

MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional estadounidense núm. 62/924,633, presentada el 22 de octubre de 2019, cuyo contenido se incorpora mediante referencia a la presente en su totalidad.

Listado de secuencias

La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se presentó de forma electrónica en formato ASCII y se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad. Dicha copia ASCII, creada el 16 de octubre de 2020, se denomina 13751-0323WO1_SL.txt y tiene un tamaño de 10,440 bytes.

Campo técnico

La presente descripción se refiere generalmente a métodos para tratar la enfermedad de Alzheimer.

Antecedentes

La enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado clínicamente por un deterioro cognitivo, trastornos del comportamiento, síntomas psiquiátricos y discapacidades en actividades de la vida diaria. Estas manifestaciones clínicas constituyen demencia por AD.

AD International estima que la cantidad de personas que viven con demencia a nivel mundial aumentará del valor actual de 47 millones a 131 millones en 2050. Dado que es la causa más común de demencia, la AD representa de 60 a 80 % de los casos de demencia. En los Estados Unidos, se estima que 5.2 millones de estadounidenses padecen demencia provocada por AD, y que para 2050 la prevalencia será el doble o triple a menos que se halle un tratamiento eficaz.

Los criterios de investigación clínica para la demencia debido a la AD fueron actualizados recientemente y se adaptan al concepto actual de la enfermedad, se

desarrolló un marco de diagnóstico para adoptar las etapas previas a la demencia de la AD (por ejemplo, AD prodrómica). Los rasgos neuropatológicos principales de la enfermedad son (i) placas seniles (neuríticas) extracelulares que contienen péptidos β -amiloides ($A\beta$) agregados y (ii) ovillos neurofibrilares intraneuronales (NFT, por sus siglas en inglés) compuestos por la proteína Tau hiperfosforilada anómala. La hipótesis de la “cascada amiloide” propone que la fuerza impulsora detrás del proceso de la enfermedad es la acumulación de $A\beta$ resultante de un desequilibrio entre la producción de $A\beta$ y la eliminación de $A\beta$ en el cerebro.

El $A\beta$ es un péptido generado a partir del metabolismo de la proteína precursora amiloidea. Existen varias aloformas de péptidos $A\beta$ (por ejemplo, $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$). Estos péptidos monoméricos tienen una tendencia variable a agregarse en dímeros y oligómeros de mayor orden. A través de un proceso de fibrillogénesis, los oligómeros solubles pueden convertirse en depósitos insolubles que tengan una estructura de lámina plegada β . Estos depósitos también se denominan placas amiloides y están compuestos por amiloide predominantemente fibrilar. Tanto las formas solubles como fibrilares de $A\beta$ parecen contribuir al proceso de la enfermedad.

Los estudios de biomarcadores, clinicopatológicos y de cohorte sugieren que el proceso de la enfermedad comienza de 10 a 20 años antes de la aparición clínica de los síntomas, y algunos de los hallazgos patológicos tempranos incluyen el depósito de placas neuríticas neocorticales y NFT temporales mesiales seguidas años después por NFT neocorticales.

Por lo tanto, existe una necesidad de métodos para tratar pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Compendio de la invención

Esta descripción satisface la necesidad de métodos para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD).

En un aspecto, la descripción presenta un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano que lo necesite. El método implica la administración al sujeto humano de dosis múltiples de un anticuerpo anti-beta amiloide,

en donde las dosis múltiples se administran de la siguiente manera: (a) administrar el anticuerpo anti-beta amiloide al sujeto en una cantidad de 1 mg/kg de peso corporal del sujeto; (b) 4 semanas después de la etapa (a), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 1 mg/kg de peso corporal del sujeto; (c) 4 semanas después de la etapa (b),
5 administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 3 mg/kg de peso corporal del sujeto; (d) 4 semanas después de la etapa (c), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 3 mg/kg de peso corporal del sujeto; (e) 4 semanas después de la etapa (d), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 6 mg/kg de peso corporal del sujeto; (f) 4 semanas después de la etapa (e), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad
10 de 6 mg/kg de peso corporal del sujeto; y (g) en intervalos consecutivos de 4 semanas después de la etapa (f), administrar al menos 15 dosis del anticuerpo en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto, en donde el anticuerpo anti-beta amiloide comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH comprende una región determinante de complementariedad
15 (VHCDR1) con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, un VHCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4, y una VHCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y en donde la VL comprende una VLCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, una VLCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7, y una VLCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ
20 ID NO:8.

En algunas modalidades, la etapa (g) comprende administrar al menos 16 dosis, al menos 17 dosis, al menos 18 dosis, al menos 19 dosis o al menos 20 dosis del anticuerpo, en intervalos consecutivos de 4 semanas, cada uno en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto.

25 En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, todas las dosis especificadas en las etapas (a)-(g) se administran sin interrupción incluso si el sujeto humano desarrolla una anomalía en la imagen relacionada con el amiloide (ARIA) durante el curso del tratamiento.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, el sujeto
30 humano desarrolla una ARIA durante el curso de tratamiento y todas las dosis

especificadas en las etapas (a)-(g) se administran sin interrupción.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, enfermedad de Alzheimer temprana, enfermedad de Alzheimer prodrómica, demencia por enfermedad de Alzheimer leve o deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, cada administración se realiza por vía intravenosa.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, se confirma que el sujeto humano tiene una patología beta amiloide cerebral antes del inicio del tratamiento. En algunas modalidades, la patología beta amiloide cerebral se determina mediante obtención de imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, la patología beta amiloide cerebral se determina mediante tinción con rojo congo y birrefringencia bajo microscopía polarizada. En algunas modalidades, la patología beta amiloide cerebral se determina mediante inmunohistoquímica. En algunas modalidades, la patología beta amiloide cerebral se determina mediante microscopía electrónica o espectrometría de masas. En algunas modalidades, la patología beta amiloide cerebral se determina mediante análisis LCR. En algunas modalidades, la patología beta amiloide cerebral se determina mediante análisis de sangre.

En otro aspecto, la descripción presenta un método para tratar la enfermedad de Alzheimer leve, la enfermedad de Alzheimer temprana, la enfermedad de Alzheimer prodrómica, la demencia por enfermedad de Alzheimer leve o el deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano que lo necesita. El método consiste en administrar al sujeto humano dosis múltiples de un anticuerpo anti-beta amiloide, en donde el método comprende administrar en intervalos consecutivos de 4 semanas al menos 6 dosis del anticuerpo, en donde cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg del peso corporal del sujeto, en donde el anticuerpo anti-beta amiloide comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH comprende una primera región determinante de la complementariedad (VHCDR1) con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, una

VHCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4 y una VHCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y en donde la VL comprende una VLCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, una VLCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y una VLCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8.

En algunas modalidades, el método comprende administrar en intervalos consecutivos de 4 semanas al menos 8 dosis, al menos 9 dosis, al menos 10 dosis, al menos 11 dosis, al menos 12 dosis, al menos 13 dosis, al menos 14 dosis, al menos al menos 15 dosis, al menos 16 dosis, al menos 17 dosis, al menos 18 dosis, al menos 19 dosis o al menos 20 dosis del anticuerpo, en donde cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, todas las dosis especificadas se administran sin interrupción incluso si el sujeto humano desarrolla una ARIA durante el curso del tratamiento.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, el sujeto humano desarrolla una ARIA durante el curso de tratamiento y todas las dosis especificadas se administran sin interrupción.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, cada administración se realiza por vía intravenosa.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, se confirma que el sujeto humano tiene una patología beta amiloide cerebral antes del inicio del tratamiento. En algunas modalidades, la patología beta amiloide cerebral se determina mediante obtención de imágenes por PET.

En otro aspecto, la descripción presenta un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano que lo necesite. El método comprende administrar al sujeto humano múltiples dosis de un anticuerpo anti-beta amiloide, en donde las múltiples dosis se administran de la siguiente manera: (a) administrar el anticuerpo anti-beta amiloide al sujeto en una cantidad de 1 mg/kg de peso corporal del sujeto; (b) 4 semanas después de la etapa (a), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 1 mg/kg de peso corporal del sujeto; (c) 4 semanas después de la etapa (b),

administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 3 mg/kg de peso corporal del sujeto; (d) 4 semanas después de la etapa (c), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 3 mg/kg de peso corporal del sujeto; (e) 4 semanas después de la etapa (d), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 6 mg/kg de peso corporal del sujeto; 5 (f) 4 semanas después de la etapa (e), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 6 mg/kg de peso corporal del sujeto; y (g) en intervalos consecutivos de 4 semanas después de la etapa (f), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto, en donde el anticuerpo anti-beta amiloide comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en 10 donde la VH comprende una región determinante de complementariedad (VHCDR1) con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, un VHCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4, y una VHCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, en donde la VL comprende una VLCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, una VLCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7, y una 15 VLCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8 y en donde todas las dosis especificadas se administran sin interrupción incluso si el sujeto humano desarrolla una ARIA durante el curso de tratamiento.

En algunas modalidades, el sujeto humano desarrolla una ARIA durante el curso de tratamiento y todas las dosis especificadas se administran sin interrupción.

20 En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, la etapa (g) comprende administrar al menos 6 dosis, al menos 7 dosis, al menos 8 dosis, al menos 9 dosis, al menos 10 dosis, al menos 11 dosis, al menos 12 dosis, al menos 13 dosis, al menos 14 dosis, al menos al menos 15 dosis, al menos 16 dosis, al menos 17 dosis, al menos 18 dosis, al menos 19 dosis o al menos 20 dosis del anticuerpo, en intervalos 25 consecutivos de 4 semanas, cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, enfermedad de Alzheimer temprana, enfermedad de Alzheimer prodrómica, demencia por enfermedad de Alzheimer leve o 30 deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, cada administración se realiza por vía intravenosa.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, se confirma que el sujeto humano tiene una patología beta amiloide cerebral antes del inicio del tratamiento. En algunas modalidades, la patología beta amiloide cerebral se determina mediante imagenología de PET.

En otro aspecto, la descripción presenta un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano que lo necesite. El método comprende administrar al sujeto humano múltiples dosis de un anticuerpo anti-beta amiloide, en donde las múltiples dosis se administran de la siguiente manera: (a) administrar por vía intravenosa el anticuerpo anti-beta amiloide al sujeto en una cantidad de 1 mg/kg de peso corporal del sujeto; (b) 4 semanas después de la etapa (a), administrar por vía intravenosa el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 1 mg/kg de peso corporal del sujeto; (c) 4 semanas después de la etapa (b), administrar por vía intravenosa el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 3 mg/kg de peso corporal del sujeto; (d) 4 semanas después de la etapa (c), administrar por vía intravenosa el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 3 mg/kg de peso corporal del sujeto; (e) 4 semanas después de la etapa (d), administrar por vía intravenosa el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 6 mg/kg de peso corporal del sujeto; (f) 4 semanas después de la etapa (e), administrar por vía intravenosa el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 6 mg/kg de peso corporal del sujeto; y (g) en intervalos consecutivos de 4 semanas después de la etapa (f), administrar por vía intravenosa al menos 6 dosis del anticuerpo en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto, en donde el anticuerpo anti-beta amiloide comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH comprende una región determinante de complementariedad (VHCDR1) con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, un VHCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4, y una VHCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y en donde la VL comprende una VLCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, una VLCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7, y una VLCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8.

En algunas modalidades, la etapa (g) comprende administrar por vía intravenosa, al menos 7 dosis, al menos 8 dosis, al menos 9 dosis, al menos 10 dosis, al menos 11 dosis, al menos 12 dosis, al menos 13 dosis, al menos 14 dosis, al menos al menos 15 dosis, al menos 16 dosis, al menos 17 dosis, al menos 18 dosis, al menos 19 dosis o al menos 20 dosis del anticuerpo, en intervalos consecutivos de 4 semanas, cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, todas las dosis especificadas en las etapas (a)-(g) se administran sin interrupción incluso si el sujeto humano desarrolla una ARIA durante el curso del tratamiento.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, el sujeto humano desarrolla una ARIA durante el curso de tratamiento y todas las dosis especificadas en las etapas (a)-(g) se administran sin interrupción.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, enfermedad de Alzheimer temprana, enfermedad de Alzheimer prodrómica, demencia por enfermedad de Alzheimer leve o deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos anteriores, se confirma que el sujeto humano tiene una patología beta amiloide cerebral antes del inicio del tratamiento. En algunas modalidades, la patología beta amiloide cerebral se determina mediante imagenología de PET.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos descritos en la presente, la VH del anticuerpo anti-beta amiloide comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1, y la VL del anticuerpo anti-beta amiloide comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el anticuerpo anti-beta amiloide comprende una región constante de IgG1 humana.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el anticuerpo anti-beta amiloide comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:11.

En otro aspecto, la descripción presenta un método para reducir Abeta (A β), en particular la placa de A β y tau en un ser humano que lo necesita. El método implica administrar al sujeto humano múltiples dosis de un anticuerpo anti-beta amiloide, en donde el anticuerpo anti-beta amiloide comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH comprende una región determinante de la complementariedad (VHCDR1) con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, una VHCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4 y una VHCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y en donde la VL comprende una VLCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, una VLCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y una VLCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8. En una modalidad particularmente preferida, el anticuerpo es BIIB037, también conocido como aducanumab; ver más adelante.

En este aspecto, la invención se basa, entre otras cosas, en la observación de la eliminación de amiloide inducida por aducanumab, y una actividad pleiotrópica previamente no reconocida de aducanumab en variantes patológicas de tau en pacientes humanos.

Como se ilustra en el Ejemplo 14, un paciente humano en el ensayo PRIME, que había recibido 30 dosis posteriores de 6 mg/kg de aducanumab (paciente con LTE), además de mostrar la eliminación de amiloide indicada por los datos de PET (Figuras 10B y 10C) y una estructura de la placa amiloide "apolillada" inusual (Figuras 11D y 12B), así como la interacción de la placa microglial (Figuras 12C y 12D), también mostraron sorprendentemente una reducción de la neuropatología de pTau como lo demuestra una menor densidad de pTau neocortical en el paciente con LTE en comparación con un rango de casos de AD alta no tratada (Figura 13).

Sorprendentemente, el efecto del tratamiento no invirtió la secuencia especial de aparición de patologías de tau de acuerdo con un "patrón de Braak inverso", sino que redujo la intensidad de la tinción de tau en todas las regiones de Braak V-VI. Tal patrón de intensidad de tinción de tau reducida en todas las regiones de Braak V-VI solo puede explicarse por una reducción en la cantidad de tau patológica en todas las regiones de Braak que previamente habían acumulado patología de tau de acuerdo con la progresión

especial conocida de la enfermedad. En otras palabras: se esperaría que un tratamiento dirigido contra tau como objetivo terapéutico reduzca las patologías de tau en todas las regiones de Braak afectadas, pero no "revierta" el patrón de estadificación de Braak a una etapa anterior, por ejemplo, de la etapa VI a la etapa II.

5 El tratamiento con aducanumab mostró este mismo patrón de reducción de la cantidad de tinción patológica de tau en todas las regiones de Braak previamente afectadas. El mecanismo es sorprendente porque la bien citada "hipótesis de la cascada amiloide" postula que el amiloide es un desencadenante de la patología tau. Siguiendo esta lógica, la eliminación de amiloide inducida por aducanumab detendría o reduciría la
10 formación de "nueva" patología tau.

Teniendo en cuenta los datos y la posible teoría subyacente, los estudios de Fase 3, Estudio 1 y Estudio 2 han sido evaluados con respecto al efecto del tratamiento con aducanumab sobre la patología tau y el beneficio clínico de los pacientes. Por lo tanto, como se ilustra en el Ejemplo 12 y se muestra en la Figura 9, los estudios de
15 biomarcadores PET y LCR mostraron que aducanumab redujo la patología y la neurodegeneración de A β tau en participantes con enfermedad de Alzheimer temprana.

Sin embargo, el efecto observado indica no solo la eliminación de la "nueva" patología tau, sino que, más importantemente, la reducción de la patología tau preexistente a través de un mecanismo terapéutico novedoso que no está cubierto por la
20 lógica de la hipótesis de la cascada amiloide. Sin pretender limitarse a la teoría, este mecanismo novedoso podría incluir la degradación mediada por proteasoma de tau patológica intracelular dentro de las neuronas afectadas, la eliminación de especies extracelulares de tau patológica, fagocitosis vial de células microgliales o macrófagos, lo que podría explicar las disminuciones observadas en los niveles de LCR de fosfo-tau
25 patológica en pacientes tratados con aducanumab.

Si la tau patológica está sujeta a una renovación natural, el bloqueo de su producción también podría conducir a las intensidades de tinción reducidas observadas en el paciente tratado con aducanumab. Tales reducciones en la formación de patológicos podrían explicarse por la neutralización inducida por aducanumab y la
30 eliminación de especies beta amiloides oligoméricas neurotóxicas de las terminales

axonales presinápticas, protegiendo así a los axones del daño amiloide que resulta en la tau unida a microtúbulos no fosforilada restante dentro de su localización axonal fisiológica, previniendo así la relocalización anormal de tau de los compartimentos axonal a somato-dendrítico en las neuronas afectadas por amiloide, donde tau se fosforila de manera anormal y se vuelve propensa a la agregación. Los mecanismos naturales para el recambio de tau incluyen la degradación proteasómica después de la ubiquitinación, la fagocitosis microglial y el drenaje perivascular hacia el LCR y la sangre.

