
- Gặp khó khăn khi lập kế hoạch hay giải quyết vấn đề
- Gặp khó khăn khi hoàn thành các công việc quen thuộc ở nhà, tại nơi làm việc hay khi vui chơi
- Lú lẫn về thời gian hoặc nơi chốn
- Gặp khó khăn trong việc hiểu các hình ảnh trực quan và mối quan hệ trong không gian
- Phát sinh những khó khăn mới về từ ngữ khi nói hoặc viết
- Đặt đồ vật nhầm chỗ và mất khả năng hồi tưởng lại các bước
- Giảm khả năng phán đoán hay đánh giá kém
- Rút lui khỏi công việc hay các hoạt động xã hội
- Tâm trạng và tính cách thay đổi

# I. TỔNG QUAN BỆNH ALZHEIMER

## 2. Điều trị

### Các thuốc điều trị triệu chứng

Các thuốc điều trị triệu chứng bệnh Alzheimer được FDA phê duyệt

Tacrine  
(Cognex)

1993

Rivastigmine  
(Exelon)

1996

2000

Memantine  
(Namenda)

2001

2003

Donepezil  
(Aricept)

Galantamine  
(Razadyne)

# I. TỔNG QUAN BỆNH ALZHEIMER

## 2. Điều trị

### 2.1. Các thuốc điều trị đối với rối loạn nhận thức trong bệnh Alzheimer

#### a. Các thuốc kháng men Acetylcholinesterase



Donepezil (Aricept®)



Rivastigmine (Exelon®)



Galantamine (Reminyl®)

# I. TỔNG QUAN BỆNH ALZHEIMER

## 2. Điều trị

### 2.1. Các thuốc điều trị đối với rối loạn nhận thức trong bệnh Alzheimer

#### a. Các thuốc kháng men Acetylcholinesterase

- Donepezil, galantamine hoặc rivastigmine nên được sử dụng điều trị triệu chứng ở mức độ từ **nhẹ đến trung bình** cho bệnh nhân bị bệnh Alzheimer.
- Để đạt được hiệu quả điều trị tốt nhất và hạn chế tác dụng phụ, các thuốc này nên được sử dụng tăng dần cho đến liều khuyến cáo (donepezil 5-10mg/ngày; galantamine 16-24mg/ngày; rivastigmine 6-12mg/ngày đường uống và 4,6-9,5mg/24 giờ đối với miếng dán ngoài da).

# I. TỔNG QUAN BỆNH ALZHEIMER

## 2. Điều trị

### 2.1. Các thuốc điều trị đối với rối loạn nhận thức trong bệnh Alzheimer

| Thuốc                                          | Dạng thuốc                          | Liều khởi đầu             | Liều duy trì                                         | Ví dụ                                                                                                                           |
|------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(1) Các thuốc Ức chế men cholinesterase</b> |                                     |                           |                                                      |                                                                                                                                 |
| Donepezil (Aricept®)                           | Thuốc viên (5mg, 10mg, 23mg)        | 2,5 – 5mg, một lần/ngày   | Tăng dần đến 10mg /ngày sau 4-8 tuần                 | 2,5mg → 5mg → 10mg một lần/ngày;<br>Tùy theo tình trạng của người bệnh, có thể tăng đến liều cao 23mg/ngày trong giai đoạn nặng |
| Rivastigmine (Exelon®)                         | Viên nhộng (1.5mg, 3mg, 4.5mg, 6mg) | 1.5mg hai lần/ngày sau ăn | Tăng 1.5mg sau mỗi 2-4 tuần, tối đa 6mg hai lần/ngày | 1.5mg → 3mg → 4.5mg → 6mg hai lần/ngày                                                                                          |
|                                                | Miếng dán (4.6mg/24h, .5mg/24h)     | 4.6mg/24h một lần/ngày    | Tăng dần đến 9.5mg/24h sau 4 tuần                    | 4.6mg/24h → 9.5mg/24h                                                                                                           |

| Thuốc                                          | Dạng thuốc                                          | Liều khởi đầu               | Liều duy trì                                          | Ví dụ                                                         |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>(1) Các thuốc Ức chế men cholinesterase</b> |                                                     |                             |                                                       |                                                               |
| Galantamine (Reminyl®)                         | Viên dạng giải phóng nhanh (4mg, 8mg, 12mg)         | 4mg hai lần một ngày sau ăn | Tăng 4mg sau mỗi 4 tuần                               | 4mg → 8mg → 12mg hai lần/ngày                                 |
|                                                | Viên giải phóng chậm Viên nhộng (8mg, 16mg và 24mg) | 8mg một lần mỗi ngày        | Tối đa 16-24mg một lần mỗi ngày. Tăng liều mỗi 4 tuần | 8mg → 16mg Một lần/ngày. Liều tối đa 24mg tùy đáp ứng của BN. |

# I. TỔNG QUAN BỆNH ALZHEIMER

## 2. Điều trị

### 2.1. Các thuốc điều trị đối với rối loạn nhận thức trong bệnh Alzheimer

#### b. Thuốc kháng N-methyl D-aspartate

Thuốc kháng N-methyl D-aspartate (memantine) có thể được chỉ định điều trị các triệu chứng ở mức độ **trung bình và nặng** trong bệnh Alzheimer, sử dụng đơn thuần hoặc kết hợp với các thuốc ức chế men acetylcholinesterase.



# I. TỔNG QUAN BỆNH ALZHEIMER

## 2. Điều trị

### 2.1. Các thuốc điều trị đối với rối loạn nhận thức trong bệnh Alzheimer

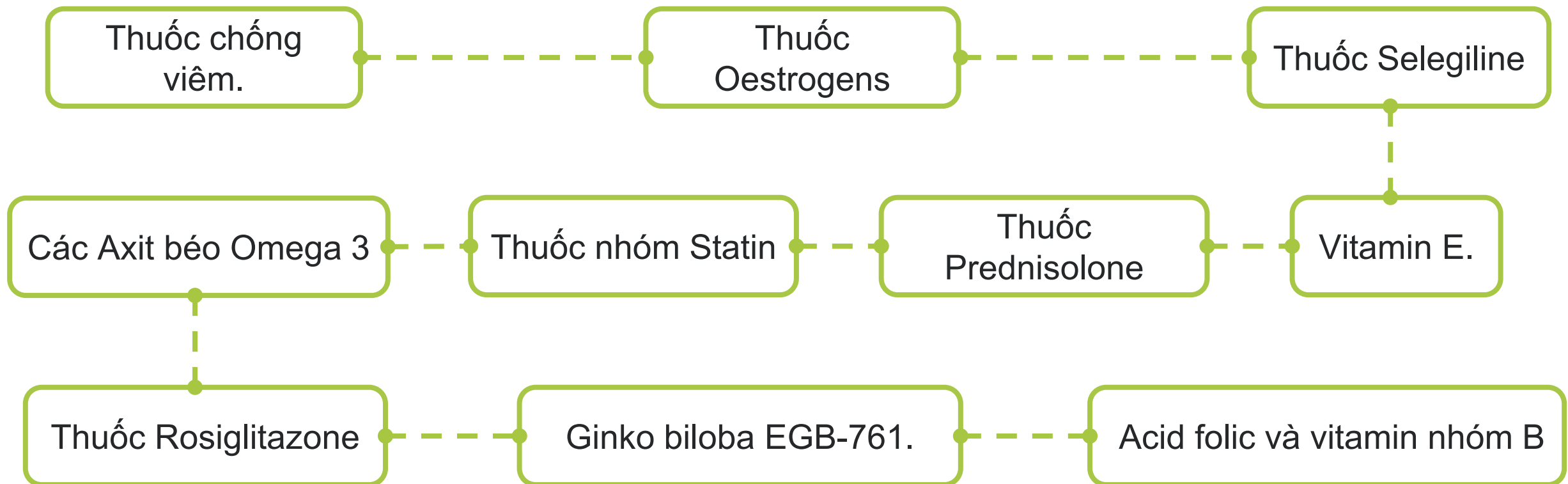
#### b. Thuốc kháng N-methyl D-aspartate

| Thuốc                             | Dạng thuốc  | Liều khởi đầu    | Liều duy trì                                                                                                                    | Ví dụ                                                                                                               |
|-----------------------------------|-------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(2) Đối kháng thụ thể NMDA</b> |             |                  |                                                                                                                                 |                                                                                                                     |
| Memantine<br>(Exiba®)             | Viên (10mg) | 5mg một lần/ngày | Tăng 5mg sau mỗi<br>1-2 tuần tối đa<br>10mg hai lần/ngày<br><br>Tăng 5mg sau mỗi<br>1-2 tuần tối đa<br>20mg một lần mỗi<br>ngày | 5mg một lần/ngày<br>→ 5mg hai lần/ngày<br>→ 10mg một<br>lần/ngày<br><br>5mg → 10mg →<br>15mg → 20mg một<br>lần/ngày |

# I. TỔNG QUAN BỆNH ALZHEIMER

## 2. Điều trị

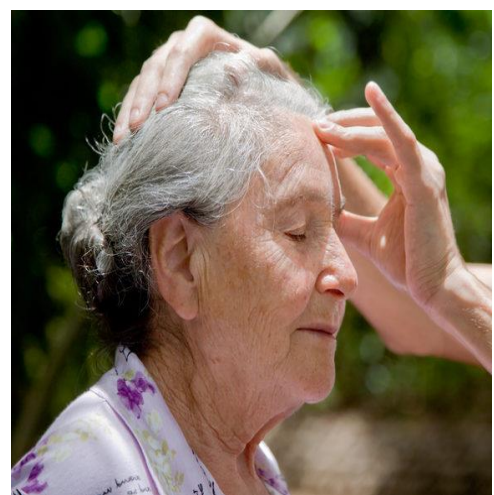
### 2.2. Các thuốc điều trị khác đối với rối loạn chức năng thần kinh nhận thức trong bệnh Alzheimer



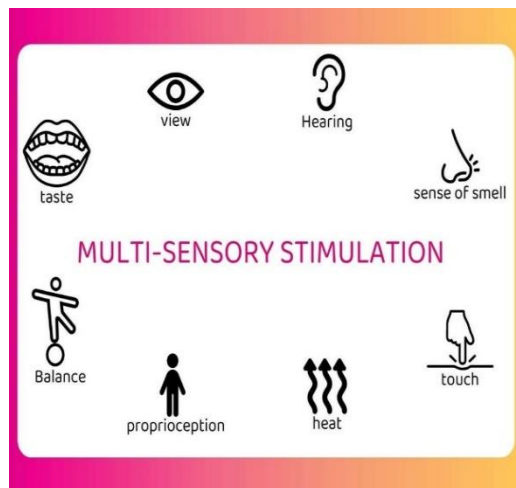
# I. TỔNG QUAN BỆNH ALZHEIMER

## 2. Điều trị

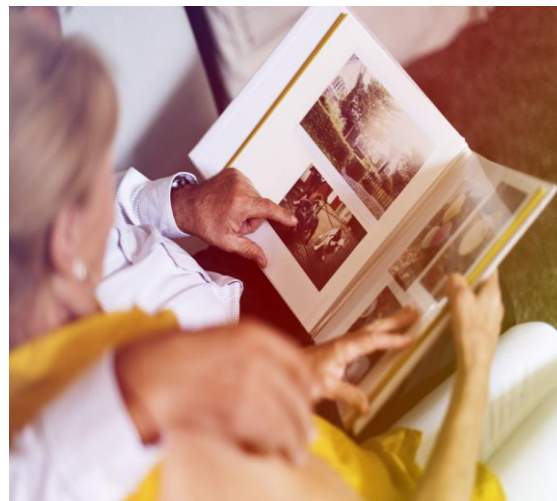
### 2.3. Các phương pháp điều trị không dùng thuốc đối với các rối loạn tâm thần và hành vi trong bệnh Alzheimer



1. Liệu pháp mát-xa



2. Phương pháp kích thích đa giác quan



3. Liệu pháp hồi tưởng



4. Liệu pháp âm nhạc



5. Liệu pháp sử dụng hương liệu

# I. TỔNG QUAN BỆNH ALZHEIMER

## 3. Hướng phát triển thuốc điều trị bệnh Alzheimer

- Không có loại thuốc mới nào được FDA chấp thuận cho AD kể từ năm 2003, kể cả thuốc điều trị căn nguyên (disease-modifying treatments (DMTs))
- Hơn 200 dự án nghiên cứu trong thập kỷ qua đã thất bại hoặc bị bỏ dở.
- Một số thất bại trong các thử nghiệm lâm sàng pha 3 của thuốc chống amyloid như Semagacestat, Bapineuzumab, Solanezumab và chất ức chế  $\beta$ -secretase: Lanabecestat, Verubecestat, và Atabecestat.
- Nguyên nhân thất bại: Bắt đầu điều trị quá muộn, liều lượng thuốc không phù hợp, sai mục tiêu điều trị, thời gian thử nghiệm kéo dài, kinh phí lớn và chủ yếu là sự hiểu biết không đầy đủ về sinh lý bệnh của AD.