Otra posibilidad sorprendente e inesperada es la pleiotropía de la función de aducanumab como estimulador de la fagocitosis microglial. Tales efectos pleiotrópicos podrían explicarse por una actividad previamente desconocida de aducanumab en especies agregadas patológicas de tau que se dirigen a estas para la fagocitosis y degradación microglial. También puede implicar la captación y degradación de coagregados previamente desconocidos de oligómeros de beta amiloide con agregados patológicos de tau. Tal agregación en conjunto de agregados de beta amiloide con otras proteínas no relacionadas es conocida. Como ejemplo, el amiloide beta se agrega en conjunto con el polipéptido amiloide de los islotes IAPP (amilina), un polipéptido autoagregable producido por las células beta pancreáticas secretoras de insulina.

En conjunto, los datos de los ensayos clínicos realizados de acuerdo con la presente invención llevaron a la conclusión de que la eliminación de amiloide inducida por aducanumab provoca no solo una atenuación de los aumentos de tau relacionados con la enfermedad, sino también reducciones en las formas patológicas de tau en cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer, asociadas a la mejora cognitiva de los pacientes tratados.

Este es un hallazgo totalmente inesperado debido al conocimiento previo de que aducanumab se une a amiloide pero no a tau.

De hecho, hasta ahora, al dirigirse a A β en la inmunoterapia de la enfermedad de Alzheimer, tau solo se consideraba un biomarcador en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y, en los últimos años, en la tomografía por emisión de positrones (PET) para el diagnóstico de AD, el seguimiento del periodo clínico y la sub-clasificación del tipo de deterioro cognitivo; véase para revisión, por ejemplo, Gabelli, *J. Lab. Precis. Med.* 15

(2020) | <http://dx.doi.org/10.21037/jlpm.2019.12.04> y Nguyen et al., *Diagnostics* 2020, 10, 326; doi:10.3390/diagnostics10050326.

En consecuencia, en una modalidad, la presente invención presenta un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano que lo necesita, el método que comprende administrar al sujeto humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-beta amiloide que anti-beta amiloide comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH comprende una región determinante de la complementariedad VH 1 (VHCDR1) con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, una VHCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4 y una VHCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y en donde la VL comprende una VLCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, una VLCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y una VLCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8, en donde el sujeto humano tiene ovillos de p-tau, hebras de p-tau, y/o placas neuríticas de p-tau. En algunos casos, el sujeto humano tiene ovillos de p-tau neocorticales, hebras de p-tau neocorticales y/o placas neuríticas de p-tau neocorticales.

En algunas modalidades, la administración del anticuerpo anti-beta amiloide reduce los ovillos de p-tau, hebras de p-tau y/o las placas neuríticas de p-tau en el cerebro del sujeto humano o la cantidad de tau fosforilada (p-tau) y/o tau total (t-tau) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) del sujeto humano. En ciertos casos, antes de la administración del anticuerpo anti-beta amiloide, se detectan ovillos de p-tau, hebras de p-tau y/o placas neuríticas de p-tau mediante tomografía por emisión de positrones (PET) del cerebro del sujeto humano o por análisis de la cantidad de p-tau y/o t-tau en el LCR del sujeto humano.

En algunos casos, el método comprende además monitorear durante el tratamiento los ovillos de p-tau, hebras de p-tau y/o placas neuríticas de p-tau mediante exploración por PET del cerebro del sujeto humano o por análisis de la cantidad de p-tau y/o t-tau en el LCR del sujeto humano.

En ciertos casos, la cantidad de anticuerpo anti-beta amiloide administrada y/o la frecuencia de administración del anticuerpo anti-beta amiloide se ajusta durante el

tratamiento al monitorear los ovillos de p-tau, las hebras de p-tau y/o las placas neuríticas de p-tau en el cerebro del sujeto humano mediante exploración por PET, o mediante análisis de la cantidad de p-tau y/o t-tau en el LCR del sujeto humano.

En algunos casos, el tratamiento da como resultado (i) una reducción en la SUVR, la densidad y/o la distribución de ovillos de p-tau, hebras de p-tau y/o placas neuríticas de p-tau en relación con una exploración por PET anterior, o (ii) una reducción en la cantidad de p-tau y/o t-tau en un análisis de LCR en relación con un análisis de LCR anterior.

En otro aspecto, la descripción presenta un método para reducir tau en un ser humano que lo necesita. El método comprende administrar al sujeto humano una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-beta amiloide que comprende una VH y una VL, en donde la VH comprende una VHCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, una VHCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4 y una VHCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y en donde la VL comprende una VLCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, una VLCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y una VLCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8. En algunos casos, el sujeto humano tiene enfermedad de Alzheimer.

En aún otro aspecto, la descripción presenta un método para reducir la beta amiloide y tau en un sujeto humano que lo necesita. El método comprende administrar al sujeto humano una cantidad de un anticuerpo anti-beta amiloide que comprende una VH y una VL, en donde la VH comprende una VHCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, una VHCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4 y una VHCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y en donde la VL comprende una VLCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, una VLCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y una VLCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8. En algunos casos, el sujeto humano padece enfermedad de Alzheimer.

En otro aspecto, la descripción proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer mediante la reducción de tau en un sujeto humano que lo necesita. El método comprende administrar al sujeto humano una cantidad de un anticuerpo anti-beta

amiloide que comprende una VH y una VL, en donde la VH comprende una VHCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, una VHCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4 y una VHCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y en donde la VL comprende una VLCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, una VLCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y una VLCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8.

En algunos casos, al sujeto humano se le diagnostica, o se le ha diagnosticado previamente, que tiene ovillos de p-tau, hebras de p-tau y/o placas neuríticas de p-tau en el cerebro y/o una mayor cantidad de p-tau y/o t-tau en el LCR del sujeto humano en relación con un sujeto humano sin enfermedad de Alzheimer.

En algunos casos, se reduce la cantidad de tau en el cerebro y/o el LCR del sujeto humano. En ciertos casos, se reduce la cantidad de p-tau y/o t-tau en el sujeto humano.

En ciertos casos, el sujeto humano tiene niveles elevados de tau, antes de la administración del anticuerpo anti-beta amiloide, medido en el LCR o en el cerebro mediante exploración por PET. Los niveles de tau están elevados en AD (ver, por ejemplo, Blennow y Zetterberg, *J. Int. Med* 2018, Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future). Los niveles de p-Tau y t-Tau pueden medirse en el LCR (p. ej., recolectados por punción lumbar) o mediante análisis en sangre.

En algunos casos, la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, enfermedad de Alzheimer temprana, enfermedad de Alzheimer prodrómica, demencia leve por enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer en etapa intermedia o enfermedad de Alzheimer en etapa tardía, opcionalmente en donde la etapa intermedia de la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una puntuación del Mini Examen del Estado Mental (MMSE) de aproximadamente 10-20 o una puntuación equivalente en otras escalas y la etapa avanzada de la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una puntuación MMSE de 9 o menos o una puntuación equivalente en otras escalas. En algunos casos, la enfermedad de Alzheimer es un deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer. En ciertos casos, la enfermedad de Alzheimer es una demencia leve de la enfermedad de Alzheimer.

En algunas modalidades, la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2. En ciertos casos, el anticuerpo anti-beta amiloide comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:11.

En algunos casos, el anticuerpo anti-beta amiloide se administra de forma intravenosa.

En ciertas modalidades, el método comprende administrar el anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 3 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano.

En ciertas modalidades, el método comprende administrar el anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 6 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano. En otras modalidades, el método comprende administrar el anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 10 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano.

En ciertas modalidades, el método comprende administrar el anticuerpo anti-beta amiloide en dosis múltiples de la siguiente manera:

(a) administrar el anticuerpo anti-beta amiloide al sujeto humano en una cantidad de 1 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano;

(b) 4 semanas después de la etapa (a), administrar el anticuerpo al sujeto humano en una cantidad de 1 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano;

(c) 4 semanas después de la etapa (b), administrar el anticuerpo al sujeto humano en una cantidad de 3 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano;

(d) 4 semanas después de la etapa (c), administrar el anticuerpo al sujeto humano en una cantidad de 3 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano;

(e) 4 semanas después de la etapa (d), administrar el anticuerpo al sujeto humano en una cantidad de 6 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano;

(f) 4 semanas después de la etapa (e), administrar el anticuerpo al sujeto

humano en una cantidad de 6 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano; y

(g) en intervalos consecutivos de 4 semanas después de la etapa (f), administrar el anticuerpo al sujeto humano en una cantidad de 10 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano,

En algunas modalidades, el método comprende administrar el anticuerpo a una dosis acumulativa de al menos 150 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano. En ciertas modalidades, el método comprende administrar el anticuerpo en una cantidad acumulativa de al menos 200 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano.

En ciertas modalidades, el método comprende administrar el anticuerpo en una cantidad de 10 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano cada 4 semanas durante al menos 52 semanas. En otras modalidades, el método comprende administrar el anticuerpo en una cantidad de 6 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano cada 4 semanas durante al menos 112 semanas.

En algunas modalidades, el método comprende administrar el anticuerpo al sujeto humano en dosis múltiples y en donde las dosis múltiples comprenden:

(a) al menos dos dosis de 3 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano cada 4 semanas; y

(b) al menos 30 dosis de 6 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano cada 4 semanas.

En determinadas modalidades, el humano es un portador de ApoE3.

En algunas modalidades, el sujeto humano no desarrolla una anomalía en la imagen relacionada con amiloide (ARIA) durante el curso del tratamiento que requiere la suspensión del tratamiento.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que normalmente les atribuye el experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Si bien se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en la presente en la práctica o evaluación de la presente invención, a continuación se describirán ejemplos

de métodos y materiales. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en la presente, se incorporan en su totalidad mediante esta referencia. En caso de conflicto, prevalecerá la presente solicitud, incluidas las definiciones. Los materiales, métodos y ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden ser taxativos.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada que sigue, así como a partir de las reivindicaciones.

Para evitar cualquier duda, se enfatiza que las expresiones «en algunas modalidades», «en determinadas modalidades», «en determinados casos», «en algunos casos», «en una modalidad adicional», «en una modalidad» y «en otra modalidad» y similares se usan y significan que cualquiera de las modalidades descritas allí han de leerse en el sentido de combinar cada una de las características de esas modalidades y que la descripción ha de tratarse de la misma manera que si la combinación de las características de esas modalidades se detallara en una modalidad. Lo mismo es cierto para cualquier combinación de modalidades y características de las reivindicaciones anexas e ilustradas en los ejemplos, que también están destinadas a combinarse con características de las modalidades correspondientes de la descripción, donde solo por motivos de coherencia y concisión las modalidades se caracterizan por dependencias mientras que, de hecho, cada modalidad y combinación de características, que podría interpretarse debido a las (múltiples) dependencias, debe considerarse descrita literalmente y no como una selección entre diferentes opciones. En este contexto, el experto en la técnica se dará cuenta de que las modalidades y características descritas en los ejemplos están destinadas a generalizarse a equivalentes que tengan la misma función que los ejemplificados.

Breve descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra un esquema del diseño del estudio que incluye las dosis de Aducanumab.

La Figura 2 muestra el cambio desde el inicio en la SUVR compuesta de PET A β (región de referencia = cerebelo) por MMRM – población de análisis PET de ^{18}F -

florbetapir A β – Estudio 2.

La Figura 3 muestra el cambio desde el inicio en la SUVR compuesta de PET A β (región de referencia = cerebelo) por MMRM – población de análisis PET de ^{18}F -florbetapir A β – Estudio 1.

5 **La Figura 4** muestra el cambio de p-Tau en LCR a los 18 meses en los estudios 1 y 2 usando ANCOVA, población de análisis modificada de LCR.

La Figura 5 muestra el cambio de t-Tau en LCR a los 18 meses en los estudios 1 y 2 usando ANCOVA, población de análisis modificada de LCR.

10 **La Figura 6** muestra los perfiles de tiempo medio de SUVR del compuesto PET A β para pacientes con ≥ 10 dosis de 10/mg/kg en estado estacionario

La Figura 7 muestra los perfiles de tiempo medio de CDR-SB de aquellos individuos del Estudio 1 y 2 que pertenecen a los grupos con ≥ 6 intervalos de dosificación de SS a 10 mg/kg, ≥ 8 intervalos de dosificación de SS a 10 mg/kg y ≥ 10 intervalos de dosificación de SS a 10 mg/kg.

15 **La Figura 8A** contiene diagramas de dispersión que muestran la correlación en el estudio 2 y el estudio 1 de los niveles de p-tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con la dosis acumulada de aducanumab hasta la semana 78. Los cuadrados representan dosis bajas de aducanumab. Los triángulos representan dosis altas de aducanumab (ver la Figura 1).

20 **La Figura 8B** contiene diagramas de dispersión que muestran la correlación en el estudio 2 y el estudio 1 de los niveles de tau total en el LCR con la dosis acumulada de aducanumab hasta la semana 78. Los cuadrados representan dosis bajas de aducanumab. Los triángulos representan dosis altas de aducanumab (ver la Figura 1).

25 **Las Figuras 9A y 9B** examinan la deposición de tau en el compuesto temporal medial del cerebro de sujetos de estudio. **La Figura 9A** es un gráfico que muestra el cambio medio ajustado desde el valor inicial en la relación de valor de captación estandarizada (SUVR, por sus siglas en inglés) promedio de la tomografía por emisión de positrones (PET) de tau, evaluada por ^{18}F -MK-6240 en el estudio PET tau. Los valores basados en un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) en la semana 78, ajustado
30 con el cambio desde el inicio como variable dependiente, y con el tratamiento categórico,

el valor de PET tau inicial y el estado de APOE ϵ 4 de laboratorio (portador y no portador) como variables independientes. Valores de P: ***P<0.001 en comparación con el placebo (nominal). Debido a la terminación anticipada de los estudios, todas las evaluaciones PET tau posteriores al inicio se realizaron dentro de un rango de 9 a 20 meses posteriores al inicio en el período controlado con placebo. **La Figura 9B** es un diagrama de dispersión del cambio desde el valor inicial en la SUVR compuesta temporal medial en correlación con la dosis acumulada en la semana 78. SE, error estándar.

Las Figuras 10A, 10B y 10C examinan la progresión cognitiva y los datos de biomarcadores PET de amiloide de un paciente con AD (sujeto 218-110) tratado con placebo durante el ensayo de fase 1b (estudio 221-AD-103) y con aducanumab durante la extensión a largo plazo (LTE). **La Figura 10A** es una representación gráfica de la progresión de los datos CDR-SB (línea oscura) y MMSE (línea gris) desde la selección inicial del paciente hasta la fase 1b (placebo) y LTE (Aducanumab). Los datos de selección se muestran a la izquierda del eje y. Los puntos de datos cognitivos resaltados en rojo son aquellas mediciones que precedieron inmediatamente a la administración de aducanumab y son coherentes con demencia de leve a moderada antes de la inscripción en LTE. **La Figura 10B** muestra imágenes PET de amiloide de corte axial (florbetapir) al inicio (fila superior), semanas 26 y 54 (filas 2 y 3) en el brazo de placebo del ensayo de fase 1b y en las semanas 110 y 166 (filas 4 y 5) de la LTE. Estas imágenes demuestran una reducción en la relación de valor de captación estandarizada (SUVR) de la PET amiloide, indicativo de una reducción de la placa de A β , luego de la administración de aducanumab. **La Figura 10C** es una presentación gráfica de valores SUVR compuestos y regionales. Tomando los gráficos a las 0 semanas, el gráfico más bajo es estriatal; el siguiente es compuesto; el siguiente es frontal y el superior es SUVR occipital. Demuestran una reducción de la placa amiloide en la corteza frontal, la corteza occipital y el cuerpo estriado.

Las Figuras 11A-11F proporcionan tinciones inmunohistoquímicas de A β (anticuerpo 6E10) que demuestran escasas placas de A β residuales compuestas predominantemente de núcleos densos después del tratamiento con aducanumab. **Las Figuras 11 A-11D** muestran imágenes de aumento de baja y alta potencia de la

neocorteza frontal de un caso alto de neuropatología de AD no tratada de la cohorte de investigación de Yale ADRC (11A, 11C) que muestran placas A β corticales frecuentes y angiopatía amiloide. Las imágenes del sujeto LTE exhiben placas de A β corticales escasas compuestas predominantemente por núcleos densos rodeados de microglía reactiva (11B, 11D). Los núcleos densos rodeados por halos periféricos apolillados de A β no compacto eran más frecuentes en la neocorteza occipital (recuadro 11D). También se identificó angiopatía amiloide. **La Figura 11E** muestra mapas de calor generados a partir de secciones inmunoteñidas con 6E10 de las cortezas frontal media (columna izquierda), mesiotemporal (columna central) y parastrada (columna derecha) que demuestran una menor inmunorreactividad de placa A β en nuestro sujeto PRIME LTE (fila inferior) en comparación con un control alto de neuropatología AD no tratada (fila superior). **La Figura 11F** muestra una comparación gráfica de una densidad muy baja de placas A β neocorticales temporales en el sujeto PRIME LTE en comparación con un rango más alto de densidades de placas A β neocorticales temporales en un grupo de 9 controles de AD alta no tratados.

Las Figuras 12A-12D ilustran la microglía que rodea las placas de A β de núcleo denso residual y demuestran la morfología reactiva ameboidea. **Las Figuras 12A y 12B** son imágenes de bajo aumento de secciones de un control de caso de AD alta no tratado (**Figura 12A**) y el paciente LTE (**Figura 12B**) que reaccionó con protocolos de tinción inmunohistoquímica dúplex IBA1/6E10. Se observa una morfología microglial ameboidea altamente reactiva alrededor de las placas residuales en el paciente con LTE. **La Figura 12C** representa gráficamente la cuantificación de los procesos inmunorreactivos de IBA1 dentro de 5 micras de la placa A β y demuestra una mayor interacción de la placa por parte de la microglía en el paciente con LTE en comparación con una cohorte de controles de casos de AD alta no tratados. **La Figura 12D** representa la microglía (IBA1) que rodea las placas A β de núcleo denso residual que muestran una morfología ameboidea reactiva y una tinción citoplásmica coherente con la fagocitosis A β .

Las Figuras 13A-13E son estudios inmunohistoquímicos de TAU fosforilada (pTAU; 40E8) que demuestran escasas placas neuríticas neocorticales (NP) en el sujeto LTE. **La Figura 13A** muestra secciones de la neocorteza frontal media de un control de

neuropatología de AD alta sin tratar de la cohorte de investigación ADRC de Yale (fila superior), un control de neuropatología de AD alta sin tratar del Banco de Cerebros de los Países Bajos (NBB, por sus siglas en inglés, fila central) y el sujeto LTE (fila inferior). *Columna izquierda*: las imágenes de bajo aumento (aumento original de 2.5x) muestran una reactividad inmunohistoquímica de pTAU densa en las secciones AD alta de Yale y NBB en comparación con el sujeto LTE. *Columna central*: imágenes de potencia media de las regiones identificadas por recuadros en la columna izquierda que muestran NP frecuentes (flechas) en secciones de AD alta de Yale y NBB pero no NP en la sección del sujeto LTE. *Columna derecha*: imágenes de alta potencia que muestran NP (flechas), NFT frecuentes y NT densos en secciones de AD alta de Yale y NBB. La sección del paciente LTE muestra comparativamente menos NFT y NT. **La Figura 13B** muestra una sección del lóbulo mesiotemporal que incluye el hipocampo, la circunvolución parahipocampal y la circunvolución occipitotemporal de un caso de neuropatología de AD alta de Yale (fila superior) y el Sujeto PRIME LTE (fila inferior). *Columna izquierda*: las imágenes de bajo aumento (ampliación original 2.5x) muestran una reactividad inmunohistoquímica de pTAU densa en el neocórtex occipitotemporal en el caso de AD alta de Yale en comparación con el sujeto LTE. La reactividad en la circunvolución parahipocampal es más comparable en estos 2 casos. *Columna central*: imágenes de potencia media de las regiones neocorticales occipitotemporales identificadas por recuadros en la columna izquierda que muestran NP frecuentes (flechas) en la sección de AD alta de Yale pero no NP en la sección del sujeto LTE. *Columna derecha*: imágenes de alta potencia que muestran NP (flechas), NFT frecuentes y NT densos en secciones de AD alta de Yale y NBB. La sección del paciente LTE muestra comparativamente menos NFT y NT. **La Figura 13C** muestra una comparación gráfica de una densidad muy baja de neuropatología de pTau neocortical temporal en el sujeto PRIME LTE en comparación con un rango más alto de neuropatología más de pTau neocortical temporal en un grupo de 9 controles de AD alta no tratados. **La Figura 13D** muestra imágenes representativas de inmunorreactividad dual A β /pTAU en NP. Panel superior: las NP en pacientes con AD alta muestran las neuritas distróficas inmunorreactivas a pTAU habituales (NP Tau). Panel inferior: pocas neuritas distróficas inmunorreactivas a pTAU

alrededor de una placa de amiloide de núcleo denso residual en el sujeto PRIME LTE. **La Figura 13C** muestra una comparación gráfica de una densidad muy baja de neuropatología de NP Tau neocortical temporal en el sujeto PRIME LTE en comparación con un rango más alto de neuropatología de NP Tau neocortical temporal en un grupo de 9 controles de AD alta no tratados.

La Figura 14A-14D muestran el cambio medio desde el inicio en las puntuaciones CDR-SB, MMSE, ADAS-Cog13 y ADCS-ADL-MCI durante 78 semanas. Aquí se presenta el cambio longitudinal desde el inicio en las medidas clínicas en la población ITT. **La Figura 14A** muestra el cambio medio desde el inicio en la puntuación de CDR-SB; las puntuaciones van de 0 a 18, y las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro. **La Figura 14B** muestra el cambio medio desde el inicio en la puntuación MMSE; las puntuaciones van de 0 a 30, y las puntuaciones más bajas indican un mayor deterioro. **La Figura 14C** muestra el cambio medio desde el inicio en la puntuación ADAS-Cog 13; las puntuaciones van de 0 a 85, y las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro. **La Figura 14D** muestra el cambio medio desde el inicio en la puntuación ADCS-ADL-MCI; las puntuaciones oscilan entre 0 y 53, y las puntuaciones más bajas indican un mayor deterioro. Los valores en cada punto de tiempo se basaron en un modelo MMRM, con el cambio desde el inicio en la puntuación CDR-SB, MMSE, ADAS-Cog 13 o ADCS-ADL-MCI como la variable dependiente y con efectos fijos de grupo de tratamiento, visita categórica, interacción de tratamiento por visita, medición inicial, interacción de medición inicial por visita, puntaje MMSE inicial (igual que el puntaje inicial en el modelo MMSE), uso de medicamentos sintomáticos para la enfermedad de Alzheimer al inicio, región y estado de ApoE ϵ 4 de laboratorio. Valores de p: †P<0.1 y ≥ 0.05 , *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001. Las barras de error indican el error estándar.

ADAS-Cog13, Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer, 13 ítems; ADCS-ADL-MCI, Estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer – inventario de actividades de la vida diaria, versión de deterioro cognitivo leve; adu, aducanumab; ApoE, apolipoproteína E; CDR-SB, escala de valoración de demencia clínica: suma de recuadros; MMRM, modelo mixto para medidas repetidas; MMSE, mini-examen del estado mental; SE, error estándar.

La Figura 15 muestra el cambio longitudinal desde el valor inicial en la relación de valor de captación estandarizada (SUVR) promedio de PET amiloide, evaluado por ^{18}F -florbetapir en el subestudio de PET amiloide. El SUVR compuesto se calculó a partir de las cortezas cingulada frontal, parietal, temporal lateral y sensoriomotora, anterior y posterior y se normalizó usando el cerebelo como región de referencia. Se analizó el cambio desde el valor inicial en la SUVR PET amiloide mediante un modelo MMRM con efectos fijos de tratamiento, visita categórica, interacción de tratamiento por visita, SUVR inicial, interacción de SUVR inicial por visita, MMSE inicial, estado de ApoE $\epsilon 4$ de laboratorio (portador y no portador) y la edad inicial. El valor de placebo (rombo) indica el cambio medio ajustado desde el inicio en la semana 78. Los valores de aducanumab de dosis baja (cuadrado) y dosis alta (triángulo) indican la diferencia con respecto al placebo en la semana 78. *** $P < 0.001$. Las barras de error denotan SE. adu, aducanumab; ApoE, apolipoproteína E; MMRM, modelo mixto para mediciones repetidas; MMSE, Mini examen del estado mental; PET, tomografía por emisión de positrones; SE, error estándar.

La Figura 16 muestra LCR A β 1-42 en la semana 78. Las figuras muestran el cambio medio ajustado desde el inicio en los valores de A β 1-42 en LCR en el subestudio de LCR. Los valores se basaron en un modelo de ANCOVA en la semana 78, ajustado con el cambio desde el inicio como variable dependiente, y con el tratamiento, el valor de A β 1-42 del LCR, la edad inicial y el estado de APOE $\epsilon 4$ de laboratorio (portador y no portador) como variables independientes. Valores de p : *** $P < 0.001$. ANCOVA, análisis de covarianza; ApoE, apolipoproteína E; LCR, líquido cefalorraquídeo; SE, error estándar.

La Figura 17 muestra p-tau y t-tau en LCR en la semana 78. Cambio medio ajustado desde el inicio en los niveles de p-tau y t-tau en LCR en el subestudio de LCR. Los valores se basaron en un modelo de ANCOVA en la semana 78, ajustado con el cambio desde el inicio como variable dependiente, y con el tratamiento, el valor del biomarcador inicial, la edad inicial y el estado de APOE $\epsilon 4$ de laboratorio (portador y no portador) como variables independientes. Valores de p : * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ y *** $P < 0.001$. ANCOVA, análisis de covarianza; ApoE, apolipoproteína E; LCR, líquido cefalorraquídeo;

p-tau, tau 181 fosforilada; SE, error estándar; t-tau, tau total.

La Figura 18 muestra el depósito de tau en el compuesto temporal medial. Cambio medio ajustado desde el inicio en la SUVR promedio de PET tau evaluado por ^{18}F -MK-6240 en el subestudio de PET tau. Los valores basados en un modelo de ANCOVA en la semana 78, ajustado con el cambio desde el inicio como la variable dependiente, y con el tratamiento categórico, el valor de PET tau inicial y el estado de APOE $\epsilon 4$ de laboratorio (portador y no portador) como variables independientes. Valores de p: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ y *** $P < 0.001$. ANCOVA, análisis de covarianza; PET, tomografía por emisión de positrones; SE, error estándar; SUVR, relación de valor de captación estandarizada.

Descripción detallada

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer, abreviada en la presente “AD”, es una demencia que se identifica principalmente mediante diagnóstico clínico y se establece mediante marcadores de la enfermedad.

La AD es un continuo que posee determinadas etapas de evolución de la enfermedad definidas de manera operacional. La patología de la AD comienza antes de la aparición de los síntomas clínicos. Por ejemplo, las placas amiloideas, un marcador de la patología de la AD, se forman 10-20 años antes de la aparición de la demencia por AD. Las etapas de AD reconocidas en la actualidad incluyen preclínica, prodrómica, leve, moderada y severa. Estas etapas pueden dividirse adicionalmente en subcategorías en función de la severidad de los síntomas y mediciones de la evolución de la AD.

Dado que la AD no se produce en etapas definidas, el experto en la técnica reconocerá que las diferencias entre los grupos de pacientes pueden no distinguirse en un ámbito clínico en particular. No obstante, puede caracterizarse la etapa de la enfermedad clínica a través de mediciones y los cambios de estas mediciones en el tiempo, tales como la acumulación de $A\beta$ (LCR/PET), disfunción sináptica (FDG-PET/fMRI), lesión neuronal mediada por tau (LCR), estructura cerebral (MRI volumétrica), cognición y función clínica. (Jack CR, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of

the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.*, 2010; 9(1):119-28).

Criterios clínicos básicos actuales para todas las demencias, denominados criterios NINCDS-ADRDA (McKhann GM, V. diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Inst. on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7 (2011) 263-269), y se pueden emplear para poner en práctica esta invención. Estos incluyen un deterioro cognitivo o del comportamiento que implica un deterioro de la capacidad de adquirir y recordar información nueva, deterioro del razonamiento y manejo de tareas complejas, deterioro de las capacidades visoespaciales, deterioro de las funciones lingüísticas (habla, lectura, escritura) y cambios de la personalidad, comportamiento o conducta. La enfermedad de Alzheimer se diagnostica en la actualidad mediante el uso de los criterios básicos y se caracteriza típicamente por síntomas que poseen una aparición gradual a lo largo de meses o años, no repentina en horas o días (aparición insidiosa). Normalmente hay un historial bien definido de empeoramiento de la cognición mediante indicación u observación en los sujetos con enfermedad de Alzheimer.

Otros sistemas de clasificación de diagnóstico han evolucionado a medida que se hizo disponible nueva información sobre la AD. Estos sistemas incluyen los nuevos criterios de investigación para el diagnóstico de la AD del International Working Group (IWG) (Dubois B et al., *Lancet Neurol.*, 2007; 6(8):734-736), los criterios de investigación del IWG, (Dubois et al., *Lancet Neurol.*, 2010;9(11):1118-27), los criterios NIA/AA (Jack CR et al. *Alzheimer's Dement.*, 2011;7(3):257-62), y criterios DSM-5 (American Psychiatric Association, DSM-5, 2013). Estos sistemas de clasificación también pueden emplearse en el diagnóstico de sujetos con AD para su tratamiento de acuerdo con los métodos de la presente descripción.

Pacientes

Se pretende que el término "paciente" incluya cualquier sujeto humano para el cual se desee un diagnóstico, pronóstico, prevención o terapia contra la enfermedad de

Alzheimer, e incluye un sujeto humano que necesite tratamiento. Los sujetos que necesitan tratamiento incluyen quienes ya padecen la AD, así como aquellos propensos a padecer la AD o aquellos en los que debe prevenirse la manifestación de la AD. Los pacientes típicos son hombres o mujeres de 40 a 90 (por ejemplo, 45 a 90, 50 a 90, 55 a 90, 60 a 90). En una modalidad, la descripción proporciona un método para el tratamiento de un paciente con AD (inclusive, de modo no taxativo, pacientes con AD preclínica, prodrómica, leve, moderada o severa). En ciertos casos, la descripción proporciona un método para tratar a un paciente con enfermedad de Alzheimer prodrómica. En algunos casos, la descripción proporciona un método para tratar a un paciente con enfermedad de Alzheimer temprana. En algunos casos, la descripción proporciona un método para tratar a un paciente para reducir el declive clínico en la enfermedad de Alzheimer. En algunos casos, la descripción proporciona un método para tratar a un paciente con deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer. En otros casos, la descripción proporciona un método para tratar a un paciente con demencia leve por la enfermedad de Alzheimer. En una modalidad adicional, el paciente padece una patología amiloidea confirmada, por ejemplo, mediante imagenología de tomografía por emisión de positrones (PET). En algunos casos, la patología de β amiloide se confirma mediante imagenología PET con [^{18}F]-florbetapir. En algunos casos, la patología de β amiloide se confirma mediante imagenología PET con [^{18}F]-flutemetamol. En algunos casos, la patología de β amiloide se confirma mediante imagenología PET con [^{18}F]-florbetaben. En algunos casos, la patología de β amiloide se confirma mediante análisis β amiloide del LCR. En algunos casos, la patología de β amiloide se confirma mediante análisis β amiloide de sangre. En algunos casos, la patología de β amiloide se confirma mediante tinción con rojo de Congo y birrefringencia bajo microscopía polarizada. En algunos casos, la patología de β amiloide se confirma mediante inmunohistoquímica (IHC), microscopía electrónica o espectrometría de masas. En algunos casos, la patología de β amiloide se confirma mediante cualquier método para evaluar los niveles de β amiloide.

En ciertos casos, el paciente a tratar tiene una puntuación MMSE entre 24-30 (inclusive). En algunos casos, el paciente a tratar tiene una puntuación global de CDR de 0.5. En algunos casos, el paciente que se va a tratar tiene una puntuación RBANS

inferior o igual a 85 (según la puntuación del índice de memoria retrasada). En algunos casos, el paciente a tratar tiene al menos 6 años de experiencia laboral. En algunos casos, el paciente a tratar tiene una puntuación MMSE entre 24-30 (inclusive); una puntuación global de CDR de 0.5; y una puntuación RBANS menor o igual a 85 (basada en la puntuación del índice de memoria retrasada). En ciertos casos, el paciente es portador de ApoE4 (ApoE4 positivo). En ciertos casos, el paciente no es portador de ApoE4 (ApoE4 negativo).

Los pacientes con AD que precisen tratamiento varían desde sujetos con patología amiloidea y degeneración neuronal a sujetos con neurodegeneración generalizada y pérdida neuronal irreversible con deterioro cognitivo y funcional progresivo, hasta sujetos con demencia.