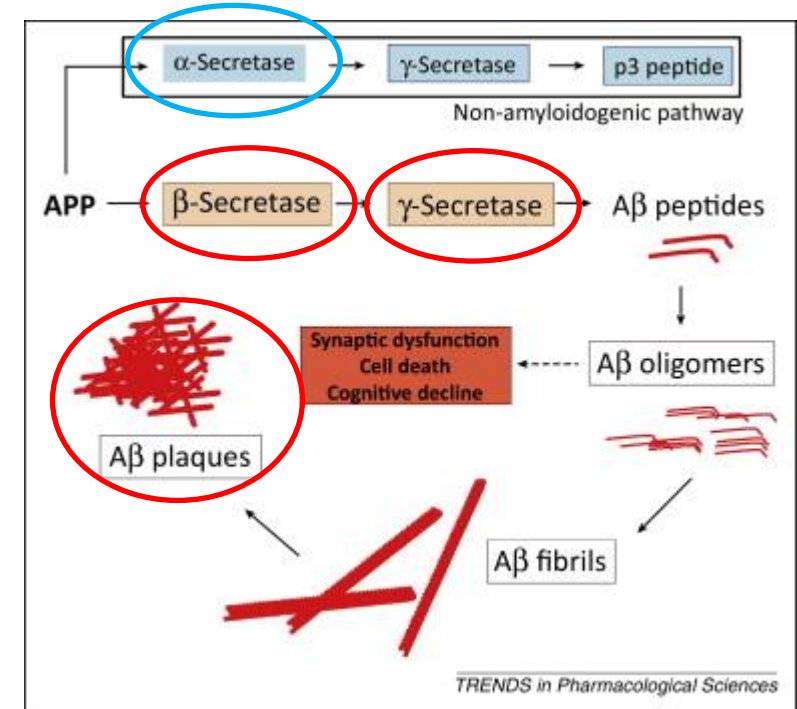


# I. TỔNG QUAN BỆNH ALZHEIMER

## 3. Hướng phát triển thuốc điều trị bệnh Alzheimer

Các DMT chống amyloid đã được nghiên cứu tập trung vào 3 cơ chế tác động chính:

- (1) Giảm sản xuất A $\beta$ 42 (chất ức chế  $\gamma$ -secretase, chất ức chế  $\beta$ -secretase, tăng cường  $\alpha$ -secretase)
- (2) Giảm lượng mảng bám A $\beta$  (chất ức chế tập hợp, thuốc cản trở kim loại)
- (3) Thúc đẩy thanh thải A $\beta$  (liệu pháp miễn dịch chủ động hoặc thụ động)





## II.

# ADUCANUMAB

## II. ADUCANUMAB

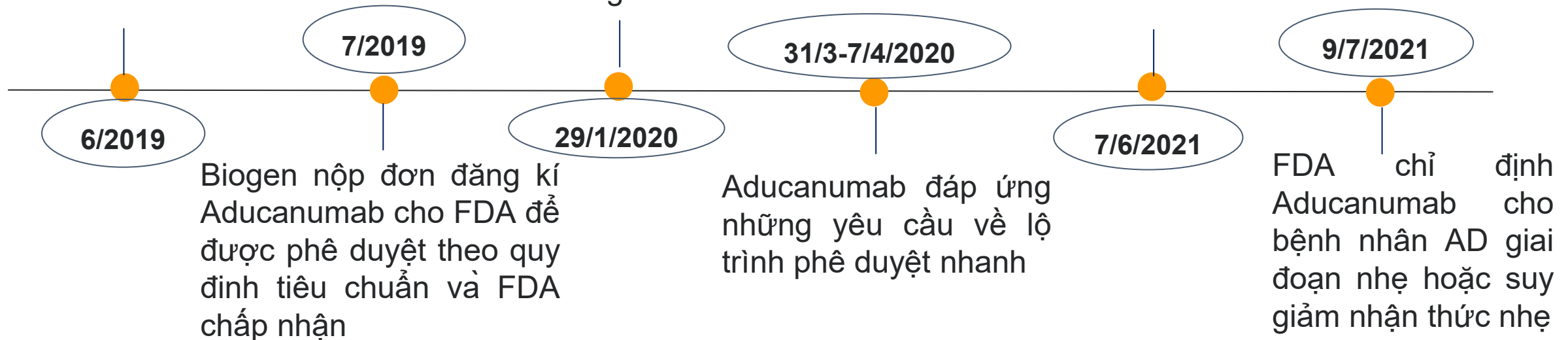
### 1. Lịch sử phát triển

- Aducanumab (tên biệt dược Aduhelm) là một loại thuốc tiêm tĩnh mạch nhằm mục đích làm chậm sự tiến triển của bệnh Alzheimer.
- Aducanumab được phát triển bởi công ty công nghệ sinh học Biogen ở Cambridge, Massachusetts.

Biogen và FDA bắt đầu hợp tác để phân tích thêm dữ liệu từ các nghiên cứu

FDA yêu cầu phân tích bổ sung và dữ liệu lâm sàng

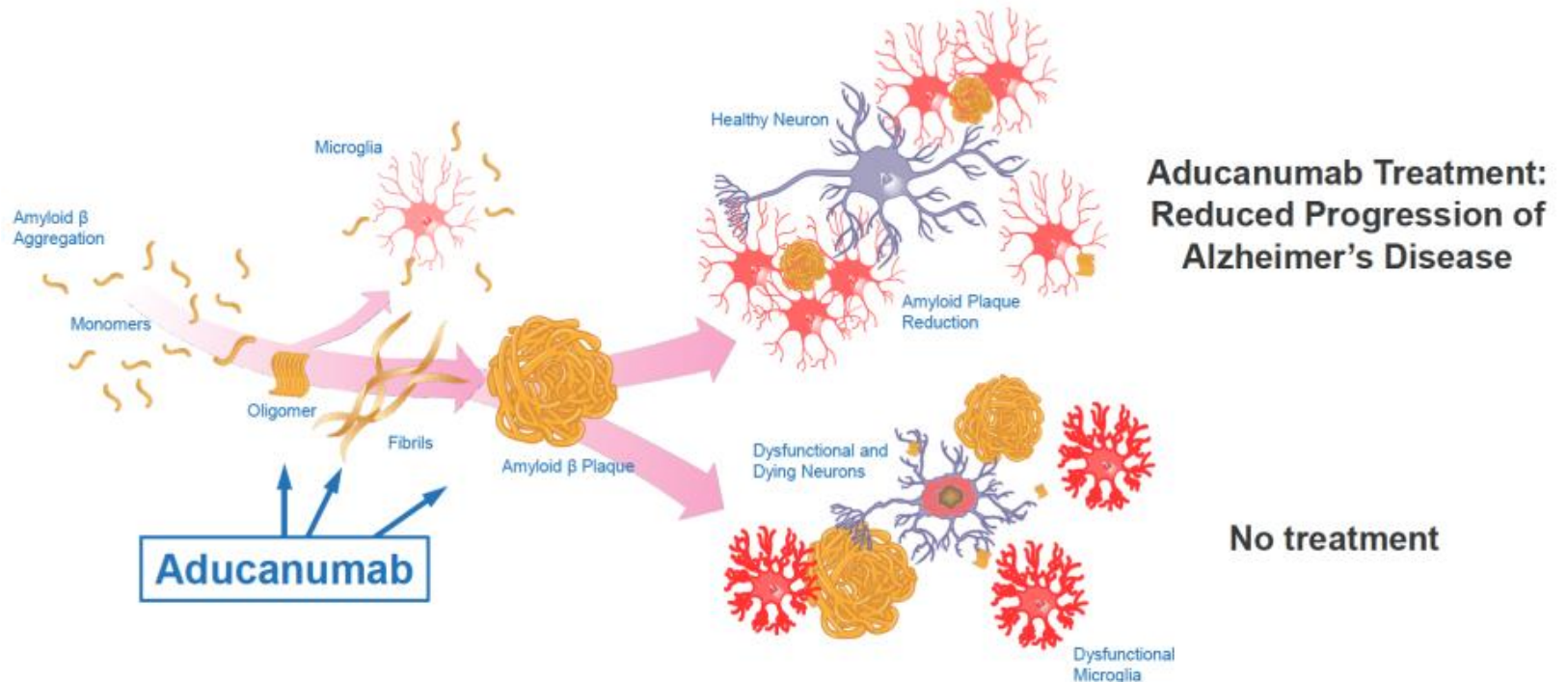
Aduhelm đã được FDA phê duyệt theo lộ trình phê duyệt nhanh



## II. ADUCANUMAB

### 2. Cơ chế tác dụng

- Là một liệu pháp điều trị miễn dịch, được phân loại như một kháng thể đơn dòng IgG1 ở người.
- Nó qua hàng rào máu não và nhắm mục tiêu có chọn lọc như liên kết các oligome hòa tan tổng hợp và các cấu trúc sợi không hòa tan của các mảng A $\beta$  trong não.
- Tính chọn lọc cao hơn của aducanumab đối với các dạng A $\beta$  tổng hợp  $\rightarrow$  việc giảm các mảng A $\beta$  trong não và giảm lượng tau phosphoryl hóa trong dịch não tủy (CSF p-tau).



## II. ADUCANUMAB

### 3. Chỉ định

- ✓ Chỉ định Aducanumab trong bệnh Alzheimer:
  - Bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ.
  - Bệnh nhân trong giai đoạn sa sút trí tuệ nhẹ của bệnh thoái hóa thần kinh tiến triển.
- ✓ Điều trị đã được bắt đầu trong các thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên tính an toàn hay hiệu quả chưa được phân tích hoặc báo cáo đầy đủ.
- ✓ Việc tiếp tục sử dụng và phê duyệt đầy đủ Aducanumab cần được xác minh thêm về các lợi ích lâm sàng của nó trong các nghiên cứu sau phê duyệt.

#### Aducanumab (ADUHELM)

a du CAHN ue mab / AD yew helm

“Adult helmet”

❖ Approved for Alzheimer's disease



2021  
\$56,000 / year



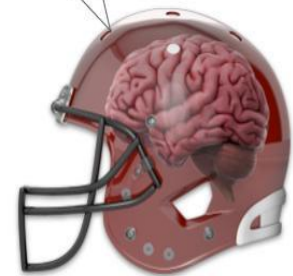
170  
300  
mg

I bet I am a'  
loaded with  
plaques!

Monoclonal  
antibodies  
against beta  
amyloid  
plaques



Adult, can you  
maybe ADd yoUr  
HELMet?



Aducanumab  
(ADUHELM)



## II. ADUCANUMAB

24

### 4. Liều dùng

- Có 2 loại lọ truyền:
  - ✓ 170 mg/ 1.7 mL (100 mg/mL)
  - ✓ 300 mg/ 3 mL (100 mg / mL)
- Truyền tĩnh mạch (IV) trong khoảng một giờ, nên được thực hiện 4 tuần/ lần với tối thiểu 21 ngày.
- Nếu lỡ liều, hãy tiếp tục truyền với cùng liều lượng càng sớm càng tốt.

#### Lịch trình truyền IV Aducanumab

| Truyền IV (mỗi 4 tuần) | Liều lượng |
|------------------------|------------|
| Lần 1 và 2             | 1 mg/kg    |
| Lần 3 và 4             | 3 mg/kg    |
| Lần 5 và 6             | 6 mg/kg    |
| Lần 7 trở đi           | 10 mg/kg   |

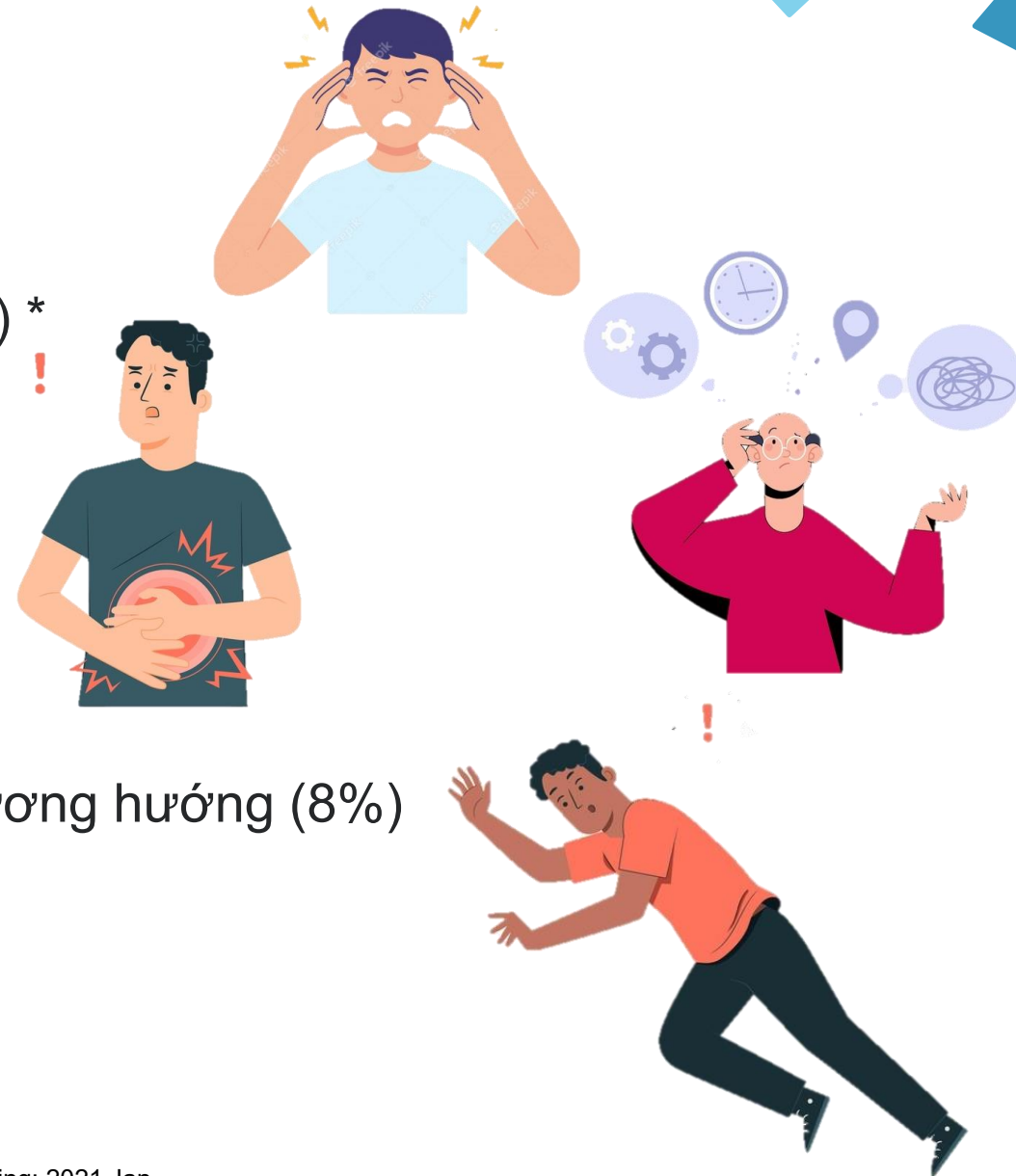
## II. ADUCANUMAB

25

### 5. Tác dụng không mong muốn

- Phù ARIA (ARIA-E) (35%) \*
- Vi khuẩn lắng đọng ARIA-hemosiderin (ARIA-H) (19%) \*
- Viêm phổi bội nhiễm ARIA-H (15%) \*
- Nhức đầu (21%)
- Mất thăng bằng, ngã (15%)
- Tiêu chảy (9%)
- Lú lẫn/ mê sảng/ trạng thái tâm thần thay đổi/ mất phương hướng (8%)
- Quá mẫn (phù mạch, mày đay) (<1%)
- Khả năng sinh miễn dịch (<1%)

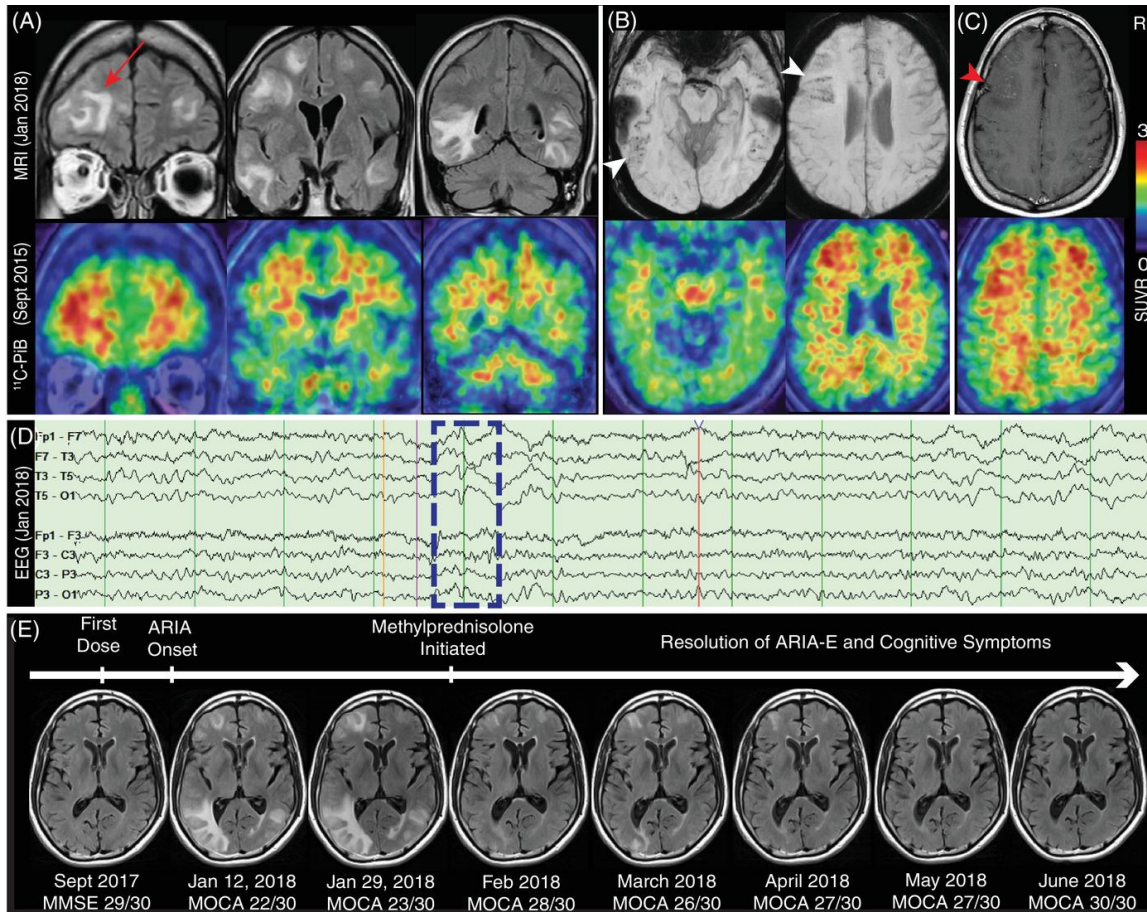
\* *Bất thường hình ảnh liên quan đến amyloid (ARIA)*



## II. ADUCANUMAB

### 5. Tác dụng không mong muốn

#### ARIA



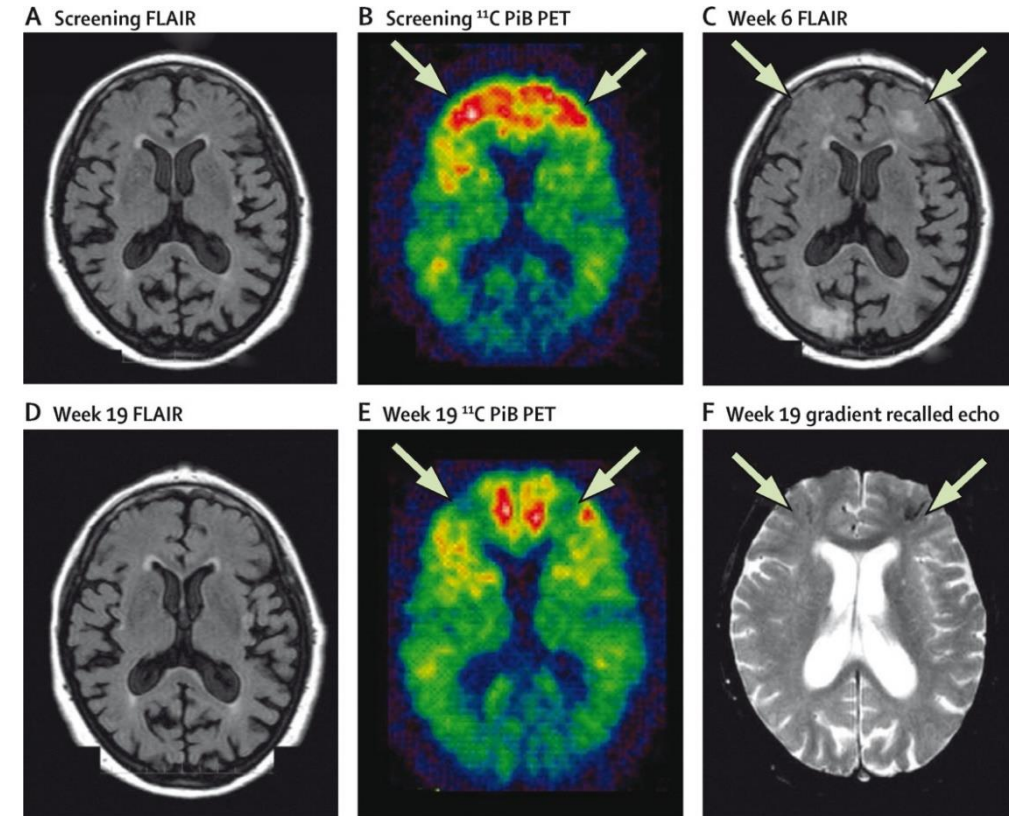
- ARIA là sự khác biệt bất thường được thấy trong hình ảnh cộng hưởng từ não (MRI) của bệnh nhân Alzheimer.
- Là tác dụng không mong muốn **chính** và **ng nghiêm trọng nhất**, bao gồm ARIA-E và ARIA-H.
- Thường không có triệu chứng nhưng có thể nghiêm trọng và được coi là sưng tạm thời ở các vùng não thường tự khỏi theo thời gian.
- Nếu có triệu chứng thì diễn hình như nhức đầu, bệnh não, suy giảm thần kinh khu trú đi kèm với tăng huyết áp ác tính, được giảm sau khi điều trị bằng methylprednisolone, nicardipine và levetiracetam.