Los pacientes con AD preclínica pueden identificarse mediante etapas asintomáticas con o sin quejas de memoria y déficits emergentes de la función ejecutiva y la memoria episódica. Esta etapa se caracteriza típicamente por la aparición de biomarcadores moleculares *in vivo* de la AD y la ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con AD prodrómica se encuentran en la etapa previa a la demencia y se caracterizan predominantemente por déficits cognitivos y trastorno funcional emergente con evolución de la enfermedad. Los pacientes con AD prodrómica típicamente tienen puntajes de miniexamen de estado mental (MMSE) de 24-30 (inclusive), una queja de memoria espontánea, pérdida objetiva de la memoria definida como un puntaje de recordación libre <27 en evaluación de recordación selectiva libre y guiada (FCSRT, por sus siglas en inglés), un puntaje de valoración clínica de demencia (CDR) global de 0.5, ausencia de niveles significativos de trastorno en otros dominios cognitivos, y actividades esencialmente conservadas de la vida diaria y una ausencia de demencia.

Los pacientes con AD leve típicamente poseen puntajes de MMSE de 20-26 (inclusive), un CDR global de 0.5 o 1.0, y cumplen con los criterios clínicos básicos del National Institute on Aging-Alzheimer's Association para AD probable (ver Artículo 22).

Si se basa el diagnóstico de la AD en síntomas clínicos, los pacientes con AD en etapa leve presentan un comportamiento conspicuo en el trabajo, olvido, cambios de

humor y problemas de atención. Los pacientes con AD en etapa moderada presentan déficits cognitivos, actividades limitadas de la vida diaria, trastornos de orientación, apraxia, agnosia, afasia y anomalías del comportamiento. Los pacientes con AD en etapa severa se caracterizan por una pérdida de la independencia, deterioro de la memoria y el habla, e incontinencia.

En ciertas modalidades, el tratamiento es para pacientes en estadios más tempranos que dan positivos para el amiloide según lo evaluado mediante exploraciones PET de [^{18}F]-florbetapir. En ciertas modalidades, el tratamiento es para pacientes en estadios más tempranos que dan positivo para el amiloide según lo evaluado mediante exploraciones PET de ^{18}F -flutemetamol. En ciertas modalidades, el tratamiento es para pacientes en estadios más tempranos que dan positivo para el amiloide según lo evaluado mediante exploraciones PET de ^{18}F -florbetaben. En ciertos casos, se confirma que el sujeto humano tiene una patología beta amiloide cerebral antes del inicio del tratamiento. El paciente puede no tener síntomas o presentar solamente síntomas transitorios de cefalea, confusión, dificultad en el andar o trastornos visuales. El paciente puede o no ser un portador de ApoE4, según se determine mediante genotipado de ApoE.

En otras modalidades, el tratamiento es de los pacientes que poseen alguna afección médica o neurológica (que no sea la AD) que pueda ser una causa que contribuya al deterioro cognitivo del sujeto, tal como una apoplejía u otra afección cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, un historial de enfermedad psiquiátrica clínicamente significativa, microhemorragia o macrohemorragia aguda o subaguda, macrohemorragia previa, o siderosis superficial. Estos pacientes pueden tratarse luego de la evaluación y selección por parte de un profesional médico calificado.

Anticuerpo anti-beta amiloide

El anticuerpo B1B037, también conocido como aducanumab, es un tratamiento biológico contra la enfermedad de Alzheimer. Es un anticuerpo anti-A β que reconoce las formas agregadas de A β , inclusive las placas. El B1B037 contiene una cadena ligera kappa humana. El B1B037 consiste en 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras kappa humanas conectadas mediante uniones de disulfuro entre cadenas. "B1B037" o

“aducanumab” significan un anticuerpo anti-A β que comprende las secuencias de aminoácidos establecidas en las SEQ ID NO: 10 y 11.

Los estudios de caracterización in vitro establecieron que el anticuerpo B1B037 reconoce un epítipo conformacional presente en los agregados de A β , cuya acumulación se considera que subyace el desarrollo y la evolución de la AD.

Los estudios de farmacología in vivo indican que una versión quimérica de IgG2a murina del anticuerpo (ch 12F6A) con propiedades similares reduce de manera significativa la carga de placas amiloideas en el cerebro de ratones Tg2576 envejecidos, un modelo de ratón de AD. La reducción del amiloide parenquimal no se vio acompañada por un cambio de amiloide vascular, tal como se informó para determinados anticuerpos anti-A β (Wilcock OM, Colton CA. Immunotherapy, vascular pathology, and microhemorrhages in transgenic mice. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, marzo de 2009;8(1):50-64).

La VH y VL del anticuerpo B1B037 tienen secuencias de aminoácidos que son idénticas a la secuencia de aminoácidos de la VH y VL del anticuerpo NI-101.12F6A descrito en la patente estadounidense n.º 8,906,367 (véanse las Tablas 2-4; que se incorporan en su totalidad a la presente mediante referencia). Específicamente, el anticuerpo B1B037 tiene un dominio de unión al antígeno que comprende las regiones variables VH y VL representadas en la **Tabla A** (VH) y la **Tabla B** (VL), las regiones determinantes de complementariedad (CDR) correspondientes representadas en la **Tabla C** y las cadenas pesada y ligera representadas en **Tabla D** (H) y **Tabla E** (L).

Tabla A: Secuencias de aminoácidos de la región V_H del anticuerpo anti-A β B1B037 (VH CDR (definición de Kabat) subrayadas).

Secuencia de cadena pesada variable			
QVQLVESGGG	VVQPGRSLRL	SCAASGFAFS	<u>SYGMHWVRQA</u>
PGKGLEWVAV			
<u>IWFDGTTKKYY</u>	<u>TDSVKGRFTI</u>	SRDNSKNTLY	LQMNTLRAED
TAVYYCARDR			
<u>GIGARRGPYY</u>	<u>MDVWGKGTTV</u>	TVSS	(SEQ ID NO:1)

Tabla B: Secuencias de aminoácidos de la región V_L del anticuerpo anti-A β BII B037 (VL CDR (definición de Kabat) subrayadas).

Secuencia de cadena ligera variable (kappa o lambda)
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITC <u>RASQ</u> SIS <u>SYLN</u> WYQQKP GKAPKLLIYA <u>ASSLQ</u> SGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYC <u>QQ</u> <u>SYSTPLT</u> FGG GTKVEIKR (SEQ ID NO:2)

5 **Tabla C:** Denominación de las secuencias de proteína de CDR en la nomenclatura de Kabat de las regiones V_H y V_L del anticuerpo anti-A β BII B037.

CDR	Cadena pesada variable	Cadena ligera variable
CDR1	SYGMH (SEQ ID NO:3)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO:6)
CDR2	VIWFDGTTKKYYTDSVKG (SEQ ID NO:4)	AASSLQS (SEQ ID NO:7)
CDR3	DRGIGARRGPYYMDV (SEQ ID NO:5)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO:8)

10 La secuencia de aminoácidos de la cadena pesada madura de BII B037 se proporciona en la **Tabla D** a continuación.

Tabla D: Secuencias de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo anti-A β BII B037 (CDR de cadena pesada (definición de Kabat) subrayadas).

Secuencia de cadena pesada
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFAFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAV <u>IWFDGTTKKYY</u> TDSVKGRFTI <u>SRDNSKNTLY</u> <u>LQMNTLRAED</u> <u>TAVYYCARDR</u> <u>GIGARRGPYY</u> <u>MDVWGKGTTV</u> TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG

CLVKDYFPEP	VTVSWNSGAL	TSGVHTFPAV	LQSSGLYSL
SVVTVPSSSL			
GTQTYICNVN	HKPSNTKV	RVEPKSCDKT	HTCPPCPAPE
LLGGPSVFLF			
PPKPKDTLMI	SRTPEVTCVV	VDVSHEDPEV	KFNWYVDGVE
VHNAKTKPRE			
EQYNSTYRVV	SVLTVLHQDW	LNGKEYKCKV	SNKALPAPIE
KTISKAKGQP			
REPQVYTLPP	SREEMTKNQV	SLTCLVKGFY	PSDIAVEWES
NGQPENNYKT			
TPPVLDSDGS	FFLYSKLTVD	KSRWQQGNVF	SCSVMHEALH
NHYTQKSLSL			
SPG (SEQ ID NO:10)			

La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera madura de BIIB037 se proporciona en la **Tabla E** a continuación.

- 5 **Tabla E:** Secuencias de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo anti-A β BIIB037 (CDR de cadena ligera (definición de Kabat) subrayadas).

Secuencia de cadena ligera			
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA			
<u>ASSLQSGVPS</u>	RFSGSGSGTD	FTLTISSLQP	EDFATYYC <u>QQ</u>
<u>SYSTPLT</u> FGG			
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY
PREAKVQWKV			
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYEKHK
VYACEVTHQG			
LSSPVTKSFN	RGEC(SEQ ID NO:11)		

Además del anticuerpo BIIB037, esta descripción contempla el uso de los otros anticuerpos anti-beta amiloide, tales como los anticuerpos que comprenden ya sea la región de VH que comprende o consiste en la SEQ ID NO:1 o la región de VL que comprende o consiste en la SEQ ID NO:2, o anticuerpos que comprenden la región de VH que comprende o consiste en la SEQ ID NO:1 y la región de VL que comprende o consiste en la SEQ ID NO:2, en donde la región de VH y/o la región de VL tienen una o más sustituciones, eliminaciones y/o inserciones. En algunas modalidades, estas regiones VH y VL pueden tener hasta 25, hasta 20, hasta 15, hasta 10, hasta 5, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 sustituciones de aminoácidos y aun así unirse al beta amiloide. En modalidades específicas, estas sustituciones de aminoácidos solo ocurren en la región marco. En algunas modalidades, la o las sustituciones de aminoácidos son sustituciones de aminoácidos conservadoras. En ciertas modalidades, las regiones de VH y VL pueden incluir 1 a 5 (1, 2, 3, 4, 5) eliminaciones y/o adiciones de aminoácidos y aun así unirse al beta amiloide. En ciertas modalidades, estas eliminaciones y/o adiciones se realizan en el extremo N- y/o C- de las regiones VH y/o VL. En una modalidad, se elimina y/o se adiciona un aminoácido en el extremo N- y/o C- de la región VH. En una modalidad, se elimina y/o se adiciona un aminoácido en el extremo N- y/o C- de la región VL.

Otros anticuerpos contemplados para su uso en la descripción incluyen anticuerpos que comprenden las CDR de cadena pesada variable (VH) y las CDR de cadena ligera variable (VL) en la Tabla C. Por lo tanto, los anticuerpos anti-beta amiloide comprenden las CDR que comprenden o consisten en la secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3-8. En una modalidad, los anticuerpos anti-beta amiloide comprenden las CDR que comprenden o consisten en las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 4-8 e incluyen como VH CDR1 una secuencia de aminoácidos que comprende o consiste en GFAFSSYGMH (**SEQ ID NO: 9**). En algunas instancias, la descripción abarca anticuerpos anti-beta amiloide que comprenden las CDR de VH y VL de BIIB037 basadas en cualquier definición de CDR (por ejemplo, Kabat, Chothia, Chothia mejorada, AbM, o definición de contacto). Véase, por ejemplo, <http://www.bioinf.org.uk/abs/index.html>. En una modalidad, la descripción abarca anticuerpos anti-beta amiloide que comprenden las

CDR de VH y VL de BIIB037 basadas en la definición de Chothia. En una modalidad, la descripción abarca anticuerpos anti-beta amiloide que comprenden las CDR de VH y VL de BIIB037 basadas en la definición de Chothia mejorada. En otra modalidad, la descripción abarca anticuerpos anti-beta amiloide que comprenden las CDR de VH y VL de BIIB037 basadas en la definición AbM. En aun otra modalidad, la descripción abarca anticuerpos anti-beta amiloide que comprenden las CDR de VH y VL de BIIB037 basadas en la definición de contacto.

El anticuerpo BIIB037 y otros anticuerpos empleados en la invención pueden prepararse mediante el uso de métodos conocidos. En algunas modalidades, el anticuerpo se expresa en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés).

La cantidad máxima tolerada del anticuerpo anti-A β es aquella cantidad del anticuerpo que produce una respuesta clínicamente significativa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que sea congruente con la seguridad. Una preocupación de seguridad principal al tratar pacientes de acuerdo con el método de la invención es la aparición de ARIA, especialmente ARIA-E o ARIA-H. Los métodos de la invención hacen posible emplear dosis mayores de anticuerpo BIIB037 para el tratamiento de los pacientes de AD de las que era viables usando protocolos conocidos anteriormente.

Se entiende que pueden implementarse ajustes de la dosis durante el protocolo del tratamiento. Por ejemplo, por razones de seguridad o eficacia, pueden aumentarse las dosis de forma tal que puedan potenciarse los efectos del anticuerpo anti-A β sobre la AD o puedan disminuirse las dosis de forma tal que pueda mitigarse la severidad y tasa de las ARIA. De saltarse una dosis, el paciente debería preferentemente retomar la dosificación al tomar la dosis olvidada y continuar luego de acuerdo con el régimen descrito.

En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-A β se administra al paciente mediante infusión intravenosa luego de su dilución en solución salina. Cuando se usa este modo de administración, cada etapa de infusión en el régimen de titulación de la invención toma típicamente alrededor de 1 hora.

Los intervalos de dosificación y otros valores numéricos de la presente incluyen

una cantidad que tiene el mismo efecto que la cantidad indicada de forma numérica según se indica mediante el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en el paciente y una reducción de la incidencia o susceptibilidad del paciente a las ARIA en comparación con un individuo al que no se trató con el método de la invención. Como mínimo, cada parámetro numérico debería interpretarse según la cantidad de cifras significativas, mediante la aplicación de técnicas comunes de redondeo. Además, todo valor numérico contiene inherentemente determinados errores a partir de la desviación estándar de su medición, y dichos valores se encuentran dentro del alcance de la invención.

10 *Tratamiento*

Tal como se usa en la presente, los términos “tratar” o “tratamiento” generalmente significan obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado en el sujeto al que se le administra el anticuerpo anti-beta amiloide. Por lo tanto, el término “tratamiento” como se usa en la presente incluye: (a) inhibir la AD, por ejemplo, detener su desarrollo; (b) aliviar la AD, por ejemplo, provocando la regresión de la AD; o (c) prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

En una modalidad el tratamiento es terapéutico. En otra modalidad, el tratamiento tiene un efecto de modificación de la enfermedad. Esto significa que el tratamiento enlentece o retrasa los procesos patofisiológicos o patológicos subyacentes de la enfermedad y hay una mejora de los síntomas e indicios clínicos de la AD con respecto al placebo.

En una modalidad adicional, el tratamiento produce una mejora sintomática. Esta puede consistir en una cognición potenciada, mayor autonomía y/o mejora de la disfunción neuropsiquiátrica y del comportamiento, aunque sea solamente por una duración limitada.

En otra modalidad, la descripción se refiere a métodos para retrasar el declive clínico o la progresión de la enfermedad, o el alivio de los síntomas. El retraso del declive clínico o la progresión de la enfermedad afectan al paciente y a los cuidadores. Retrasa la incapacidad, mantiene la independencia y permite que el paciente viva una vida normal durante un período mayor. El alivio de los síntomas al mayor grado posible puede mejorar

de forma incremental la cognición, función y síntomas del comportamiento, así como el humor.

La presente descripción presenta un régimen de titulación (administración secuencial de dosis crecientes del anticuerpo anti-beta amiloide) para tratar la enfermedad de Alzheimer. En algunos casos, la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, enfermedad de Alzheimer temprana, enfermedad de Alzheimer prodrómica, demencia por enfermedad de Alzheimer leve o deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer.

En un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, se administra a un paciente humano el anticuerpo anti-beta amiloide en cantidades cada vez mayores durante un período de tiempo. Este procedimiento de administración secuencial del anticuerpo al paciente se denomina en la presente “titulación”, dado que implica administrar un producto farmacéutico estandarizado de concentraciones conocidas en cantidades medidas de forma cuidadosa hasta la finalización del procedimiento.

Una de las ventajas del régimen de titulación de la invención es que hace posible la administración de dosis mayores del anticuerpo monoclonal a pacientes con AD, sin producir el mismo grado de ARIA observadas con un régimen de dosis estándar. En ciertas modalidades, la dosis mayor comprende una o más dosis del anticuerpo anti-A β de 10 mg/kg del peso corporal del sujeto. Sin pretender limitarse a ningún mecanismo en particular, se considera que la titulación produce una eliminación de amiloides inicial menor y una eliminación más lenta durante el tratamiento general.

La titulación del anticuerpo anti-A β (por ejemplo, B1B037) se lleva a cabo en múltiples dosis. Por ejemplo, pueden administrarse al paciente dos dosis del anticuerpo en una cantidad por dosis que sea menor que la cantidad terapéutica mínima, seguida por 4 dosis del anticuerpo en una cantidad por dosis aproximadamente igual a la cantidad terapéutica mínima. Este régimen puede verse seguido por múltiples dosis en una cantidad por dosis que sea mayor que la cantidad terapéutica mínima, pero menor que la cantidad máxima tolerada hasta que haya un cambio aceptable de la AD en el paciente.