## II. ADUCANUMAB

### 5. Tác dụng không mong muốn

#### ARIA

- ARIA xảy ra sớm trong quá trình điều trị và phổ biến hơn ở người mang ApoE  $\epsilon 4$ , đặc biệt khi dùng liều cao.
- Cơ chế sinh học của ARIA chưa được hiểu rõ.
- Theo các giả thuyết đã công bố có thể do kết hợp các yếu tố sau:
  - Tăng tính thấm mạch máu não do tăng độ thanh thải của các mảng thần kinh A $\beta$
  - Sự bão hòa liên quan của hệ thống thoát nước quanh mạch
  - Sự tương tác trực tiếp của kháng thể với sự lắng đọng amyloid thành mạch
  - Sự suy yếu của thành mạch

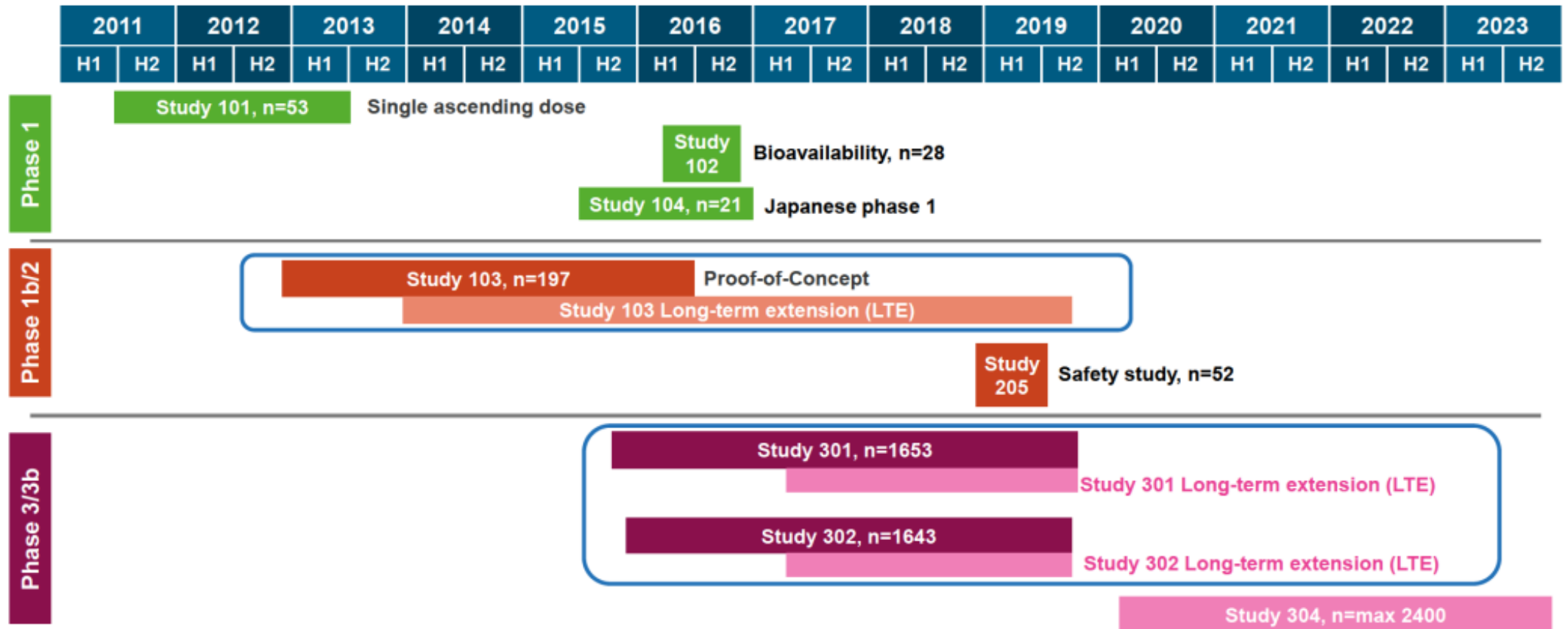




## II. ADUCANUMAB

### 6. Những nghiên cứu

### Aducanumab Clinical Development Program



## II. ADUCANUMAB

### 6. Những nghiên cứu

|                     |                                                                                          |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PET</b>          | Chụp cắt lớp phóng xạ positron                                                           |
| <b>CDR-SB</b>       | Phép đo tổng đánh giá sa sút trí tuệ lâm sàng                                            |
| <b>MMSE</b>         | Test đánh giá trạng thái tâm thần nhỏ                                                    |
| <b>MCI</b>          | Suy giảm nhận thức nhẹ                                                                   |
| <b>CFS</b>          | Dịch não tủy                                                                             |
| <b>ADAS-Cog13</b>   | Thang đánh giá bệnh Alzheimer - Thang điểm 13 mục về nhận thức                           |
| <b>ADCS-ADL-MCI</b> | Nghiên cứu hợp tác về bệnh Alzheimer - Hoạt động sống hàng ngày - Suy giảm nhận thức nhẹ |
| <b>NPI-10</b>       | Bảng thống kê bệnh tâm thần kinh                                                         |



## II. ADUCANUMAB

30

### 6. Những nghiên cứu

#### 6.1. Nghiên cứu 103

- Ngẫu nhiên, đa trung tâm: giai đoạn ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược trong 12 tháng → giai đoạn mở rộng dài hạn, mù liều.
- 196 người tham gia tại 27 cơ sở lâm sàng ở Hoa Kỳ
- Quần thể: tiền triệu Alzheimer và sa sút trí tuệ nhẹ
- Tiêu chí đánh giá chính: tính an toàn và khả năng dung nạp của aducanumab.
- Tiêu chí đánh giá phụ: **(1)** tác động của aducanumab lên hàm lượng mảng bám amyloid não được đo bằng [18F] - florbetapir PET, **(2)** PK của aducanumab, và **(3)** khả năng sinh miễn dịch của aducanumab

#### Treatment arms

Placebo<sup>a</sup> (n=48)

1 mg/kg (n=31)

3 mg/kg (n=32)

6 mg/kg (n=30)

10 mg/kg (n=32)

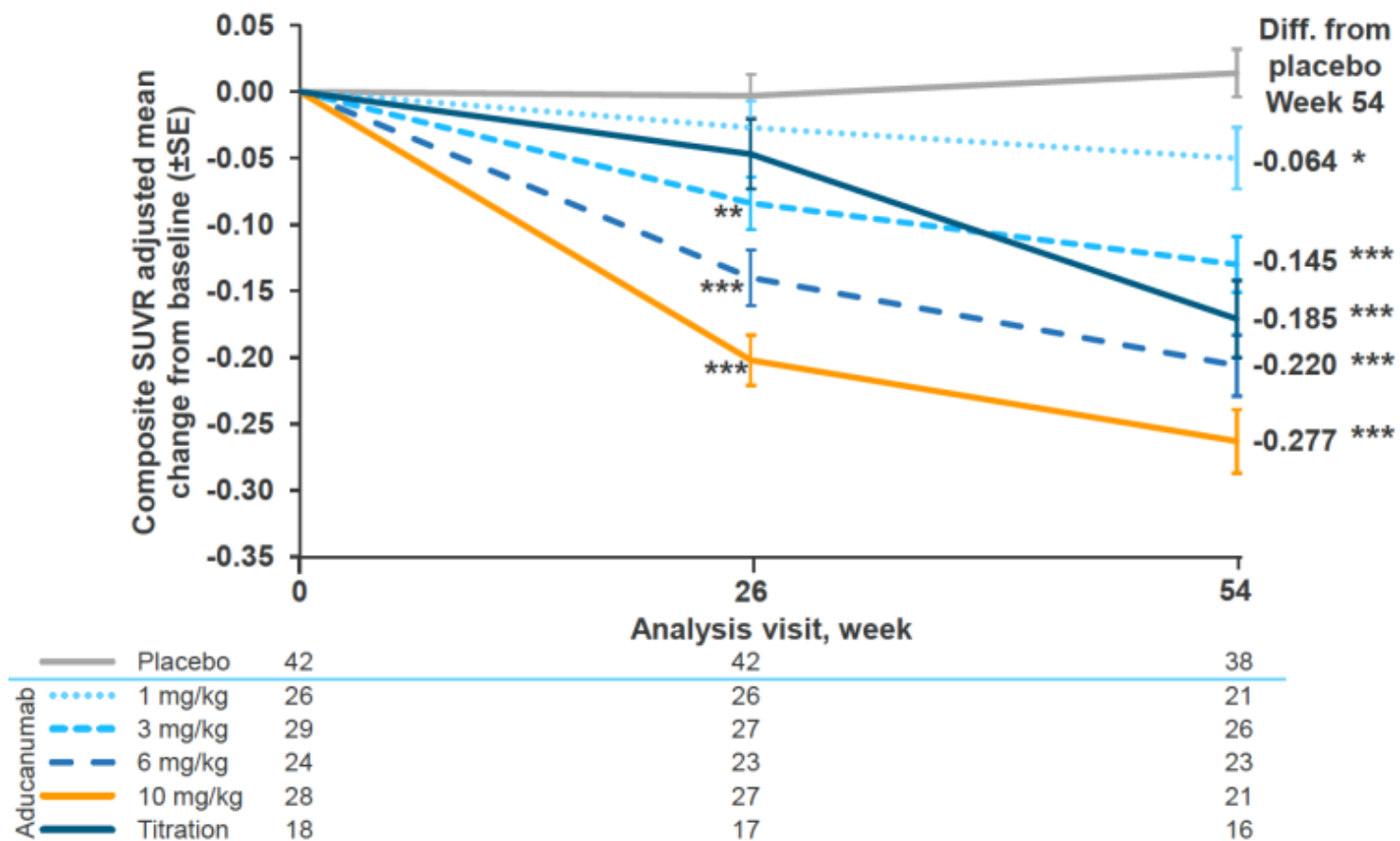
Titration ApoE  $\epsilon$ 4 carriers;  
1→10 mg/kg (n=23)

## II. ADUCANUMAB

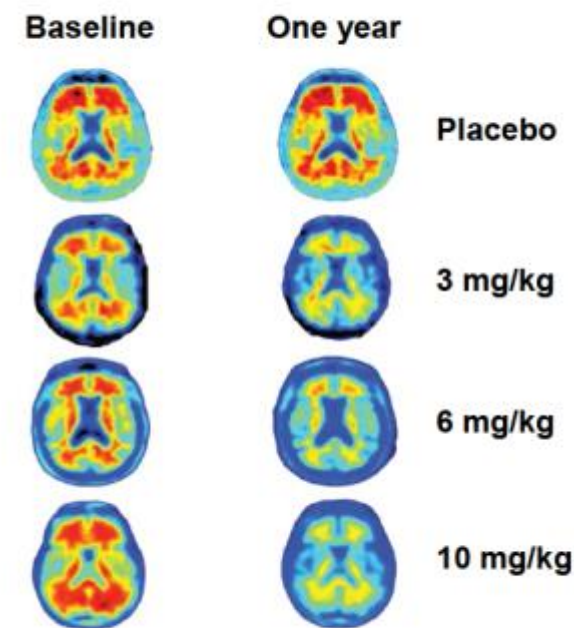
### 6. Những nghiên cứu

#### 6.1. Nghiên cứu 103

Giảm mảng bám amyloid được đo bằng PET phụ thuộc vào liều lượng và thời gian dùng Aducanumab



Amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) plaque reduction:  
example amyloid PET images



\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  (nominal).

Thay đổi PET amyloid ở não so với ban đầu lúc 6 và 12 tháng đối chứng giả dược

FDA; Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee (Nov 6, 2020). Aducanumab for the Treatment of Alzheimer's Disease

## II. ADUCANUMAB

### 6. Những nghiên cứu

#### 1.1. Nghiên cứu 103

Giảm CDR-SB và MMSE phụ thuộc vào liều lượng, so với giả dược ở tháng thứ 12.

**Table 15: CDR-SB and MMSE Change from baseline at 12 Months—Placebo-Controlled Period—Study 103**

| Difference vs PBO <sup>a</sup> (%)<br>p-value |                          |                                  |                                  |                                  |                                  |                                  |
|-----------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                                               | PBO<br>decline<br>(N=46) | Fixed dose Groups                |                                  |                                  |                                  | Titration <sup>b</sup><br>(N=22) |
|                                               |                          | 1 mg/kg<br>(N=30)                | 3 mg/kg<br>(N=32)                | 6 mg/kg<br>(N=29)                | 10 mg/kg<br>(N=30)               |                                  |
| <b>CDR-SB</b>                                 | n = 39<br>1.89           | n = 23<br>-0.20 (-11%)<br>0.7249 | n = 27<br>-0.56 (-30%)<br>0.2995 | n = 26<br>-0.80 (-42%)<br>0.1398 | n = 23<br>-1.26 (-67%)<br>0.0246 | n = 21<br>-1.19 (-63%)<br>0.0432 |
| <b>MMSE</b>                                   | n = 40<br>-2.5           | n = 25<br>0.2 (-8%)<br>0.7932    | n = 26<br>1.7 (-68%)<br>0.0700   | n = 26<br>0.5 (-20%)<br>0.6133   | n = 25<br>1.9 (-76%)<br>0.0430   | n = 21<br>1.5 (-60%)<br>0.1496   |

Abbreviations: PBO = placebo.