Por ejemplo, las dosis pueden administrarse con aproximadamente 4 semanas de

separación a lo largo de aproximadamente 52 semanas (un total de 14 dosis). La evolución puede monitorearse mediante evaluación periódica.

En algunos casos, la descripción presenta un método para reducir tau o tratar la enfermedad de Alzheimer mediante la reducción de Abeta y/o tau en un paciente humano que lo necesite, el método que comprende administrar secuencialmente múltiples dosis de un anticuerpo anti-A β (p. ej., B1B037) en cantidades crecientes durante un período de tiempo al paciente humano, en donde se administran dosis múltiples de 1 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del paciente humano al paciente humano a intervalos de aproximadamente 4 semanas; se administran dosis múltiples de 3 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del paciente humano al paciente humano a intervalos de aproximadamente 4 semanas; se administran dosis múltiples de 6 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del paciente humano al paciente humano a intervalos de aproximadamente 4 semanas; y se administran dosis múltiples de 10 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del paciente humano al paciente humano a intervalos de aproximadamente 4 semanas. Dosis múltiples significa al menos dos (p. ej., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30) dosis.

Un protocolo de acuerdo con la descripción, denominado Protocolo A, comprende:

(A) administrar el anticuerpo anti-beta amiloide al paciente en una cantidad de 1 mg/kg de peso corporal del paciente;

(B) 4 semanas después de la etapa (A), administrar al paciente el anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 1 mg/kg de peso corporal del paciente;

(C) 4 semanas después de la etapa (B), administrar al paciente el anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 3 mg/kg de peso corporal del paciente;

(D) 4 semanas después de la etapa (C), administrar al paciente el anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 3 mg/kg de peso corporal del paciente;

(E) 4 semanas después de la etapa (D), administrar el anticuerpo anti-beta amiloide al paciente el anticuerpo en una cantidad de 6 mg/kg de peso corporal del paciente;

(F) 4 semanas después de la etapa (E), administrar al paciente el anticuerpo

anti-beta amiloide en una cantidad de 6 mg/kg de peso corporal del paciente; y

(G) en intervalos consecutivos de 4 semanas después de la etapa (F), administrar al paciente el anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del paciente.

5 Dicho de otra forma, el Protocolo A comprende administrar al paciente una primera dosis del anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 1 mg/kg de peso corporal del paciente, seguida por una segunda dosis en una cantidad de 1 mg/kg de peso corporal cuatro semanas después de la primera dosis. En intervalos de cuatro semanas luego de la segunda dosis, se administran al paciente las dosis 3 y 4 del anticuerpo en una cantidad
10 de 3 mg/kg de peso corporal. En intervalos de cuatro semanas luego de la administración de la dosis 4, se administran al paciente las dosis 5 y 6 del anticuerpo en una cantidad de 6 mg/kg de peso corporal. Y luego, cuatro semanas luego de la administración de la dosis 6, se administra al paciente la dosis 7 del anticuerpo en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal.

15 En algunos casos, después de la dosis 7 del Protocolo A, se administran al paciente 5, 6, 7, 8, 9 o 10 dosis del anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal. En ciertos casos, se administran al paciente al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13 o al menos 14 dosis del anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto. En ciertos casos, se
20 administran al paciente al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o al menos 20 dosis del anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto. En ciertos casos, se administra al paciente de 15 a 16, 15 a 17, 15 a 18, 15 a 19, 15 a 20, 15 a 21, 15 a 22, 15 a 23, 15 a 24 o 15 a 25 dosis del anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto. En ciertos
25 casos, las dosis mencionadas anteriormente se administran en intervalos consecutivos de 4 semanas. En ciertos casos, las dosis mencionadas anteriormente se administran al paciente por vía intravenosa.

 En algunos casos, después de la dosis 7 del Protocolo A, se administran al paciente al menos 10 dosis del anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 10 mg/kg
30 de peso corporal del sujeto (p. ej., por vía intravenosa) en 4 semanas ininterrumpidas.

Otro protocolo de acuerdo con la descripción, denominado Protocolo B, comprende:

(a) administrar el anticuerpo anti-beta amiloide al sujeto en una cantidad de 1 mg/kg de peso corporal del sujeto;

5 (b) 4 semanas después de la etapa (a), administrar el anticuerpo anti-beta amiloide al sujeto en una cantidad de 3 mg/kg de peso corporal del sujeto;

(c) 4 semanas después de la etapa (b), administrar al sujeto el anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 6 mg/kg de peso corporal del sujeto; y

10 (d) en intervalos consecutivos de 4 semanas después de la etapa (c), administrar al menos 10 dosis del anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto.

En algunos casos, después de la etapa (d) del Protocolo B, se administran al sujeto dosis adicionales del anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal. En ciertos casos, se administran al paciente al menos 11, al menos 12, al
15 menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19 o al menos 20 dosis del anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto. En ciertos casos, se administran al paciente al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24, al menos 24 o al menos 25 dosis del anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto. En ciertos
20 casos, se administra al paciente de 11 a 12, 11 a 13, 11 a 14, 11 a 15, 11 a 16, 11 a 17, 11 a 18, 11 a 19, 11 a 20 u 11 a 25 dosis del anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto. En ciertos casos, las dosis adicionales mencionadas anteriormente se administran en intervalos consecutivos de 4 semanas. En ciertos casos, las dosis mencionadas anteriormente se administran al paciente por vía
25 intravenosa.

En ciertos casos, cuando el paciente desarrolla una anomalía en la imagen relacionada con el amiloide (ARIA), por ejemplo, ARIA-E, durante el transcurso del tratamiento se suspende hasta que se resuelve la ARIA. En algunos casos, el tratamiento se suspende de 1 a 15 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15) semanas para que
30 la ARIA se resuelva y luego se reinicia. En ciertos casos, si el sujeto desarrolla ARIA-E

y/o ARIA-H acompañada de síntomas clínicos graves, o ARIA-H mayor o igual a 10 microhemorragias y/o mayor o igual a dos áreas de focos de siderosis superficial, o cualquier nueva macrohemorragia incidente, el tratamiento se suspende definitivamente.

En ciertos casos, cuando el paciente desarrolla una anomalía en la imagen relacionada con amiloide (ARIA) durante el transcurso del tratamiento según el Protocolo A o B, el paciente continúa recibiendo las dosis descritas anteriormente sin reducción de la dosis. En algunos casos, la dosis puede administrarse después de que ARIA se resuelva.

Si por alguna razón hay una interrupción en el tratamiento (p. ej., visitas perdidas al médico o recomendaciones del médico debido a ARIA u otros efectos secundarios), el paciente al reanudar el tratamiento debe continuar con la misma dosis o una mayor. Por ejemplo, si el paciente ya ha recibido dos dosis de 3 mg/kg del anticuerpo anti-beta amiloide antes de la interrupción, al reanudar el tratamiento, se le debe administrar al paciente la dosis de 6 mg/kg. Si el paciente ya ha recibido dos dosis de 6 mg/kg del anticuerpo anti-beta amiloide antes de la interrupción, al reanudar el tratamiento, se le debe administrar al paciente la dosis de 10 mg/kg. Si el paciente ya ha recibido dos dosis de 10 mg/kg del anticuerpo anti-beta amiloide antes de la interrupción, al reanudar el tratamiento, se le debe administrar al paciente la dosis de 10 mg/kg y continuar la administración de la dosis de 10 mg/kg durante el mayor tiempo posible.

La descripción también presenta un método para tratar la enfermedad de Alzheimer leve, la enfermedad de Alzheimer temprana, la enfermedad de Alzheimer prodrómica, la demencia por enfermedad de Alzheimer leve o el deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano que lo necesita. El método consiste en administrar al sujeto humano dosis múltiples de un anticuerpo anti-beta amiloide, en donde el método comprende administrar en intervalos consecutivos de 4 semanas al menos 6 dosis del anticuerpo, en donde cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg del peso corporal del sujeto. En algunos casos, el método comprende administrar en intervalos consecutivos de 4 semanas al menos 7 dosis del anticuerpo, en donde cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg del peso corporal del sujeto. En algunos casos, el método comprende administrar en intervalos consecutivos de 4

semanas al menos 8 dosis del anticuerpo, en donde cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg del peso corporal del sujeto. En algunos casos, el método comprende administrar en intervalos consecutivos de 4 semanas al menos 9 dosis del anticuerpo, en donde cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg del peso corporal del sujeto. En algunos casos, el método comprende administrar en intervalos consecutivos de 4 semanas al menos 10 dosis del anticuerpo, en donde cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg del peso corporal del sujeto. En algunos casos, el método comprende administrar en intervalos consecutivos de 4 semanas al menos 11 dosis del anticuerpo, en donde cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg del peso corporal del sujeto. En algunos casos, el método comprende administrar en intervalos consecutivos de 4 semanas al menos 12 dosis del anticuerpo, en donde cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg del peso corporal del sujeto. En algunos casos, el método comprende administrar en intervalos consecutivos de 4 semanas al menos 13 dosis del anticuerpo, en donde cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg del peso corporal del sujeto. En algunos casos, el método comprende administrar en intervalos consecutivos de 4 semanas al menos 14 dosis del anticuerpo, en donde cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg del peso corporal del sujeto. En algunos casos, el método comprende administrar en intervalos consecutivos de 4 semanas al menos 15 dosis del anticuerpo, en donde cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg del peso corporal del sujeto. En ciertos casos, todas las dosis especificadas se administran sin interrupción incluso si el sujeto humano desarrolla una ARIA durante el curso del tratamiento. En ciertos casos, incluso si las dosis se interrumpen debido a ARIA u otros efectos secundarios, el tratamiento continúa con la misma dosis del anticuerpo o con una más alta. Si el paciente estaba en la dosis más alta del Protocolo A (10 mg/kg), al reanudar el tratamiento después de una interrupción, se le debe continuar administrando una dosis de 10 mg/kg del anticuerpo.

En algunos casos, el anticuerpo anti-beta amiloide de los protocolos y métodos anteriores comprende una VH y una VL que comprenden las seis CDR de BIIB037. En ciertos casos, el anticuerpo anti-beta amiloide comprende la VH y la VL de BIIB037. En otros casos, el anticuerpo anti-beta amiloide comprende las cadenas pesada y ligera de

BII B037. En algunos casos, el anticuerpo anti-beta amiloide comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH comprende una región determinante de complementariedad (VHCDR1) con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, una VHCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4 y una VHCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y en donde la VL comprende una VLCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, una VLCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y una VLCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8. En algunos casos, el anticuerpo anti-beta amiloide comprende una VH que comprende o consiste en SEQ ID NO:1; y una VL que comprende o consiste en SEQ ID NO:2. En algunos casos, el anticuerpo anti-beta amiloide comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde: la cadena pesada comprende o consiste en SEQ ID NO:10; y la cadena ligera comprende o consiste en SEQ ID NO:11.

Ejemplos

Ejemplo 1: Descripción general de los estudios de fase 3

La eficacia y seguridad de aducanumab en sujetos con deterioro cognitivo leve (MCI, por sus siglas en inglés) debido a la enfermedad de Alzheimer o demencia leve por enfermedad de Alzheimer se evaluó en 2 estudios de fase 3 diseñados de forma idéntica, el estudio 1 y estudio 2. Los estudios fueron diseñados en base a una comprensión del mecanismo de acción de aducanumab, los resultados de estudios anteriores y la comprensión actual del proceso de la enfermedad y la patología subyacente. La Tabla 1 proporciona una descripción general del diseño del estudio.

Tabla 1: Descripción general del diseño de estudios de fase 3

Población	1. MCI debido a EA (~75-80 %) + EA leve (~25-20 %) 2. MMSE 24-30, CDR puntuación global 0.5, batería repetible para la evaluación del estado neuropsicológico (RBANS), índice de memoria retrasada ≤ 85 3. Amiloide positivo (por PET Aβ) 4. 50-85 años de edad 5. ≥ 6 años de educación o experiencia laboral 6. Uso de medicación sintomática para la enfermedad de Alzheimer estable o inscripción aprobada
Duración del estudio	Periodo de control con placebo de 18 meses + periodo de extensión a largo plazo (LTE) de hasta 5 años
Tamaño de muestra	~N=1605 por estudio (n=535/grupo) Sujetos aleatorizados para placebo: dosis baja: dosis alta: en una relación 1:1:1 Estratificados aleatoriamente por sitio y apolipoproteína estatus $\epsilon 4$ (ApoE) (portado o no portador)
Dosis	Dos niveles de dosis de aducanumab (bajo y alto). Dosis diferenciadas según estado ApoE $\epsilon 4$

Estos estudios de Fase 3 reclutaron pacientes en estadios más tempranos que eran A β positivos según la evaluación de las exploraciones PET A β (mediante lectura visual) y que cumplían los criterios clínicos para MCI debido a la enfermedad de Alzheimer o demencia leve por enfermedad de Alzheimer (según la definición del criterio NIA-AA). La inscripción fue monitoreada de tal manera que aproximadamente el 80 % de las poblaciones del estudio de Fase 3 incluirían sujetos con un estadio clínico inicial de MCI debido a la enfermedad de Alzheimer (según la evaluación clínica del investigador). También se requería que los sujetos tuvieran una puntuación de la CDR global de 0.5, una puntuación RBANS de ≤ 85 (basada en la puntuación del índice de memoria retrasada) y un puntaje MMSE entre 24 y 30 (inclusive), y deben tener al menos 6 años de educación o experiencia laboral. Los sujetos debían tener entre 50 y 85 años de edad en el momento de la selección. Se excluyeron los sujetos con afecciones médicas o neurológicas distintas de la enfermedad de Alzheimer que puedan haber contribuido al deterioro cognitivo del participante. Los participantes debían estar en buena salud a excepción de la enfermedad de Alzheimer.

Cabe destacar que los protocolos de la fase 3 también requerían que los sujetos se sometieran a un genotipado de ApoE, dado que el alelo $\epsilon 4$ es un factor de riesgo importante para la enfermedad de Alzheimer. Tanto los portadores como los no portadores de ApoE $\epsilon 4$ se inscribieron en ambos estudios de fase 3; sin embargo, la

dosificación diferencial basada en el estado de portador se limitó solo a la dosis "baja" de aducanumab. Véase, **Figura 1**.

Ejemplo 2: Criterio principal de valoración de la eficacia del estudio 2

Los resultados del criterio de valoración principal para los sujetos con intención modificada de tratar (mITT) y oportunidad de completar (OTC) que tuvieron la oportunidad de completar la visita de la semana 78 se resumen en **la Tabla 2**.

- En el grupo de dosis alta, la ventaja de aducanumab sobre el placebo en el cambio medio del CDR-SB fue -0.40 (23 % disminución menor, nominal $p=0.0101$).
- El grupo de dosis baja también tuvo una menor disminución en la CDR-SB que el placebo; sin embargo, las diferencias fueron menores que en el grupo de dosis alta y no alcanzaron significación estadística.

Tabla 2: Cambio desde el inicio en CDR-SB en la semana 78: poblaciones mITT y OTC

	Población mITT			Población OTC		
	Dif. frente a PBO ^a			Dif. frente a PBO ^a		
	(%)			(%)		
	p-valor			p-valor		
	Disminución PBO (N=548)	Dosis baja (N=543)	Dosis alta (N=547)	Disminución PBO (N=313)	Dosis baja (N=329)	Dosis alta (N=340)
CDR-SB	1.74	-0.25 (-14%) 0.1171	-0.40 (-23%) 0.0101	1.61	-0.26 (-16%) 0.1342	-0.37 (-23%) 0.0309

^a: diferencia frente a placebo en semana 78. Porcentajes negativos significan menor progresión en brazo tratado

N: cantidad de sujetos aleatorizados y dosificados que se incluyeron en el análisis

Fuente de datos : t-cdr-mmrm-pc-new/Output 6, t-cdr-mmrm-cplt-new/Output 7

Ejemplo 3: Criterio secundario de valoración del estudio 2

En **la Tabla 3** se resumen los resultados del criterio de valoración de eficacia secundario para el conjunto de datos mITT y el conjunto de datos OTC.

Para el grupo de dosis alta, se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al placebo (valor de p nominal < 0.05) para todos los criterios de valoración secundarios en ambos conjuntos de datos excepto el MMSE en el conjunto de datos mITT. El grupo de dosis baja no mostró significación estadística en ninguno de los 3 criterios de valoración secundarios en los conjuntos de datos mITT u OTC. Sin embargo, se observó una pequeña ventaja numérica para la dosis baja sobre el placebo en todos los criterios de valoración excepto en el MMSE.