*CDR-SB và MMSE thay đổi so với ban đầu ở tháng thứ 12, đối chứng với giả dược*

## II. ADUCANUMAB

### 6. Những nghiên cứu

#### 1.1. Nghiên cứu 103

- Các yếu tố thiết kế từ nghiên cứu 103 đã được thực hiện để cải thiện xác suất thành công trong giai đoạn 3
- Nghiên cứu đầu tiên về tác nhân chống A $\beta$  đã chứng minh:
  - Giảm amyloid não phụ thuộc vào thời gian và liều lượng đáng kể
  - Giảm sự suy giảm nhận thức lâm sàng
  - **10 mg/ kg** được xác định là liều hiệu quả nhất theo kết quả lâm sàng
- CDR-SB, được đưa vào như một thước đo kết quả, là một thang đo tích hợp đánh giá cả chức năng hàng ngày và tác động nhận thức và được chứng minh là đủ nhạy và đặc hiệu để phát hiện sự thay đổi theo thời gian ở những người tham gia bệnh Alzheimer có triệu chứng sớm

## II. ADUCANUMAB

### 6. Những nghiên cứu

### Nghiên cứu pha 3

#### Nghiên cứu 302 và nghiên cứu 301

|                                |                                                                                                                              |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Thiết kế nghiên cứu</b>     | Ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song, đối chứng với giả dược                                                                   |
| <b>Cỡ mẫu</b>                  | 3285 người tham gia từ 20 quốc gia                                                                                           |
| <b>Quần thể</b>                | Giai đoạn sớm Alzheimer (MCI do Alzheimer + sa sút trí tuệ nhẹ)                                                              |
| <b>Liều dùng</b>               | Cao : thấp : giả dược = 1 : 1 : 1                                                                                            |
| <b>Tiêu chí đánh giá chính</b> | CDR-SB trong 18 tháng                                                                                                        |
| <b>Tiêu chí đánh giá phụ</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>MMSE, ADAS-Cog 13, ADCS-ADL-MCI</li> <li>NPI-10, Amyloid PET, tau PET, CFS</li> </ul> |



**Countries with active sites included:**

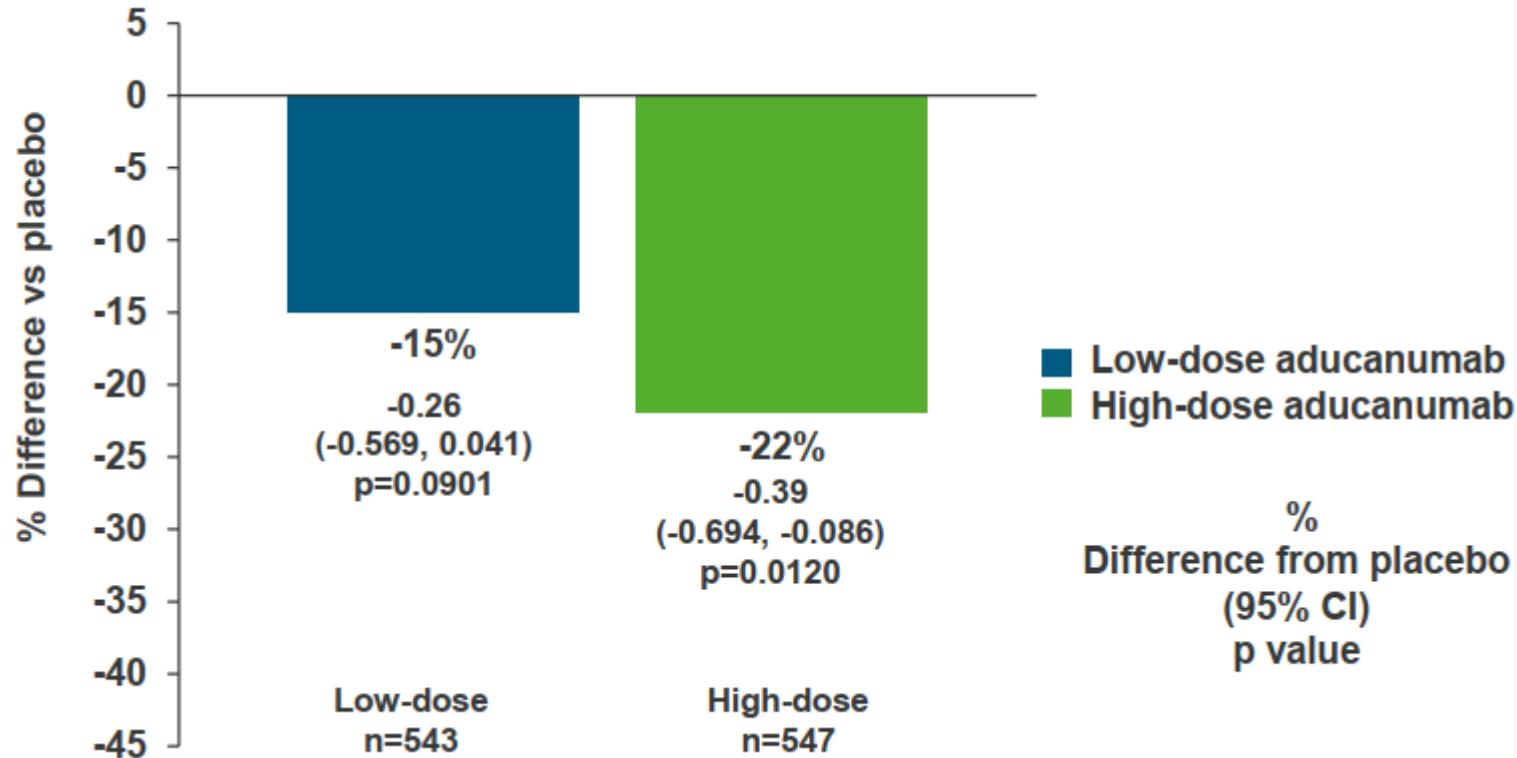
Australia, Austria, Belgium, Canada, Denmark, Finland, France, Germany, Italy, Japan, the Netherlands, Poland, Portugal, South Korea, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom, United States

## II. ADUCANUMAB

### 6. Những nghiên cứu

#### 1.2. Nghiên cứu 302

Tên gọi khác: **EMERGE**



Hiệu quả của tiêu chí đánh giá chính: Thay đổi CDR-SB so với giả dược ở tuần 78

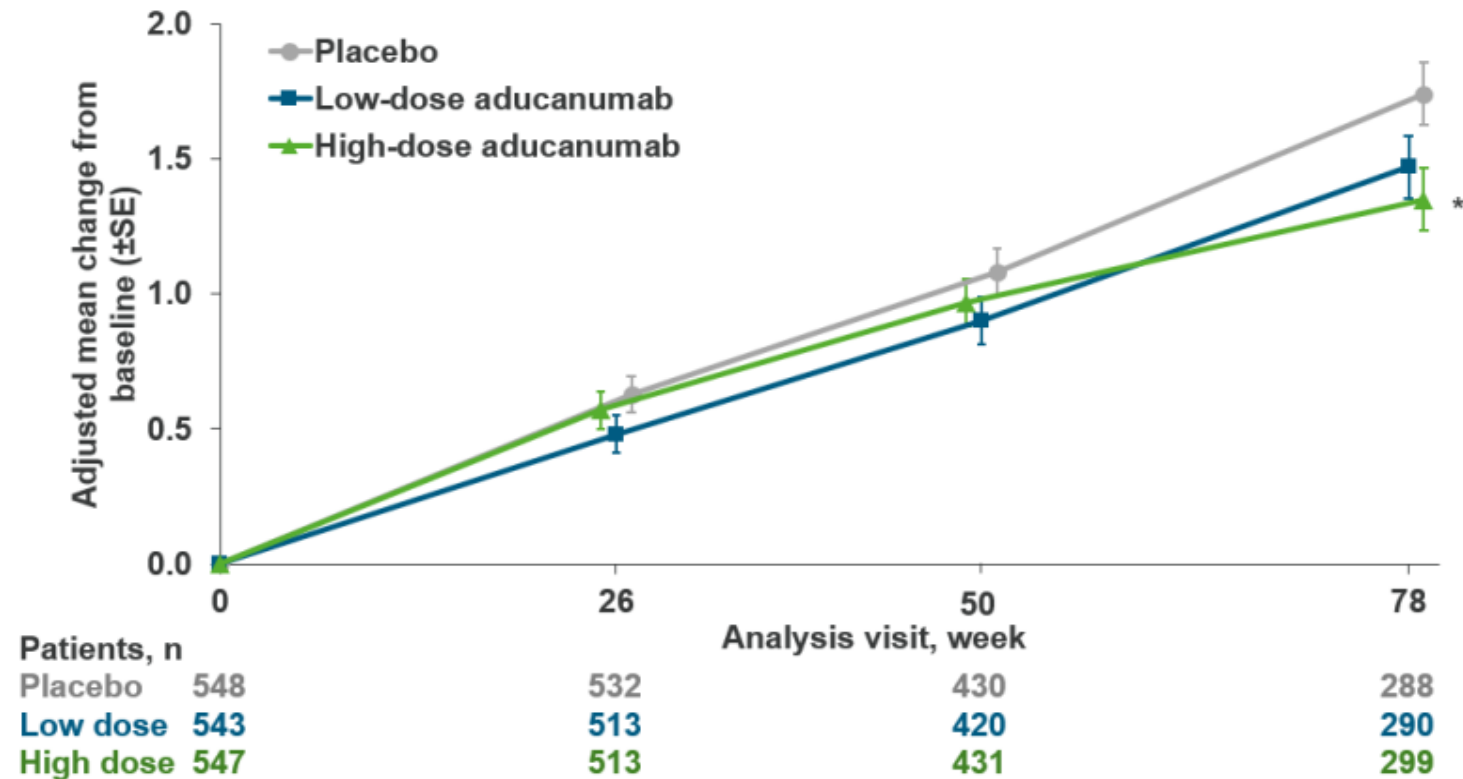
- **Liều cao** làm giảm đáng kể về mặt thống kê trên lâm sàng so với giả dược ở tuần 78, trên thước đo CDR-SB (giảm 22%,  $p = 0,0120$ ).
  - **Liều thấp** cho thấy lợi thế hơn so với giả dược trên CDR-SB ở tuần 78.
- Kết quả này cho thấy mối quan hệ giữa liều và đáp ứng

# II. ADUCANUMAB

## 6. Những nghiên cứu

### 1.2. Nghiên cứu 302

**Figure 5: Change From Baseline on the CDR-SB Over Time in Study 302**



\* p < 0.05

*Thay đổi từ đường nền trên CDR-SB theo thời gian trong nghiên cứu 302*

# II. ADUCANUMAB

## 6. Những nghiên cứu

### 1.2. Nghiên cứu 302

**Table 8: Primary, Secondary, and Tertiary Endpoints at Week 78 in Study 302: ITT Population**

|                     | PBO decline<br>(N=548) | Difference vs PBO <sup>a</sup> (%) |                                  |
|---------------------|------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
|                     |                        | Low dose<br>(N=543)                | High dose<br>(N=547)             |
| <b>CDR-SB</b>       | n=288<br>1.74          | n=290<br>-0.26 (-15%)<br>0.0901    | n=299<br>-0.39 (-22%)<br>0.0120  |
| <b>MMSE</b>         | n=288<br>-3.3          | n=293<br>-0.1 (3%)<br>0.7578       | n=299<br>0.6 (-18%)<br>0.0493    |
| <b>ADAS-Cog13</b>   | n=287<br>5.162         | n=289<br>-0.701 (-14%)<br>0.1962   | n=293<br>-1.400 (-27%)<br>0.0097 |
| <b>ADCS-ADL-MCI</b> | n=283<br>-4.3          | n=286<br>0.7 (-16%)<br>0.1515      | n=295<br>1.7 (-40%)<br>0.0006    |
| <b>NPI-10</b>       | n=282<br>1.5           | n=283<br>-0.5 (-33%)<br>0.3921     | n=291<br>-1.3 (-87%)<br>0.0215   |

Tiêu chí đánh giá chính, phụ và dưới phụ ở tuần 78 trong quần thể có ý định điều trị

- Hiệu quả được thể hiện bởi sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở liều cao trên cả 3 tiêu chí đánh giá phụ
- Liều thấp có lợi thế so với giả được ở 2 trong 3 tiêu chí đánh giá phụ
- Liều cao cũng cho thấy sự giảm hơn về triệu chứng tâm thần kinh so với giả được, như được đo trên NPI-10 ở tuần 78 (giảm **87%**)

## II. ADUCANUMAB

38

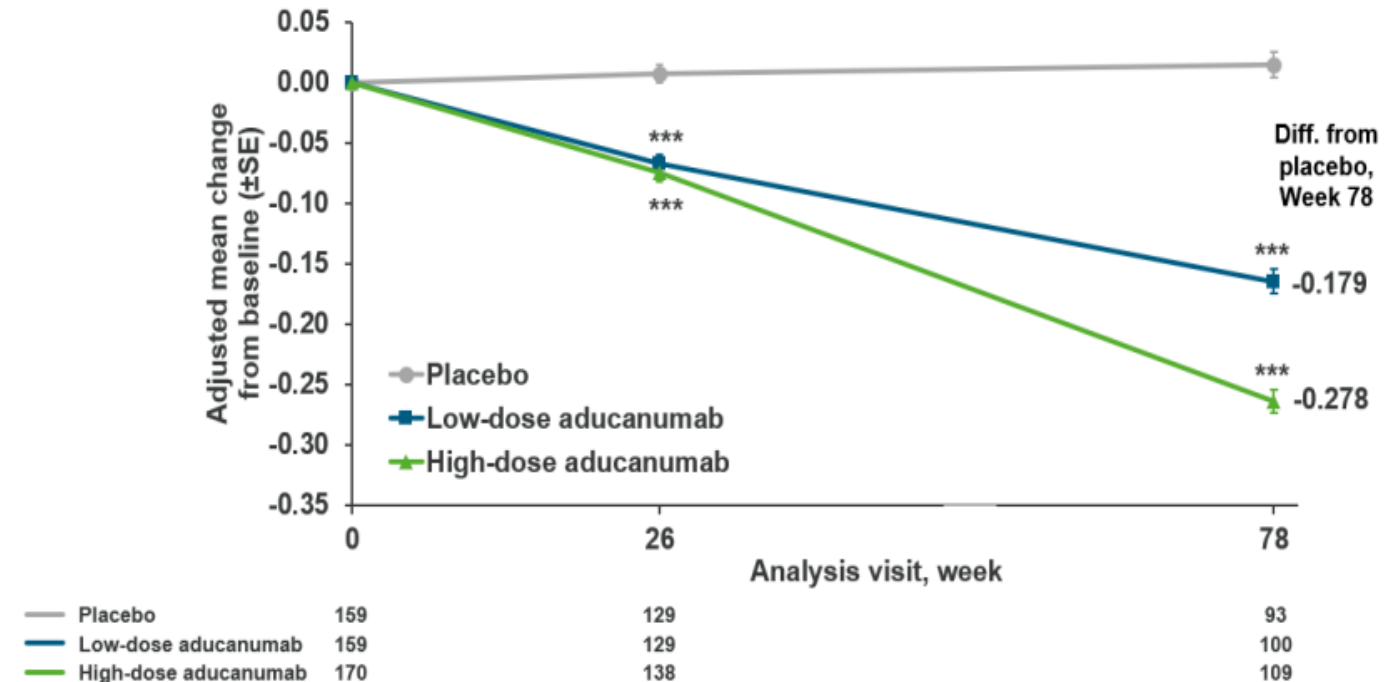
### 6. Những nghiên cứu

#### 1.2. Nghiên cứu 302

- Điều trị phụ thuộc vào liều lượng tạo ra sự giảm có ý nghĩa thống kê mảng bám amyloid ở não so với giả dược, được đo bằng PET và  $\beta$ -amyloid<sub>1-42</sub> trong CSF, ở cả tuần 26 và 78, mức độ giảm ở tuần 78 > tuần 26

→ Kết quả chỉ ra rằng liều cao hơn và thời gian điều trị bằng aducanumab dài hơn có liên quan đến tác dụng lớn hơn.

**Figure 6: Changes in Brain Amyloid Plaque, Measured by PET and Quantified as SUVR in Study 302**



Abbreviations: Diff = difference; SUVR = standard uptake value ratio; \*\*\* p < 0.001 (nominal).

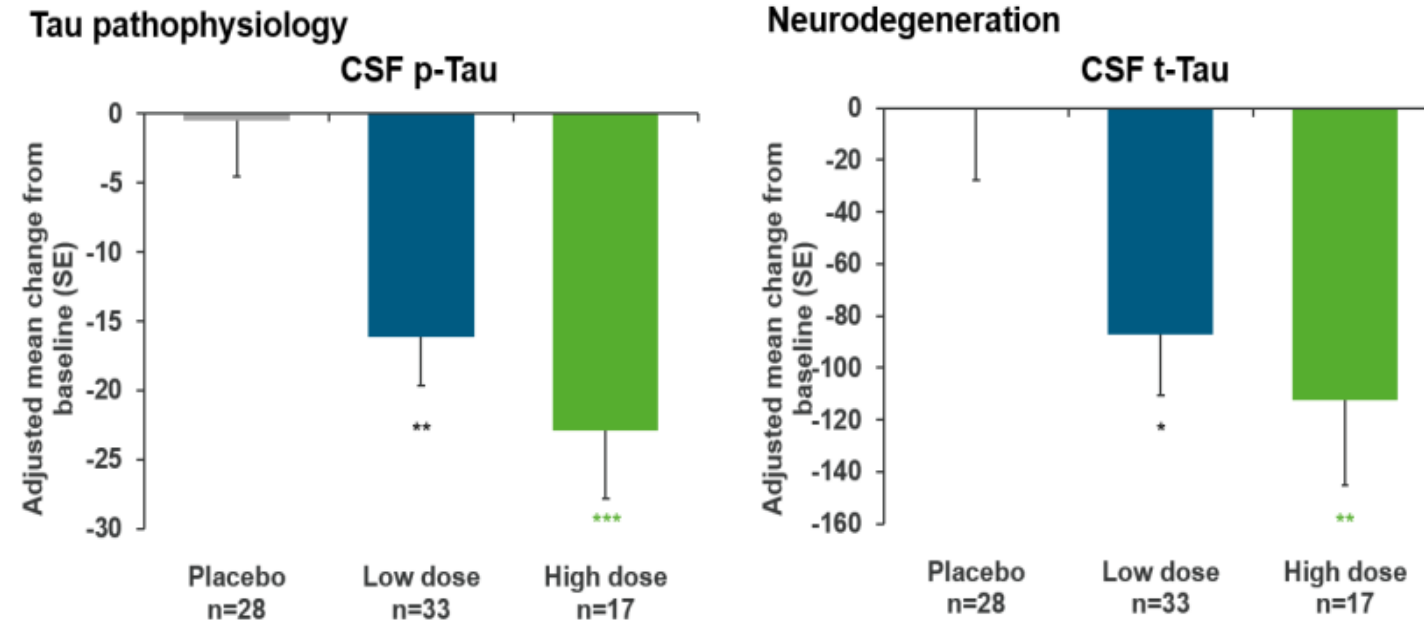
*Những thay đổi trong mảng bám amyloid của não, được đo bằng PET và được định lượng dưới dạng tỷ lệ hấp thu tiêu chuẩn (SUVR)*

## II. ADUCANUMAB

### 6. Những nghiên cứu

#### 1.2. Nghiên cứu 302

**Figure 7: CSF p-Tau and t-Tau Change at Week 78 in Study 302, CSF Modified Analysis Population**



\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  (nominal).

*Sự thay đổi p-Tau và t-Tau của CSF tại tuần 78*

- Mức giảm có ý nghĩa thống kê, phụ thuộc vào liều lượng trong CSF p-Tau và CSF t-Tau ở tuần 78.
- Dấu ấn sinh học liên quan đến bệnh lý tau (p-Tau) và sự thoái hóa thần kinh (t-Tau) → Aducanumab làm giảm sự tích tụ Tau và sự thoái hóa thần kinh theo cách phụ thuộc vào liều lượng.

## II. ADUCANUMAB

### 6. Những nghiên cứu

#### 1.2. Nghiên cứu 302

- Là 1 nghiên cứu tích cực, đóng góp chính vào bằng chứng về hiệu quả của Aducanumab.
- Aducanumab liều cao làm chậm đáng kể sự tiến triển của bệnh Alzheimer như được thể hiện trên tiêu chí đánh giá chính (CDR-SB), cả 3 tiêu chí đánh giá phụ (MMSE, ADAS-Cog13, và ADCS-ADL-MCI), và dưới phụ (NPI-10). Nói chung, trên 5 biện pháp lâm sàng này, liều cao Aducanumab đã chứng minh mức giảm nhất quán, có ý nghĩa thống kê so với giả dược sau 18 tháng
- Mỗi quan hệ giữa liều lượng, thời gian điều trị với tác dụng trực tiếp của Aducanumab trong việc giảm bệnh lý amyloid ở não và làm chậm sự tiến triển của bệnh lý tau và thoái hóa thần kinh