Tabla 3: Cambio desde el inicio en MMSE, ADAS-Cog13 y ADCS-ADL-MCI en la semana 78: Poblaciones mITT y OTC

	Población mITT			Población OTC		
	Dif. frente a PBO ^a (%) p-valor			Dif. frente a PBO ^a (%) p-valor		
	Disminución PBO (N=548)	Dosis baja (N=543)	Dosis alta (N=547)	Disminución PBO (N=313)	Dosis baja (N=329)	Dosis alta (N=340)
MMSE	-3.3	-0.1 (3%) 0.6900	0.5 (-15%) 0.0620	-3.0	-0.1 (3%) 0.8719	0.7 (-23%) 0.0324
ADAS-Cog13	5.171	0.747 (-14%) 0.1672	-1.395 (-27%) 0.0098	4.835	-0.484 (-10%) 0.4103	-1.219 (-25%) 0.0379
ADCS-ADL-MCI	-4.3	0.7 (-16%) 0.1556	1.7 (-40%) 0.0009	-4.6	0.9 (-20%) 0.1171	2.1 (-46%) 0.0002

^a: diferencia frente a placebo en semana 78. Porcentajes negativos significan menor progresión en brazo tratado

N: cantidad de sujetos aleatorizados y dosificados que se incluyeron en el análisis

Fuente de datos: t-mmse-mmrm-pc-new/Output 12, t-adac-mmrm-pc-new/Output 13, t-adl-mmrm-pc-new/Output 14, t-mmse-mmrm-cplf-new/Output 15, t-adac-mmrm-cplf-new/Output 16, t-adl-mmrm-cplf-new/Output 17

Ejemplo 4: criterio de valoración terciario del estudio 2 - A β cerebral medido en PET y cuantificado como relación de valor de captación estandarizada (SUVR)

Se realizó una evaluación en serie de los niveles de placa de A β en el cerebro medidos por A β PET y cuantificados como SUVR en el subconjunto de sujetos que participaron en el subestudio longitudinal de A β PET. Las exploraciones PET en el subestudio longitudinal se realizaron usando el trazador PET ¹⁸F-florbetapir A β (excepto en una pequeña cantidad de sujetos en los que se usó otro trazador). Resultados para los participantes con PET con ¹⁸F-florbetapir se resumen aquí.

Para los análisis del efecto de aducanumab en los niveles de placa de A β en el cerebro medidos por PET, se calculó una relación de valor de captación estandarizada (SUVR; la relación de captación de la radiosonda en regiones que se esperaba que tuvieran patología de A β frente a una región de referencia con patología de A β mínima o nula) se calculó para una región compuesta de interés que comprende las principales regiones corticales del cerebro (partes del cíngulo frontal, parietal, temporal lateral, sensoriomotor, anterior y posterior) con todo el cerebelo sirviendo como región de referencia [Ostrowitzki et al., *Alzheimers Res. Ther.* 8; 9(1):95 (2017); Chiao et al., *J Nucl Med.* 60(1):100-106 (2019); Sevigny, *Nature* 537(7618):50-6 (2016)]. Este SUVR en el compuesto de regiones se usó como criterio principal de valoración para el análisis PET de A β . Un cambio negativo desde el inicio en el SUVR compuesto indica una reducción en el nivel de placa de A β y una diferencia de tratamiento negativa (aducanumab menos placebo) favorece a aducanumab.

La Figura 2, representa las reducciones dependientes del tiempo y de la dosis en los niveles de A β en el cerebro. En la semana 26, coincidiendo con el final de la fase de titulación, el cambio medio ajustado desde el inicio en el SUVR compuesto de A β PET fue de -0.070 y -0.076 en los grupos de dosis baja y alta, respectivamente, en comparación con 0.007 en el grupo de placebo. Debido a la similitud de la dosificación durante la fase de titulación, no se anticipó la separación entre los grupos de dosis alta y baja. En la semana 78, el cambio medio ajustado desde el inicio en el SUVR compuesto de A β PET fue -0.165 y -0.272 en los grupos de dosis baja y alta, respectivamente, en comparación con 0.019 en el grupo de placebo.

Ejemplo 5: Criterio principal de valoración de la eficacia del estudio 1

Los resultados de los análisis mITT y OTC del criterio principal de valoración muestran que la dosis alta de aducanumab no redujo la disminución en comparación con el placebo (**Tabla 4**). El grupo de dosis baja no mostró significación estadística nominal en el criterio principal de valoración. Sin embargo, se observó una ventaja numérica pequeña

para la dosis baja sobre el placebo. Esta diferencia fue similar en magnitud a la diferencia entre la dosis baja y el placebo en el Ejemplo 1.

Tabla 4: Cambio desde el inicio en CDR-SB en la semana 78: mITT y OTC Poblaciones, conjunto de datos de abril

	Población mITT			Población OTC		
	Dif. frente a PBO ^a			Dif. frente a PBO ^a		
	(%)			(%)		
	p-valor			p-valor		
	Disminución PBO (N=545)	Dosis baja (N=547)	Dosis alta (N=555)	Disminución PBO (N=369)	Dosis baja (N=370)	Dosis alta (N=345)
CDR-SB	1.55	-0.18 (-12%)	0.03 (2%)	1.45	-0.11 (-8%)	0.08 (6%)
		0.2362	0.8252		0.4887	0.6266

^a: diferencia frente a placebo en semana 78. Porcentajes negativos significan menor progresión en brazo tratado

N: cantidad de sujetos aleatorizados y dosificados que se incluyeron en el análisis

Fuente de datos : t-cdr-mmmm-pc-new/Output 6, t-cdr-mmmm-cplt-new/Output 7

Ejemplo 6: Criterio secundario de valoración de la eficacia del estudio 1

Los resultados de los análisis mITT y OTC de los criterios de valoración secundarios no muestran diferencias estadísticamente significativas en la disminución en MMSE, ADAS-Cog13 o ADCS-ADL-MCI en comparación con placebo (**Tabla 5**). Sin embargo, las pequeñas ventajas numéricas de la dosis baja sobre el placebo fueron

observadas en estos criterios de valoración. Para ADAS-Cog13 o ADCS-ADL-MCI, los resultados del grupo de dosis alta fueron similares al grupo de dosis baja.

Tabla 5: Cambio desde el inicio en MMSE, ADAS-Cog13 y ADCS-ADL-MCI en la semana 78: estudio 301, poblaciones mITT y OTC, conjunto de datos de abril

	Población mITT			Población OTC		
	Dif. frente a PBO ^a			Dif. frente a PBO ^a		
	(%)			(%)		
	p-valor			p-valor		
	Disminución PBO (N=545)	Dosis baja (N=547)	Dosis alta (N=555)	Disminución PBO (N=369)	Dosis baja (N=370)	Dosis alta (N=345)
MMSE	-3.5	0.2 (-6%) 0.4875	-0.1 (3%) 0.7961	-3.2	0.1 (-3%) 0.7406	-0.4 (13%) 0.2367
ADAS-Cog13	5.171	-0.590 (-11%) 0.2475	-0.605 (-12%) 0.2446	4.813	-0.035 (-1%) 0.9495	-0.091 (-2%) 0.8735
ADCS-ADL- MCI	-3.8	0.7 (-18%) 0.1345	0.7 (-18%) 0.1520	-3.3	0.4 (-12%) 0.4343	0.4 (-12%) 0.4051

^a: diferencia frente a placebo en semana 78. Porcentajes negativos significan menor progresión en brazo tratado

N: cantidad de sujetos aleatorizados y dosificados que se incluyeron en el análisis

Fuente de datos : t-mmse-mmrm-pc-new/Output 12, t-adcs-mmrm-pc-new/Output 13, t-adl-mmrm-pc-new/Output 14, t-mmse-mmrm-cplt-new/Output 15, t-adcs-mmrm-cplt-new/Output 16, t-adl-mmrm-cplt-new/Output 17

Ejemplo 7: criterio de valoración terciario del estudio 1 - A β cerebral medido en PET y cuantificado como relación de valor de captación estandarizada (SUVR)

Al igual que en el estudio del Ejemplo 3, se realizó un subestudio de A β PET longitudinal usando el trazador A β PET ¹⁸F- florbetapir.

Como se puede ver en **la Figura 3**, aducanumab dió como resultado reducciones dependientes del tiempo y de la dosis en los niveles de A β en el cerebro. En la semana 26, coincidiendo con el final de la fase de titulación, el cambio medio ajustado desde el valor inicial en el SUVR compuesto de A β PET fue de -0.066 tanto en el grupo de dosis

baja y y alta de aducanumab, en comparación con -0.002 en el grupo de placebo. Debido a la similitud de la dosificación

durante la fase de titulación, la separación entre los grupos de dosis baja y alta no fue anticipado. En la semana 78, el cambio medio ajustado desde el inicio en el SUVR compuesto de A β PET

fue -0.168 y -0.238 en los grupos de dosis alta y baja de aducanumab, respectivamente, en comparación con -0.005 en el grupo placebo.

Ejemplo 8: Niveles de LCR de p-Tau en los estudios 1 y 2

Se recolectó líquido cefalorraquídeo (LCR) al inicio y en la semana 78 en un subconjunto de participantes en sitios seleccionados. Los niveles de LCR de p-Tau_{181P} y tau total se midieron usando los inmunoensayos Lumipulse® G (Fujirebio, Malvern, PA, EE. UU.).

Los niveles de p-Tau en el LCR se correlacionan con los ovillos neurofibrilares neocorticales [Buerger, Brain, 129(Pt 11):3035-41 (2006)], así como con las imágenes PET Tau [Gordon, Brain 139(Pt8):2249-60 (2016)]. Se ha informado que los niveles elevados de p-Tau en el LCR son específicos de la enfermedad de Alzheimer [Olsson, Lancet Neurol., 15(7):673-684 (2016)]. El análisis de los datos públicamente disponibles de la Iniciativa de neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer (ADNI) indican un aumento anual esperado en p-Tau en el LCR de aproximadamente 2 %.

De acuerdo con el efecto de aducanumab en PET Tau, se observó una reducción estadísticamente significativa en los niveles de p-Tau en LCR en los estudios 1 y 2, con una respuesta proporcional a la dosis en el estudio 2 (ver **Figuras 4 y 8A**).

Ejemplo 9: Niveles de t-Tau en los estudios 1 y 2

En contraste con p-Tau, se han informado niveles elevados de t-Tau en LCR en múltiples enfermedades neurodegenerativas, así como en lesiones cerebrales traumáticas y accidentes cerebrovasculares [Jack et al., Alzheimers Dement, 14(4):535-562 (2018)] y se considera que refleja una degeneración neuronal y axonal no específica en el cerebro [Blennow et al., Nat. Rev. Neurol., 6(3):131-44 (2010)]. Como se ve en las **Figuras 5 y 8B**, aducanumab produjo una reducción numérica en los niveles de t-Tau en LCR en el estudio 1 y el estudio 2, con una respuesta proporcional a la dosis en el estudio 2.

Ejemplo 10: Perfiles de tiempo medio de SUVR compuesto de PET Aβ para pacientes con ≥10 dosis de

10/mg/kg en estado estacionario

La Figura 6 presenta los perfiles de tiempo medio de SUVR compuesto de A β PET cerebral de aquellos sujetos de los estudios 1 y 2 que pertenecen a los grupos con ≥ 10 intervalos de dosificación en estado estacionario a 10 mg/kg con los perfiles SUVR compuestos de A β PET del grupo placebo respectivo. Los perfiles medios de SUVR compuesto de A β PET de los dos grupos de interés de los estudios 1 y 2 tienen una forma muy similar y los valores medios en la semana 78 son idénticos.

Ejemplo 11: Perfiles de tiempo promedio de CDR-SB de aquellos individuos de los estudios 1 y 2

La Figura 7 presenta los perfiles de tiempo medio de CDR-SB de pacientes en los estudios 1 y 2 con ≥ 6 intervalos de dosificación en estado estacionario a 10 mg/kg (tamaño de muestra en estudio 1: $n = 241$ y estudio 2: $n = 257$), ≥ 8 intervalos de dosificación en estado estacionario a 10 mg/kg (tamaño de muestra en estudio 1: $n=186$ y estudio 2: $n=194$), y ≥ 10 intervalos de dosificación en estado estacionario a 10 mg/kg (tamaño de muestra en estudio 1: $n= 116$ y estudio 2: $n= 147$). También se muestran los respectivos perfiles de CDR-SB del grupo placebo.

En el estudio 2, los diversos grupos de dosificación tuvieron una respuesta de CDR-SB similar. En el estudio 1, las diferencias con el placebo aumentaron a medida que aumentaba la cantidad de dosis ininterrumpidas de 10 mg/kg. Este resultado implica que gran parte de la diferencia entre los estudios puede deberse a los sujetos que recibieron una dosis subóptima de <10 dosis ininterrumpidas de 10 mg/kg.

Ejemplo 12: Estudio PET Tau

Se realizaron imágenes PET tau usando el ligando ^{18}F -MK-6240 en un subconjunto de participantes en sitios seleccionados en la selección y en la semana 78. Las relaciones de valor de captación estandarizadas compuestas (SUVR) para las regiones temporal medial, temporal y frontal se calcularon usando la corteza cerebelosa como región de referencia. Debido al pequeño tamaño de la muestra, todos los análisis se realizaron usando datos agrupados de ambos estudios.

El estudio PET tau reunió datos de ambos estudios (n=37) y analizó el depósito de tau usando ^{18}F -MK-6240 como ligando de tau. Los participantes tratados con aducanumab mostraron una reducción estadísticamente significativa y dependiente de la dosis en los niveles de SUVR de tau en la región cerebral compuesta temporal medial versus frente al placebo ($P=0.0012$ para dosis baja y $P=0.0005$ para dosis alta) (**Figura 9A**). El cambio de SUVR compuesto temporal medial de PET tau desde el valor inicial se correlacionó con la dosis acumulada en la semana 78 (**Figura 9B**). ^{18}F -MK-6240 se ha mostrado como un trazador PET tau adecuado para la obtención de imágenes in vivo, así como para la caracterización y cuantificación de ovillos y agregados neurofibrilares de tau en la enfermedad de Alzheimer; véase, *por ejemplo*, Pascoal *et al.* Alzheimer's Research & Therapy (2018) 10:74 and Betthausen *et al.*, J. Nucl. Res. Med. 60 (2019), 93-99. Por lo tanto, junto con los hallazgos en el estudio PRIME ilustrado en el ejemplo 14 a continuación, los resultados del estudio PET tau demuestran claramente que aducanumab, en particular en dosis altas y en los regímenes de dosis descritos en la presente, es capaz de reducir la cantidad de ovillos de tau en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

En resumen, los estudios de biomarcadores PET y LCR demostraron que aducanumab redujo el $\text{A}\beta$, así como la patología tau y la neurodegeneración en participantes con enfermedad de Alzheimer temprana. Esta fue la primera demostración en un ensayo de Fase 3 de que la modificación de la patología de la enfermedad subyacente se asoció con una ralentización estadísticamente significativa del deterioro clínico. Por lo tanto, los resultados del Estudio 1 y el Estudio 2 brindan una validación importante de que la eliminación de $\text{A}\beta$ puede conducir a un beneficio clínico.

Ejemplo 13: Seguridad

La incidencia de eventos adversos que ocurrieron durante el período de estudio controlado con placebo fue comparable entre los grupos de placebo y aducanumab en ambos estudios. En el estudio 2, el 93.1 % de los participantes en la dosis alta, el 89.5 % en la dosis baja y el 87.4 % en el grupo de placebo tuvieron un evento adverso; en el estudio 1, el 90.1 % de los participantes en dosis alta, el 90.0 % de los participantes en

dosis baja y el 86.5 % en el grupo de placebo tuvieron un evento adverso. A excepción de las anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA), la incidencia y la naturaleza de los eventos adversos fueron coherentes con el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y las comorbilidades esperadas para la edad de la población del estudio (mediana de edad: 70.7 en el estudio 2 y 70.1 en el Estudio 1). Hubo 16 eventos fatales en el período controlado con placebo entre los dos estudios, 11 en aducanumab y 5 en participantes tratados con placebo. Las causas de muerte informadas fueron coherentes con la enfermedad de Alzheimer o comorbilidades subyacentes tales como la enfermedad cardiovascular.

Como se muestra en la Tabla 6, los eventos adversos más comunes con una incidencia superior al 10 % en cualquier grupo de tratamiento fueron ARIA-Edema (ARIA-E), microhemorragias cerebrales (denominadas microhemorragia ARIA-H en los estudios), dolor de cabeza, nasofaringitis, caídas, siderosis superficial localizada (denominada siderosis superficial ARIA-H en los estudios) y mareos. ARIA-E fue el evento adverso más común en los participantes tratados con aducanumab. Se observó una mayor incidencia de microhemorragias cerebrales y siderosis superficial localizada en los participantes tratados con aducanumab en comparación con el placebo. En estos participantes, las microhemorragias y la siderosis superficial localizada frecuentemente coincidían con ARIA-E. En ausencia de ARIA-E, la incidencia de microhemorragias cerebrales y siderosis superficial localizada fue comparable entre los grupos de aducanumab y placebo.

Tabla 6: Resumen de eventos adversos

	Estudio 2			Estudio 1		
Evento, n(%)	Placebo	Dosis baja	Dosis alta	Placebo	Dosis baja	Dosis alta
Seguridad de población MRI	n=544	n=537	n=541	n=532	n=545	n=554
ARIA-Edema	13 (2.4)	140 (26.1)	188 (34.8)	16 (3.0)	141 (25.9)	199 (35.9)
Microhemorragia cerebral	37 (6.8)	87 (16.2)	108 (20.0)	34 (6.4)	89 (16.3)	104 (18.8)
Microhemorragia cerebral en participantes sin ARIA-E	35 (6.6)	30 (7.6)	32 (9.1)	32 (6.2)	24 (5.9)	21 (5.9)
Siderosis superficial localizada	14 (2.6)	52 (9.7)	73 (13.5)	10 (1.9)	51 (9.4)	89 (16.1)
Siderosis superficial localizada en participantes sin ARIA-E	9 (1.7)	9 (2.3)	7 (2.0)	6 (1.2)	7 (1.7)	5 (1.4)
Seguridad de población	n=547	n=544	n=547	n=540	n=549	n=558
Dolor de cabeza	84 (15.4)	110 (20.2)	107 (19.6)	81 (15.0)	99 (18.0)	115 (20.6)
Nasofaringitis	91 (16.6)	71 (13.1)	89 (16.3)	64 (11.9)	65 (11.8)	68 (12.2)
Caída	71 (13.0)	68 (12.5)	76 (13.9)	57 (10.6)	80 (14.6)	86 (15.4)
Mareo	44 (8.0)	42 (7.7)	55 (10.1)	54 (10.0)	49 (8.9)	54 (9.7)

- 5 La mayoría de los participantes con ARIA no presentaron síntomas durante ARIA (estudio 2: 80.3 % en dosis alta, 78.7 % en dosis baja, 96.4 % en placebo; estudio 1: 71.2 % en dosis alta, 83.6 % en dosis baja, 94.5 % en placebo). Los síntomas informados en el entorno de ARIA fueron transitorios e incluyeron dolor de cabeza, confusión y mareos. La mayoría de los episodios de ARIA-E se resolvieron en 12 semanas y la mayoría de los participantes con ARIA permanecieron en el tratamiento sin interrupción o reanudaron el tratamiento después de una suspensión temporal. Específicamente, un total de 65 participantes en el estudio 2 (7.0 % en dosis alta, 4.8 % en dosis baja, 0.2 % en placebo) y 73 participantes en el estudio 1 (7.2 % en dosis alta, 5.1 % en dosis baja, 0.9 % en placebo) interrumpió permanentemente el tratamiento del estudio debido a ARIA.
- 10
- 15 Es posible que se requiera la interrupción permanente del tratamiento en participantes con ARIA si el sujeto desarrolla alguno de los siguientes:
- o ARIA-E acompañada de síntomas clínicos graves excepto por “otro evento médicamente importante”*
 - o ARIA-Hsintomática (microhemorragias) con síntomas clínicos graves excepto por “otro evento médicamente importante”*
 - o ARIA-Hsintomática (siderosis superficial) con o síntomas clínicos graves
- 20

excepto por “otro evento médicamente importante”*

- o ARIA-H con ≥ 10 microhemorragias y/o > 2 áreas focales de siderosis superficial.
- o Cualquiera nueva macrohemorragia incidental (definida como >1 cm de diámetro en la secuencia T2*).
- o El sujeto se embaraza. El tratamiento de estudio debe ser suspendido inmediatamente y se debe informar sobre el embarazo.
- o El sujeto retira su consentimiento para continuar con el tratamiento del estudio.
- o El sujeto experimenta una emergencia médica que necesita la interrupción permanente del tratamiento del estudio o la anulación del desenmascaramiento de la asignación de tratamiento del sujeto.
- o El sujeto experimenta una AD que no se resuelve o requiere un tratamiento continuo que cumple con los criterios de exclusión.
- o El sujeto experimenta una reacción severa a la infusión.
- o A criterio del investigador por razones médicas.
- o A criterio del investigador o patrocinador por incumplimiento.

Un sujeto que suspende el tratamiento permanece en el estudio y asiste a una visita FU 18 semanas después de la dosis final, e inmediatamente continúa con las pruebas y evaluaciones requeridas por el protocolo en un subconjunto de las visitas clínicas hasta el final del estudio según el programa de eventos o hasta que el sujeto retire el consentimiento.

* = “Otro evento médicamente importante” incluye aquellos que ponen en peligro la vida (en opinión del investigador), requieren hospitalización como paciente hospitalizado o la prolongación de la hospitalización existente, y/o dan como resultado una discapacidad/incapacidad persistente o significativa o una anomalía congénita/defecto congénito.

En resumen, los eventos adversos más comunes fueron ARIA-E y dolor de cabeza. La mayoría de los episodios de ARIA fueron transitorios y asintomáticos.

Ejemplo 14: Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer en un paciente tratado con Aducanumab

Presentación del caso

La paciente era una mujer de 84 años a la que se le diagnosticó AD probable leve en 2013. Su genotipo APOE era E3/E3. Su historial médico anterior era pertinente para la enfermedad de las arterias coronarias (antecedentes de stent de la arteria coronaria), hipertensión, hiperlipidemia y depresión. Sus medicamentos incluían el parche Exelon y Namenda. Los datos cognitivos de selección para el ensayo demostraron una puntuación CDR-SB de 3.5 y MMSE de 23, correspondientes a un deterioro cognitivo leve (**Figura 10A**). Una exploración por PET-amiloide (florbetapir) demostró placa de A β en toda la corteza cerebral y cuerpo estriado (**Figuras 10B-C**). Fue aleatorizada al grupo de placebo del ensayo PRIME de fase 1b durante el cual recibió 14 infusiones intravenosas de placebo desde el 01-MAY-2013 hasta el 30-ABR-2014. La paciente demostró una rápida progresión de su deterioro cognitivo, con puntuaciones de 6 en el CDR-SB y 15 en el MMSE a las 54 semanas correspondientes a una demencia de leve a moderada (**Figura 10A**).

Luego, la paciente se inscribió en la extensión a largo plazo (LTE), durante la cual recibió 2 dosis mensuales de aducanumab 3 mg/kg intravenosa seguidas de 30 dosis mensuales de 6 mg/kg intravenosa entre el 02-JUN-2014 y el 10-NOV-2016. Durante este tiempo, todas las resonancias magnéticas de vigilancia dieron negativo para anomalías en la imagen relacionadas con el amiloide (ARIA). Los estudios de PET amiloide a las 110 y 166 semanas, 56 y 112 semanas después del inicio de la dosificación de aducanumab, respectivamente, demostraron reducciones sólidas de la relación de valor de captación estandarizada (SUVR) en las cortezas frontal, temporal y parietal y el cuerpo estriado (**Figuras 10B-C**). La señal SUVR disminuyó en la corteza occipital durante la dosificación de aducanumab, pero permaneció elevada en comparación con las otras regiones. A pesar de la sólida reducción de la placa de A β , el paciente continuó deteriorándose cognitivamente con demencia de moderada a grave (CDR-SB de 11; MMSE de 5/30). Ingresó a atención de enfermería especializada en noviembre de 2016, momento en el que suspendió aducanumab. El paciente falleció 4 meses después, en

marzo de 2017. Se realizó una autopsia de donación de cerebro en la Universidad de Yale después de un intervalo post-mortem de 17 horas.

Examen neuropatológico

- 5 El examen macroscópico del cerebro reveló un peso cerebral de 1,000 gramos. Las leptomeninges no presentaban hemorragia ni hemosiderina. Había atrofia cortical simétrica que afectaba a los lóbulos frontal, temporal y parietal. Las secciones coronales demostraron atrofia del hipocampo. La sustancia negra estaba normalmente pigmentada. No había infartos recientes y remotos ni hemorragias parenquimatosas. De acuerdo con
- 10 las pautas de consenso de NIA/AA, las secciones de tejido examinadas en Yale confirmaron la presencia de cambios neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer: se observaron placas de A β en la neocorteza y el hipocampo (fase 2 de Thal), se observaron NFT en secciones de la neocorteza de asociación (etapa V de Braak) y se observaron NP neocorticales escasos en secciones teñidas de Bielschowsky modificado
- 15 (puntuación CERAD 1). La puntuación compuesta NIA/AA ABC fue A1, B3, C1, coherente con "Cambios neuropatológicos de AD bajos". No hubo tauopatía glial significativa, ni neuronas balonizadas u otros signos neuropatológicos de tauopatía que no es Alzheimer. El examen neuropatológico también fue negativo para cuerpos de Lewy y proteinopatía TDP-43, esclerosis del hipocampo (LATE) y microinfartos.
- 20 Las tinciones inmunohistoquímicas de A β (anticuerpo 6E10) revelaron frecuentes placas de A β en secciones de casos de AD alta no tratados (**Figura 11A, 11C**). Por el contrario, las secciones corticales del paciente LTE (**Figura 11B, 11D**) mostraron placas de A β escasas. Las placas residuales en secciones del paciente LTE estaban compuestas predominantemente por núcleos densos que carecían de halos periféricos
- 25 de A β no compacto (**Figura 11D**). Donde persistieron los halos periféricos de A β no compacto, particularmente en secciones de la corteza paraestriada, demostraron una apariencia apolillada con microglía reactiva llamativa (**Figura 11D**, recuadro). Los mapas de calor de imagen de diapositiva completa (WSI, por sus siglas en inglés) de la placa cortical A β generados en Visiopharm demostraron la eliminación de las placas de A β en
- 30 todas las secciones de la corteza frontal, temporal y occipital en el paciente con LTE en

comparación con las altas densidades de placa en las secciones de un caso de AD alta no tratado (**Figura 11E**). Los niveles más altos de inmunorreactividad de placa A β residual estaban presentes en la corteza paraestriada del lóbulo occipital (**Figura 11E**, paneles derechos), de acuerdo con los datos de SUVR de PET-amiloide. Las secciones de los ganglios basales y el mesencéfalo estaban desprovistas de placa de A β . Se compararon las densidades de placa de A β neocortical temporal entre el paciente con LTE y una cohorte de pacientes con AD alta que no recibieron aducanumab (**Figura 11F**), lo que reveló que las placas de A β eran marcadamente más bajas en el paciente con LTE. En conjunto, estos hallazgos neuropatológicos *ex vivo* confirman la sólida eliminación de la placa de A β en el paciente con LTE demostrada con florbetapir-PET.

Se empleó un ensayo inmunohistoquímico dual 6E10/IBA1 para examinar la reactividad microglial a las placas de A β residuales. En comparación con las secciones de un caso de AD alta no tratada (**Figura 12A**), las placas residuales y apolilladas en el paciente con LTE parecían demostrar una mayor asociación de microglía con morfología ameboidea altamente reactiva (**Figura 12B**). Un algoritmo de análisis de WSI que se diseñó para segmentar la inmunorreactividad microglial de IBA1 dentro de radios de 5- μ m desde los bordes de la placa de A β demostró una mayor interacción de la placa microglial en el paciente con LTE en comparación con la cohorte de pacientes con AD alta no tratados (**Figura 12C**). Las vistas de gran aumento de las placas de A β en el paciente con LTE demostraron una placa de A β rodeada por procesos microgliales y A β dentro de los bordes de la membrana plasmática de la microglía ameboidea (**Figura 12D**).

Las tinciones inmunohistoquímicas de TAU^{Ser202,Thr205} (pTau, 40E8) fosforiladas realizadas en secciones del paciente LTE (**Figura 13**) demostraron ovillos neurofibrilares en secciones de neocorteza de asociación, indicativas de degeneración neurofibrilar en estadio V/VI de Braak (NIA/AA estadio B3). Sin embargo, en comparación con secciones de casos de AD alta no tratados, las secciones de neocorteza frontal y occipitotemporal del paciente LTE fueron notables para densidades más bajas de inmunorreactividad de pTau (**Figura 13A**, **Figura 13B**). Un algoritmo de análisis de imágenes de diapositiva completa diseñado para segmentar y cuantificar la inmunorreactividad de pTau somática y del hilo del neuropilo demostró una menor densidad de pTau neocortical en el paciente

con LTE en comparación con una variedad de casos de AD alta no tratados (**Figura 13C**). Un ensayo inmunohistoquímico dual A β , pTau (40E8) usado para segmentar placas neuríticas pTau (NP Tau), neuritas distróficas inmunorreactivas pTau alrededor de placas A β que propagan semillas proteopáticas de Tau en la AD, demostró una abundancia de NP Tau en secciones de pacientes con AD alta no tratadas (**Figura 13D, panel superior**) pero placas residuales sin NP Tau en el paciente con LTE (**Figura 13D, panel inferior**). La densidad media de NP Tau en el paciente con LTE fue menor que el rango de densidades de NP Tau en los especímenes de AD alta de control (**Figura 13E**).

En resumen, estos son los primeros datos neuropatológicos de un paciente con AD tratado con aducanumab. Los hallazgos neuropatológicos corroboran los datos de florbetapir-PET que demuestran la eliminación de las placas de A β , demuestran la interacción microglial y la fagocitosis de las placas de A β y proporcionan evidencia de la reducción de la neuropatología de pTau coherente con los datos del ensayo de biomarcadores pTau de Tau-PET y LCR en el estudio 1 y el estudio 2.

Ejemplo 15: Análisis finales para el Período controlado con placebo para el estudio 1 y el estudio 2

El criterio principal de valoración se cumplió en el estudio 2. Aducanumab en dosis altas frente a placebo demostró una diferencia media en el cambio desde el inicio en la puntuación CDR-SB en la semana 78 de -0.39 (intervalo de confianza del 95 %, -0.69 a -0.09; P = 0.012), una disminución del 22 % (Tabla 7, Figura 14A-D). El aducanumab en dosis altas también mostró (P<0.05) relaciones de disminución más lentas frente al placebo en las puntuaciones MMSE (-18 %), ADAS-Cog13 (-27 %) y ADCS-ADL-MCI (-40 %). El grupo de dosis bajas de aducanumab no produjo diferencias estadísticamente significativas frente al placebo.

El criterio principal de valoración no se cumplió en el estudio 1. Con aducanumab en dosis altas de frente a placebo, la diferencia media en el cambio desde el inicio en la puntuación de CDR-SB en la semana 78 fue de 0.03 (intervalo de confianza del 95 %, -0.26 a 0.33; P = 0.833), un incremento del 2 % (Tabla 7, Figura 14A-D). Los cambios frente a placebo en las puntuaciones MMSE (3 %), ADAS-Cog (-11 %) y ADCS-ADL-MCI

(-18 %) no fueron estadísticamente significativos. Los resultados del brazo de dosis baja fueron coherentes con los del estudio 2.

Tabla 7. Criterios de valoración primarios y secundarios en la semana 78

Criterio de valoración	Estudio 2			Estudio 1		
	Placebo disminución ± SE (n=548)	Diferencia frente a placebo (%)* 95% CI; p-valor †		Placebo disminución ± SE (n=545)	Diferencia frente a placebo (%)* 95% CI; p-valor †	
CDR-SB†	1.74±0.11	Dosis baja (n=543) -0.26 (-15%) -0.57, 0.04; 0.090	Dosis alta (n=547) -0.39 (-22%) -0.69, -0.09; 0.012	1.56±0.11	Dosis baja (n=547) -0.18 (-12%) -0.47, 0.11; 0.225	Dosis alta (n=555) 0.03 (2%) -0.26, 0.33; 0.833
MMSE‡	-3.3±0.2	-0.1 (3%) -0.7, 0.5; 0.758	0.6 (-18%) 0.0, 1.1; 0.049	-3.5±0.2	0.2 (-6%) -0.3, 0.7; 0.479	-0.1 (3%) -0.6, 0.5; 0.811
ADAS-Cog 13§	5.16±0.40	-0.70 (-14%) -1.76, 0.36; 0.196	-1.40 (-27%) -2.46, -0.34; 0.010	5.14±0.38	-0.58 (-11%) -1.58, 0.42; 0.254	-0.59 (-11%) -1.61, 0.43; 0.258
ADCS-ADL-MCI¶	-4.3±0.4	0.7 (-16%) -0.3, 1.7; 0.151	1.7 (-40%) 0.7, 2.7; <0.001	-3.8±0.3	0.7 (-18%) -0.2, 1.6; 0.123	0.7 (-18%) -0.2, 1.6; 0.151

Los análisis se realizaron en la población por intención de tratar. Se usó un modelo mixto para mediciones repetidas para evaluar las puntuaciones CDR-SB, MMSE, ADAS-Cog13 y ADCS-ADL-MCI, con efectos fijos de tratamiento, visita categórica, interacción tratamiento por visita, puntuación inicial, puntuación inicial– interacción por visita, puntaje MMSE inicial (igual que el puntaje inicial en el modelo MMSE), uso de medicamentos sintomáticos para la enfermedad de Alzheimer al inicio, región y estado de ApoE ε4 (portador y no portador).

*Diferencia frente a placebo en la semana 78. Porcentaje negativo significa menor progresión en el brazo tratado.

†Los puntajes de CDR-SB varían de 0 a 18, y los puntajes más altos indican un mayor deterioro.