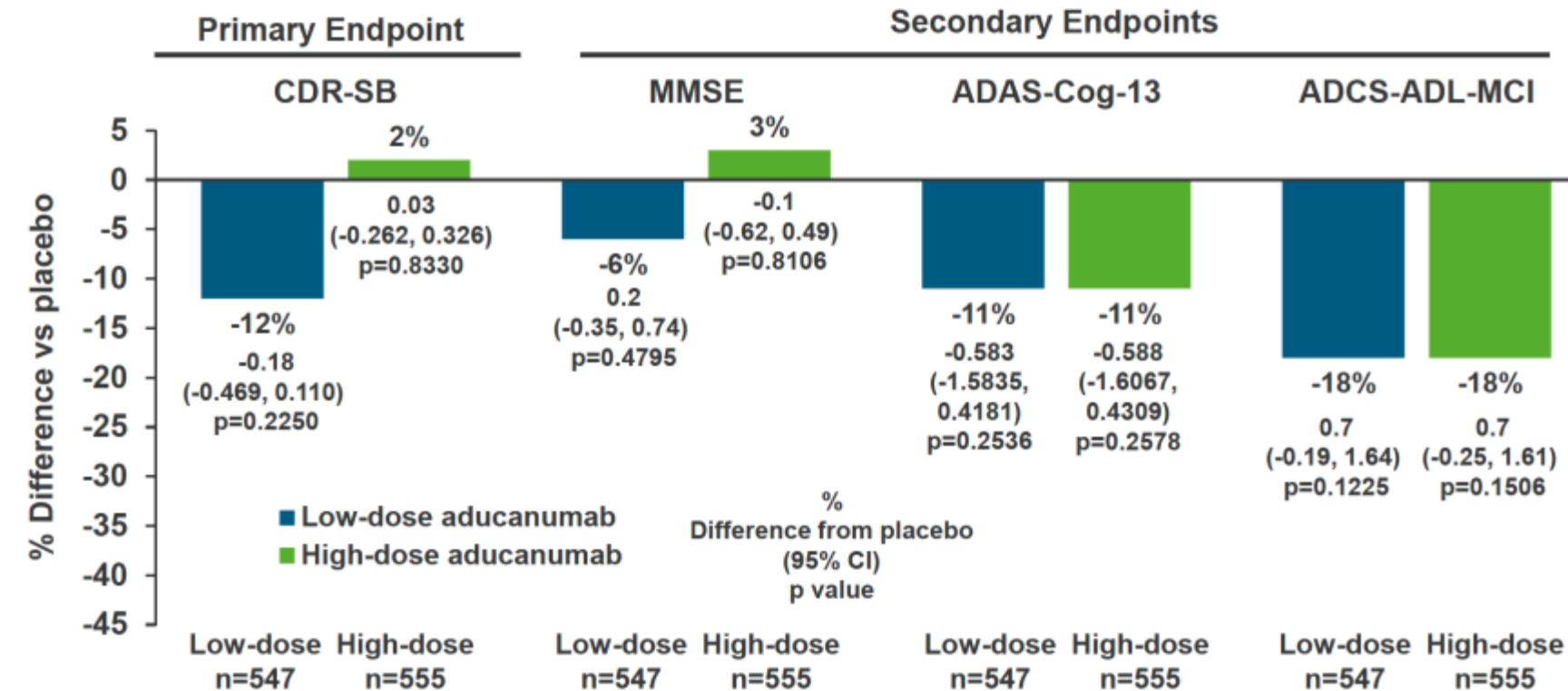
## II. ADUCANUMAB

### 6. Những nghiên cứu

#### 1.3. Nghiên cứu 301

Tên gọi khác: **ENGAGE**

Nghiên cứu 301 không đáp ứng các tiêu chí đánh giá chính và phụ



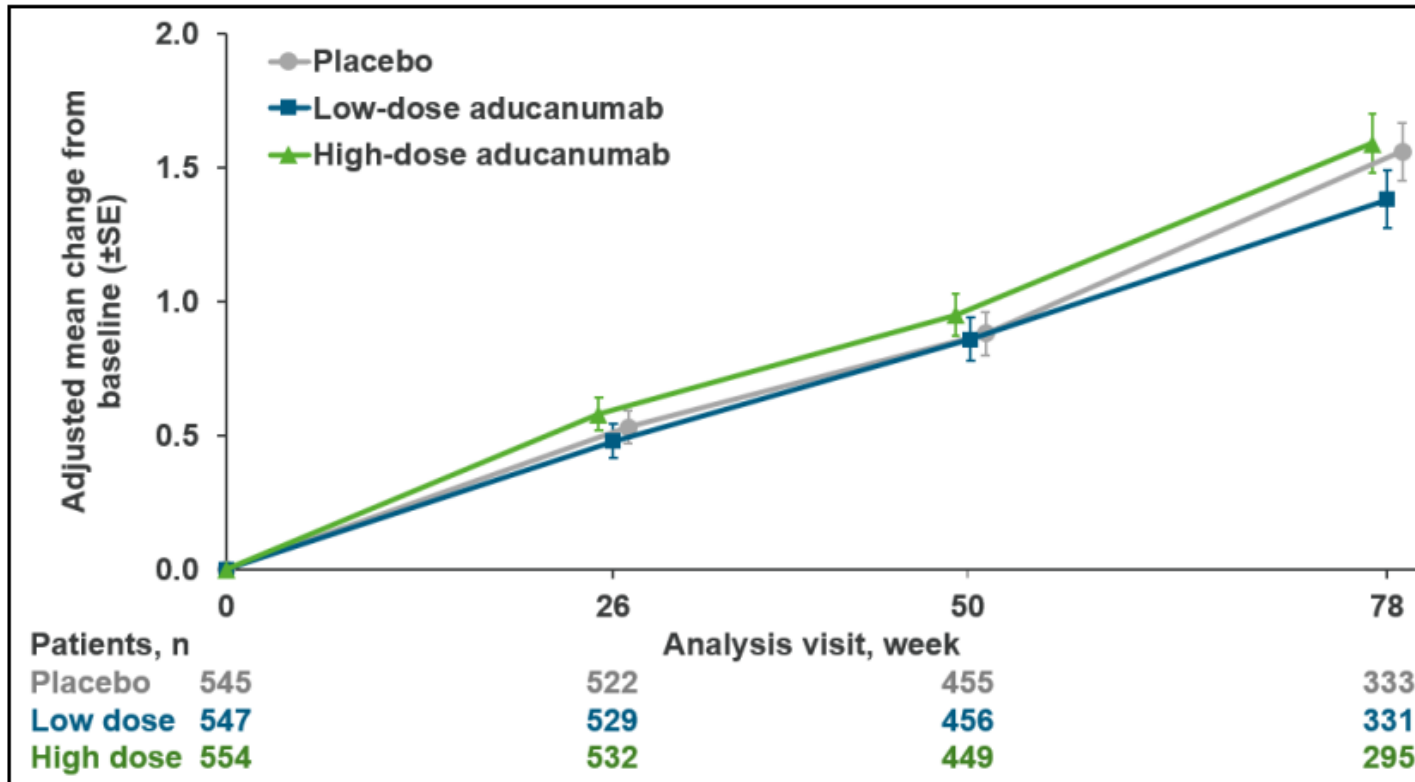
- Liều cao** ở nghiên cứu 301 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với giả dược về cả tiêu chí đánh giá chính và phụ
- Sự khác biệt giữa nhóm **liều thấp** và nhóm giả dược tương tự trong nghiên cứu 302

## II. ADUCANUMAB

### 6. Những nghiên cứu

#### 1.3. Nghiên cứu 301

Figure 13: Change From Baseline on the CDR-SB Over Time, Study 301



Cả nhóm điều trị của nghiên cứu 301 đều không có sự giảm có ý nghĩa thống kê so với giả dược trên thang đo CDR-SD (tiêu chí đánh giá chính) theo thời gian.

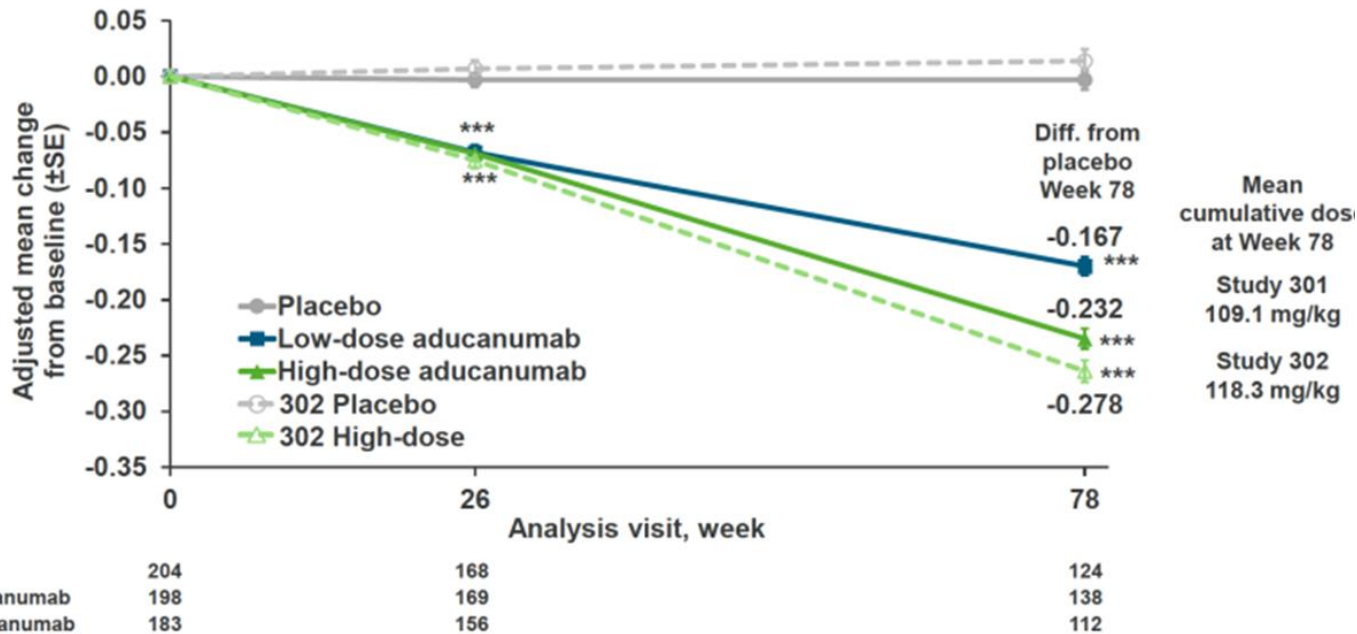
*Thay đổi từ đường nền trên CDR-SB theo thời gian trong nghiên cứu 301*

## II. ADUCANUMAB

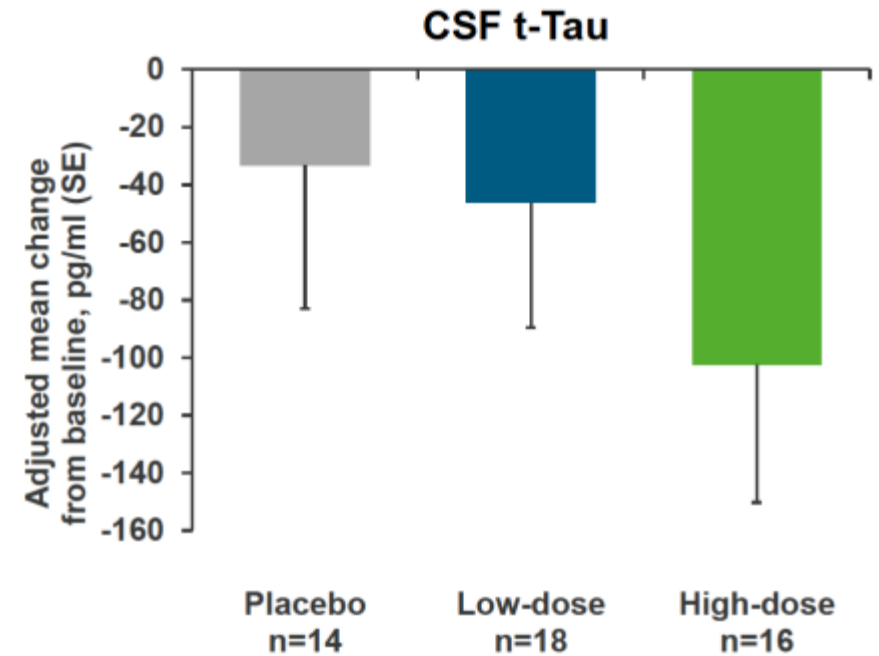
### 6. Những nghiên cứu

#### 1.3. Nghiên cứu 301

**Amyloid PET Demonstrated Dose-Dependent Target Engagement With High-Dose Group Lower Than in Study 302**  
Study 301



#### Neurodegeneration



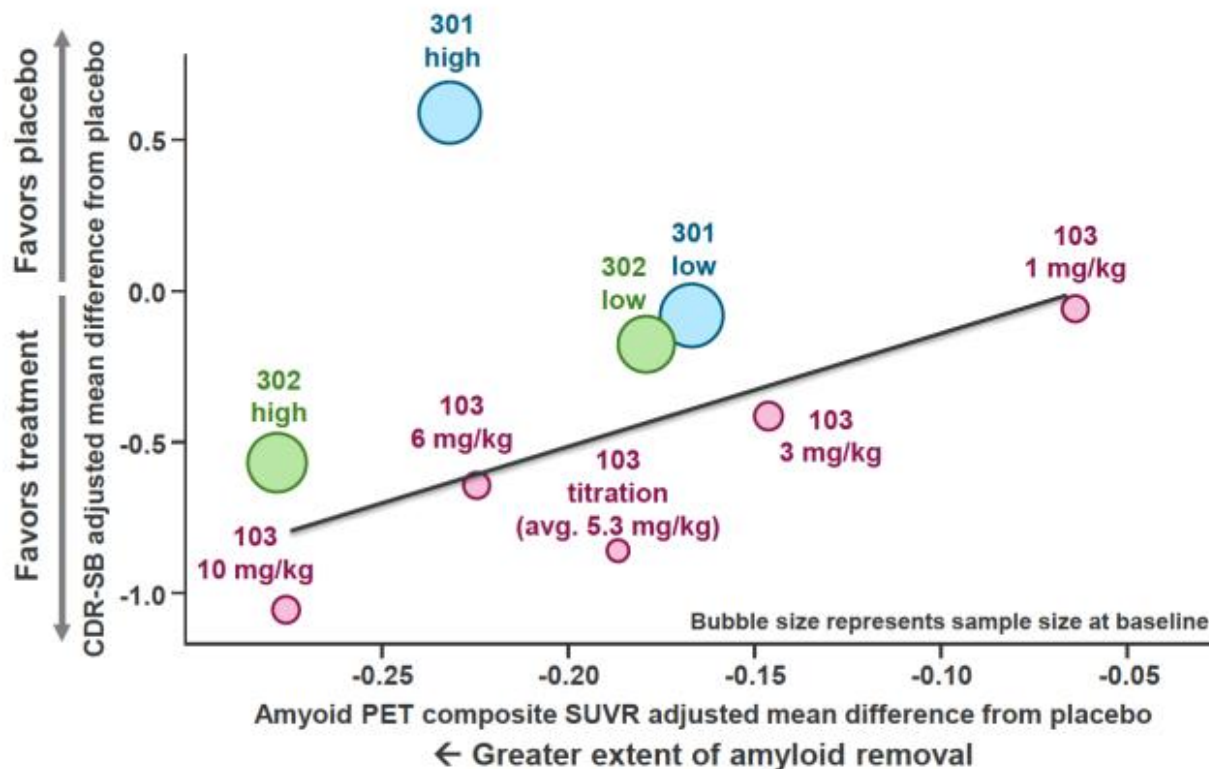
\*\*\* p<0.001 (nominal).

- Sự giảm có ý nghĩa thống kê, phụ thuộc vào liều lượng, của amyloid PET và CSF t-Tau đối với cả hai nhóm liều ở tuần 26 và 78.
- Mức độ hiệu quả của liều cao đối với các dấu ấn sinh học này ở nghiên cứu 301 nhỏ hơn nghiên cứu 302

## II. ADUCANUMAB

### 6. Những nghiên cứu

#### Study 301 High-Dose Group Diverged From an Otherwise Consistent Association Between A $\beta$ Reduction and Slowing of Clinical Decline Studies 301, 302, and 103



|                       |                                                              |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Nghiên cứu 302</b> | Một nghiên cứu tích cực với kết quả mạnh mẽ và phù hợp       |
| <b>Nghiên cứu 103</b> | Một nghiên cứu phụ, độc lập cung cấp bằng chứng hỗ trợ       |
| <b>Nghiên cứu 301</b> | Một nghiên cứu thất bại ở các tiêu chí đánh giá chính và phụ |

→ Dùng liên tục liều **10 mg/kg** Aducanumab có hiệu quả làm giảm A $\beta$  ở những bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer có triệu chứng sớm.



# III. TRANH CÃI VỀ ADUCANUMAB

# III. TRANH CÃI VỀ ADUCANUMAB

## 1. Tiến trình phê duyệt Aducanumab

Pha 1b nghiên cứu 103 (PRIME) hoàn thành

2016



2018

Pha 3 nghiên cứu 301 (ENGAGE) và nghiên cứu 302 (EMERGE)

Nghiên cứu 301 và 302 bị chấm dứt vì không có khả năng đạt tiêu chí đánh giá chính

3/2019



10/2019

Biogen thực hiện một phân tích bổ sung từ các nghiên cứu bị tạm dừng

Biogen nộp đơn đăng ký Aducanumab cho FDA để được phê duyệt theo quy định tiêu chuẩn

7/2020



11/2020

Ủy ban tư vấn cho FDA xem xét về tính an toàn và hiệu quả của aducanumab

# III. TRANH CÃI VỀ ADUCANUMAB

## 1. Tiến trình phê duyệt Aducanumab

Aducanumab không có đủ bằng chứng để hỗ trợ việc phê duyệt tiêu chuẩn nhưng đáp ứng các yêu cầu với phê duyệt nhanh

FDA sửa đổi chỉ định Aducanumab cho bệnh nhân AD giai đoạn nhẹ hoặc suy giảm nhận thức nhẹ (thay vì tất cả bệnh nhân AD)

Một số công ty bảo hiểm tư nhân và các hệ thống y tế lớn thông báo sẽ không bao trả cho aducanumab và không đưa nó vào danh mục

31/3 và 7/4/2021



7/6/2021



FDA phê duyệt aducanumab theo lộ trình phê duyệt nhanh: yêu cầu Biogen tiến hành thử nghiệm giai đoạn 4

8/7/2021



2 ủy ban Hạ viện mở cuộc điều tra về quy trình phê duyệt của Aducanumab

12/7/2021



13/7/2021



Cơ quan Quản lý Các vấn đề Cựu chiến binh thông báo sẽ không đưa aducanumab vào Danh mục quốc gia của mình

11/8/2021



# III. TRANH CÃI VỀ ADUCANUMAB

## 2. Ý kiến của ban cố vấn và quyết định của FDA

Ngày 06/11/2020, Ủy ban Tư vấn Thuốc về Hệ thần kinh Ngoại biên và Trung ương của FDA đã mở 1 cuộc họp để bỏ phiếu cho các câu hỏi

**Kết quả:** 7/6/2021, FDA đã phê duyệt Aducanumab (Aduhelm — Biogen, Inc), loại thuốc mới đầu tiên để điều trị bệnh Alzheimer

| Câu hỏi bỏ phiếu                                                                                                                                                                                      | Có | Không | Không chắc |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|------------|
| Nghiên cứu 302 (EMERGE), được xem một cách độc lập và không liên quan đến Nghiên cứu 301 (ENGAGE), có cung cấp bằng chứng mạnh mẽ hỗ trợ hiệu quả của aducanumab trong điều trị bệnh Alzheimer không? | 1  | 8     | 2          |
| Nghiên cứu 103 (PRIME) có cung cấp bằng chứng hỗ trợ về hiệu quả của aducanumab trong điều trị bệnh Alzheimer không?                                                                                  | 0  | 7     | 4          |
| Người nộp đơn đã trình bày bằng chứng mạnh mẽ về tác dụng dược lực học của aducanumab đối với sinh lý bệnh của bệnh Alzheimer chưa?".                                                                 | 5  | 0     | 6          |

# III. TRANH CÃI VỀ ADUCANUMAB

## 2. Ý kiến của ban cố vấn và quyết định của FDA

- FDA giải thích họ phải xem xét sự tồn tại của các biến chứng do kết thúc sớm các nghiên cứu ở giai đoạn 3 và những phát hiện mâu thuẫn sau đó giữa chúng.
- FDA đánh giá cao tác dụng giảm mảng bám amyloid của Aducanumab, nó đáp ứng các tiêu chí về một lợi ích lâm sàng.
- Đây là một phần của quá trình phê duyệt nhanh, Biogen phải tiến hành một thử nghiệm sau phê duyệt trong vòng 9 năm để xác nhận kết quả lâm sàng của aducanumab. FDA có thể rút lại phê duyệt nếu không tìm thấy lợi ích lâm sàng



# III. TRANH CÃI VỀ ADUCANUMAB

## 3. Các tranh cãi

- (1) FDA phê duyệt Aducanumab quá sớm dựa trên dữ liệu không đạt tiêu chuẩn. Thông thường, FDA dựa vào 2 nghiên cứu chất lượng tốt để đánh giá thuốc mới, bằng chứng cho aducanumab chỉ đến từ nhánh liều cao trong nghiên cứu 302 và chỉ dựa trên phân tích dữ liệu sau khi nghiên cứu.
- (2) Sự chấp thuận bị che khuất bởi sự hợp tác quá chặt chẽ giữa Biogen và FDA. Các lo ngại ngày càng tăng về ảnh hưởng tiềm tàng của sự hợp tác đối với quyết định của FDA.
- (3) Tác dụng làm giảm A $\beta$  cũng bị nghi ngờ vì dữ liệu cho thấy mối liên hệ giữa các mảng A $\beta$  và chức năng nhận thức còn ít và không nhất quán. Tác động của việc giảm tích lũy A $\beta$  và ở giai đoạn phát triển nào vẫn chưa được biết rõ.

# III. TRANH CÃI VỀ ADUCANUMAB

## 3. Các tranh cãi

### Effect of reductions in amyloid levels on cognitive change in randomized trials: instrumental variable meta-analysis

Sarah F Ackley,<sup>1</sup> Scott C Zimmerman,<sup>1</sup> Willa D Brenowitz,<sup>1,2</sup> Eric J Tchetgen Tchetgen,<sup>3</sup> Audra L Gold,<sup>1</sup> Jennifer J Manly,<sup>4</sup> Elizabeth Rose Mayeda,<sup>5</sup> Teresa J Filshtein,<sup>6</sup> Melinda C Power,<sup>7</sup> Fanny M Elahi,<sup>8</sup> Adam M Brickman,<sup>4</sup> M Maria Glymour<sup>1</sup>

#### ABSTRACT

##### OBJECTIVE

To evaluate trials of drugs that target amyloid to determine whether reductions in amyloid levels are likely to improve cognition.

##### DESIGN

Instrumental variable meta-analysis.

estimate supporting the benefit of reducing amyloid levels.

##### CONCLUSIONS

Pooled evidence from available trials reporting both reduction in amyloid levels and change in cognition suggests that amyloid reduction strategies do not substantially improve cognition.

Tháng 2/2021, nghiên cứu được công bố trên tạp san BMJ đã tổng hợp các bằng chứng từ các thử nghiệm có sẵn và cho rằng các chiến lược giảm amyloid về cơ bản không cải thiện nhận thức

# III. TRANH CÃI VỀ ADUCANUMAB

## 3. Các tranh cãi

(4) Tỷ lệ rủi ro trên lợi ích cao, lợi ích lâm sàng vẫn chưa được xác nhận. Cho đến khi có kết quả của nghiên cứu sau phê duyệt, vẫn chưa biết Aducanumab có thể làm chậm tiến triển lâm sàng và kéo dài sự sống của bệnh nhân hay không. Một số rủi ro quan trọng đã được xác định:

- (a) Các bất thường về hình ảnh liên quan đến amyloid (ARIA) là mối quan tâm chính về an toàn. Những thay đổi được phát hiện qua MRI và bao gồm các vi xuất huyết và phù nề trong não. Tỷ lệ ARIA trong các thử nghiệm lâm sàng là khoảng 40%.
- (b) Nhiều MRI được yêu cầu trước và trong khi điều trị để theo dõi ARIA.
- (c) Yêu cầu truyền 1 giờ hàng tháng tại trung tâm tiêm truyền; điều chỉnh từ từ để đạt được liều điều trị phải mất 7 tháng.
- (d) Giá \$ 56 000 không bao gồm chi phí quản lý, sàng lọc và giám sát. Chi phí tự trả có thể là đáng kể. Phạm vi bao phủ và tiếp cận bệnh nhân vẫn chưa được biết.

# III. TRANH CÃI VỀ ADUCANUMAB

## 3. Các tranh cãi

(5) Thông tin kê đơn (PI), một công cụ quan trọng để hướng dẫn kê đơn và theo dõi bất kỳ loại thuốc nào, chưa tối ưu. PI thiếu hướng dẫn về lựa chọn bệnh nhân và chống chỉ định, ví dụ tính tích cực của A $\beta$ , sử dụng đồng thời thuốc chống đông máu hoặc có mắc các bệnh kèm

(6) Phạm vi bảo hiểm và tính sẵn có của danh mục thuốc chưa được biết, cũng như thời gian điều trị thích hợp. Và 1 số câu hỏi còn bỏ ngỏ:

- Điều gì nếu sử dụng thuốc trong các nhóm thiểu số không được đại diện trong các thử nghiệm lâm sàng?
- Việc phê duyệt này sẽ ảnh hưởng như thế nào đến việc áp dụng và xem xét các loại thuốc tương tự đang trong quá trình phát triển?
- Tác động đến việc đăng ký tham gia các nghiên cứu AD trong tương lai là gì?
- Nếu được bảo đảm, FDA có thu hồi sự chấp thuận của aducanumab không?
- Quyết định về aducanumab sẽ ảnh hưởng như thế nào đến niềm tin trong tương lai về tính toàn vẹn của quy trình phê duyệt thuốc?



# IV. TỔNG KẾT



## IV. TỔNG KẾT

- Bệnh Alzheimer là một loại sa sút trí tuệ phổ biến, là 1 bệnh tiến triển, bắt đầu bằng mất trí nhớ nhẹ và có thể dẫn đến mất khả năng trò chuyện và phản ứng với môi trường.
- Các thuốc điều trị triệu chứng bệnh Alzheimer hiện nay gồm Donepezil, Galantamine, Rivastigmine và Memantine
- Aducanumab là thuốc điều trị Alzheimer đầu tiên được FDA phê duyệt vào tháng 6/2021 và làm dấy nên nhiều tranh cãi
- Aducanumab có cơ chế hoạt động dựa trên giả thuyết beta-amyloid (được coi là cơ chế bệnh sinh của bệnh Alzheimer) và có ADR phổ biến là ARIA
- 2 thử nghiệm ở pha 3 đã dừng lại sớm do không chứng minh được lợi ích lâm sàng → Nhà sản xuất phải tiến hành các nghiên cứu sau phê duyệt — được gọi là thử nghiệm khẳng định giai đoạn IV - để xác minh lợi ích lâm sàng được mong đợi.
- Từ quan điểm lâm sàng, nhân văn và kinh tế, chi phí cho aducanumab cao hơn so với các liệu pháp AD hiện có, các quyết định dựa trên bằng chứng về aducanumab phải chờ giai đoạn IV kết thúc thử nghiệm.



**THANK YOU  
FOR  
LISTENING !**