‡Los puntajes del MMSE varían de 0 a 30, y los puntajes más bajos indican un mayor

deterioro.

§Las puntuaciones de ADAS-Cog13 varían de 0 a 85, y las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro.

¶Las puntuaciones de ADCS-ADL-MCI varían de 0 a 53, y las puntuaciones más bajas indican un mayor deterioro.

ADAS-Cog13, Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer, 13 ítems; ADCS-ADL-MCI, Estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer – inventario de actividades de la vida diaria, versión de deterioro cognitivo leve; ApoE, apolipoproteína E; CDR-SB, escala de valoración de demencia clínica: suma de recuadros; CI, intervalo de confianza; MMSE, mini-examen del estado mental; SE, error estándar.

En el subestudio de PET amiloide, se observó una reducción dependiente de la dosis y del tiempo en la SUVR de PET amiloide en la semana 78. La diferencia en el cambio medio ajustado desde el inicio entre dosis altas de aducanumab y placebo fue -0.28 (intervalo de confianza del 95 %, -0.31 a -0.25; $P < 0.001$) en el estudio 2 y -0.23 (intervalo de confianza del 95 %, -0.26 a -0.21; $P < 0.001$) en el Estudio 1 (Figura 15).

En el subestudio del LCR, hubo un aumento dependiente de la dosis en los niveles de del LCR de $A\beta_{1-42}$, una medida de la interacción del objetivo, en pacientes que recibieron dosis altas de aducanumab en comparación con los que recibieron placebo (Figura 16). La diferencia en el cambio medio ajustado desde el inicio frente al placebo para los niveles de LCR de $A\beta_{1-42}$ en la semana 78 fue de 318.88 (intervalo de confianza del 95 %, 247.18 a 390.58; $P < 0.001$) y 198.73 (intervalo de confianza del 95 %, 91.02 a 306.43; $P < 0.001$) para el estudio 2 y el estudio 1, respectivamente. Como se esperaba, LCR $A\beta_{1-40}$ no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento (datos no mostrados). En el estudio 2, hubo una reducción significativa y dependiente de la dosis en los niveles de p-tau, un biomarcador de enfermedad, y t-tau, un marcador no específico de neurodegeneración en el LCR (Figura 17). En el estudio 1, hubo una reducción numérica que no alcanzó significación estadística en los niveles de p-tau y t-tau en el LCR.

El subestudio PET tau incluyó pacientes agrupados en ambos estudios. Los pacientes tratados con aducanumab tuvieron reducciones estadísticamente significativas

y dependientes de la dosis en las SUVR de PET tau en el lóbulo temporal medio, temporal y frontal en comparación con los pacientes tratados con placebo (Figura 18). Los resultados de los lóbulos parietal, cíngulo y occipital no fueron estadísticamente significativos (datos no mostrados).

5 Para evaluar por qué los resultados del estudio 2 y el estudio 1 diferían, se desarrollaron planes de análisis que incluyeron múltiples líneas de investigación. Los dos factores principales que contribuyeron a la discordancia en los resultados de los brazos de dosis alta del estudio 1 frente al estudio 2 fueron la influencia de los progresores rápidos (definidos como aquellos pacientes con un cambio desde el inicio en la
10 puntuación CDR-SB de >8 en la Semana 78) y dosificación más baja.

 Se analizó un subgrupo de pacientes, denominado subgrupo post-PV4, que dieron su consentimiento para PV4 (o una versión posterior del protocolo) en la semana 16 o antes. Los pacientes de este subgrupo que se aleatorizaron para recibir dosis altas de aducanumab tuvieron la oportunidad de recibir el ciclo completo de catorce dosis de 10
15 mg/kg de aducanumab. El manejo del protocolo de ARIA en este subgrupo también especificó menos interrupciones de la dosificación y la capacidad de reanudar la titulación después de una interrupción de la dosificación. Por lo tanto, la dosis acumulada media en el brazo de dosis alta del subgrupo pre-PV4 del estudio 1 fue menor en comparación con la del subgrupo post-PV4 (Tabla 8). Además, 15 de los 18 progresores rápidos en el
20 estudio 1 estaban en el subgrupo pre-PV4.

 Por lo tanto, los análisis del subgrupo post-PV4 del estudio 1 ilustran los resultados sin la influencia de dosis más bajas y pacientes que progresan rápidamente. La diferencia con respecto al placebo en el cambio medio ajustado desde el inicio en la puntuación de CDR-SB en la semana 78 fue de -0.49 (intervalo de confianza del 95 %, -1.02 a 0.04)
25 para los pacientes del grupo post-PV4 del estudio 1 que recibieron dosis altas de aducanumab, lo que representa una disminución del 27 % (Tabla 8).

Tabla 8. Resultados para el subgrupo post-PV4 del estudio 1 en la semana

78

Criterio de valoración	Placebo disminución $\pm$ SE (n=251)	Diferencia frente a placebo (%)*	
		95% CI	
		Dosis baja (n=270)	Dosis alta (n=288)
CDR-SB†	1.84 $\pm$ 0.20	-0.42 (-23%) -0.94, 0.10	-0.49 (-27%) -1.02, 0.04
MMSE‡	-3.8 $\pm$ 0.4	0.9 (-24%) 0.0, 1.9	0.5 (-13%) -0.4, 1.5
ADAS-Cog 13§	4.85 $\pm$ 0.69	-0.14 (-3%) -1.93, 1.66	-0.98 (-20%) -2.83, 0.87
ADCS-ADL-MCI¶	-5.0 $\pm$ 0.7	1.5 (-30%) -0.2, 3.2	3.0 (-60%) 1.2, 4.7

- 5 – La dosis acumulada media en el brazo de dosis alta del subgrupo pre-PV4 del estudio 1 fue de 104 mg/kg, y la cantidad media de dosis de 10 mg/kg fue de 6.5, en comparación con 130 mg/kg y 10.8, respectivamente, en el subgrupo post-PV4. La dosis acumulada se definió como la suma de todas las dosis recibidas por cada paciente durante el período controlado con placebo.
- 10 – *Diferencia frente a placebo en la semana 78. Porcentaje negativo significa menor progresión en el brazo tratado.
- †Los puntajes de CDR-SB varían de 0 a 18, y los puntajes más altos indican un mayor deterioro.
- ‡Los puntajes del MMSE varían de 0 a 30, y los puntajes más bajos indican un
- 15 – §Las puntuaciones de ADAS-Cog13 varían de 0 a 85, y las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro.

- ¶Las puntuaciones de ADCS-ADL-MCI varían de 0 a 53, y las puntuaciones más bajas indican un mayor deterioro.

ADAS-Cog13, Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer, 13 ítems; ADCS-ADL-MCI, Estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer – inventario de actividades de la vida diaria, versión de deterioro cognitivo leve; ApoE, apolipoproteína E; CDR-SB, escala de valoración de demencia clínica: suma de recuadros; CI, intervalo de confianza; MMSE, mini-examen del estado mental; PV4, protocolo versión 4; SE, error estándar.

Conclusión

Los análisis del conjunto de datos final en el estudio 2 demostraron una ventaja estadísticamente significativa de las dosis altas de aducanumab sobre el placebo en el criterio principal de valoración previamente especificado, CDR-SB, en la semana 78. Se detectó una ralentización estadísticamente significativa del deterioro clínico en tres criterios de valoración secundarios, lo que demuestra la superioridad clínica constante de aducanumab sobre el placebo usando medidas de resultado que evalúan los cambios tanto cognitivos como funcionales en pacientes con AD temprana.

En el estudio 1, no se cumplió el criterio principal de valoración. Los análisis a posteriori en un subgrupo de pacientes (el subgrupo post-PV4) con 10 mg/kg de aducanumab como dosis objetivo sugirieron que los resultados del estudio 1 se debieron a una dosificación insuficiente y a un grupo de pacientes con progresión rápida de la enfermedad.

Los resultados de los subestudios de biomarcadores farmacodinámicos proximales (A β LCR y PET) y biomarcadores posteriores específicos de la enfermedad de Alzheimer (PET tau y LCR p-tau) y neurodegeneración (LCR t-tau) respaldan aún más los hallazgos clínicos. Esta fue la primera demostración en ensayos de Fase 3 donde la modificación de biomarcadores de la patología de la enfermedad subyacente se asoció con una ralentización estadísticamente significativa del deterioro clínico. Es importante tener en cuenta la pequeña cantidad de pacientes en los subestudios de LCR y PET tau. Sin embargo, de acuerdo con la dosis acumulada más baja en el estudio 1, los efectos sobre los biomarcadores en el brazo de dosis alta del estudio 1 fueron menores en

comparación con el estudio 2.

El evento adverso más común asociado con aducanumab fue ARIA-E, una anomalía de imagen detectada mediante resonancia magnética cerebral en ambos ensayos. Como se observó en otros estudios de anticuerpos monoclonales anti-amiloide, la ARIA fue mayoritariamente asintomática y la mayoría de los pacientes con ARIA pudieron continuar con el tratamiento. En general, el perfil de seguridad y tolerabilidad de aducanumab en el estudio 2 y el estudio 1 fue constante con estudios previos.

En resumen, el estudio 2 demuestra la superioridad clínica de aducanumab sobre el placebo, lo que refleja una ventaja sobre el estándar de atención actual para pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana. Los resultados de un subgrupo de pacientes en el estudio 1 que estuvieron expuestos a dosis altas de aducanumab respaldan estos hallazgos.

Otras modalidades

Si bien la invención se describió junto con la descripción detallada de esta, se pretende que la descripción anterior ilustre y no limite el alcance de la invención, que se encuentra definido por el alcance de las reivindicaciones anexas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones se encuentran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

Reivindicaciones

1. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano que lo necesite, el método que comprende administrar al sujeto humano dosis múltiples de un anticuerpo anti-beta amiloide, en donde las dosis múltiples se administran de la siguiente manera:

(a) administrar el anticuerpo anti-beta amiloide al sujeto en una cantidad de 1 mg/kg de peso corporal del sujeto;

(b) 4 semanas después de la etapa (a), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 1 mg/kg de peso corporal del sujeto;

(c) 4 semanas después de la etapa (b), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 3 mg/kg de peso corporal del sujeto;

(d) 4 semanas después de la etapa (c), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 3 mg/kg de peso corporal del sujeto;

(e) 4 semanas después de la etapa (d), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 6 mg/kg de peso corporal del sujeto;

(f) 4 semanas después de la etapa (e), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 6 mg/kg de peso corporal del sujeto; y

(g) en intervalos consecutivos de 4 semanas después de la etapa (f), administrar al menos 15 dosis del anticuerpo en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto,

en donde el anticuerpo anti-beta amiloide comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL),

en donde la VH comprende una región determinante de la complementariedad (VHCDR1) con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, una VHCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4 y una VHCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y

en donde la VL comprende una VLCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, una VLCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y una VLCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8.

2. El método de la reivindicación 1, en donde la etapa (g) comprende administrar al menos 18 dosis del anticuerpo, en intervalos consecutivos de 4 semanas, cada una en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto.

5 3. El método de la reivindicación 1, en donde la etapa (g) comprende administrar al menos 20 dosis del anticuerpo, en intervalos consecutivos de 4 semanas, cada una en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto.

10 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde todas las dosis especificadas en las etapas (a)-(g) se administran sin interrupción incluso si el sujeto humano desarrolla una anomalía en la imagen relacionada con el Amiloide (ARIA) durante el curso del tratamiento.

15 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el sujeto humano desarrolla una ARIA durante el curso de tratamiento y todas las dosis especificadas en las etapas (a)-(g) se administran sin interrupción.

20 6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, enfermedad de Alzheimer temprana, enfermedad de Alzheimer prodrómica, demencia por enfermedad de Alzheimer leve o deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer.

25 7. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer leve, la enfermedad de Alzheimer temprana, la enfermedad de Alzheimer prodrómica, la demencia leve de la enfermedad de Alzheimer o el deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano que lo necesite, el método que comprende administrar al sujeto humano múltiples dosis de un anticuerpo anti-beta amiloide, en donde el método comprende administrar en intervalos consecutivos de 4 semanas al menos 6 dosis del anticuerpo, en donde cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del
30 sujeto,

en donde el anticuerpo anti-beta amiloide comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL),

en donde la VH comprende una región determinante de la complementariedad (VHCDR1) con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, una VHCDR2 con la
5 secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4 y una VHCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y

en donde la VL comprende una VLCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, una VLCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y una VLCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8.

10

8. El método de la reivindicación 7, en donde el método comprende administrar en intervalos consecutivos de 4 semanas al menos 8 dosis del anticuerpo, en donde cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg del peso corporal del sujeto.

15

9. El método de la reivindicación 7, en donde el método comprende administrar en intervalos consecutivos de 4 semanas al menos 10 dosis del anticuerpo, en donde cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg del peso corporal del sujeto.

20

10. El método de la reivindicación 7, en donde el método comprende administrar en intervalos consecutivos de 4 semanas al menos 15 dosis del anticuerpo, en donde cada dosis es en una cantidad de 10 mg/kg del peso corporal del sujeto.

25

11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde todas las dosis especificadas se administran sin interrupción incluso si el sujeto humano desarrolla una ARIA durante el curso del tratamiento.

12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde el sujeto humano desarrolla una ARIA durante el curso de tratamiento y todas las dosis especificadas se administran sin interrupción.

30

13. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano que lo necesite, el método que comprende administrar al sujeto humano dosis múltiples de un anticuerpo anti-beta amiloide, en donde las dosis múltiples se administran de la siguiente manera:

- 5 (a) administrar el anticuerpo anti-beta amiloide al sujeto en una cantidad de 1 mg/kg de peso corporal del sujeto;
- (b) 4 semanas después de la etapa (a), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 1 mg/kg de peso corporal del sujeto;
- (c) 4 semanas después de la etapa (b), administrar el anticuerpo al sujeto en
10 una cantidad de 3 mg/kg de peso corporal del sujeto;
- (d) 4 semanas después de la etapa (c), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 3 mg/kg de peso corporal del sujeto;
- (e) 4 semanas después de la etapa (d), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 6 mg/kg de peso corporal del sujeto;
- 15 (f) 4 semanas después de la etapa (e), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 6 mg/kg de peso corporal del sujeto; y
- (g) en intervalos consecutivos de 4 semanas después de la etapa (f), administrar el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto,
- 20 en donde el anticuerpo anti-beta amiloide comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL),
 en donde la VH comprende una región determinante de la complementariedad (VHCDR1) con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, una VHCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4 y una VHCDR3 con la secuencia de
25 aminoácidos de SEQ ID NO:5,
 en donde la VL comprende una VLCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, una VLCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y una VLCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8, y
 en donde todas las dosis especificadas se administran sin interrupción incluso si
30 el sujeto humano desarrolla una ARIA durante el curso del tratamiento.

14. El método de la reivindicación 13, en donde el sujeto humano desarrolla una ARIA durante el curso de tratamiento y todas las dosis especificadas se administran sin interrupción.

5 15. El método de la reivindicación 13 o 14, en donde la etapa (g) comprende administrar al menos 6 dosis del anticuerpo, en intervalos consecutivos de 4 semanas, cada una en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto.

10 16. El método de la reivindicación 13 o 14, en donde la etapa (g) comprende administrar al menos 8 dosis del anticuerpo, en intervalos consecutivos de 4 semanas, cada una en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto.

15 17. El método de la reivindicación 13 o 14, en donde la etapa (g) comprende administrar al menos 10 dosis del anticuerpo, en intervalos consecutivos de 4 semanas, cada una en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto.

20 18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en donde la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, enfermedad de Alzheimer temprana, enfermedad de Alzheimer prodrómica, demencia por enfermedad de Alzheimer leve o deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer.

25 19. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada administración se realiza por vía intravenosa.

20. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano que lo necesite, el método que comprende administrar al sujeto humano múltiples dosis de un anticuerpo anti-beta amiloide, en donde las dosis múltiples se administran de la siguiente manera:

30 (a) administrar por vía intravenosa el anticuerpo anti-beta amiloide al sujeto en

una cantidad de 1 mg/kg de peso corporal del sujeto;

(b) 4 semanas después de la etapa (a), administrar por vía intravenosa el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 1 mg/kg de peso corporal del sujeto;

5 (c) 4 semanas después de la etapa (b), administrar por vía intravenosa el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 3 mg/kg de peso corporal del sujeto;

(d) 4 semanas después de la etapa (c), administrar por vía intravenosa el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 3 mg/kg de peso corporal del sujeto;

(e) 4 semanas después de la etapa (d), administrar por vía intravenosa el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 6 mg/kg de peso corporal del sujeto;

10 (f) 4 semanas después de la etapa (e), administrar por vía intravenosa el anticuerpo al sujeto en una cantidad de 6 mg/kg de peso corporal del sujeto; y

(g) en intervalos consecutivos de 4 semanas después de la etapa (f), administrar por vía intravenosa al menos 6 dosis del anticuerpo en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto,

15 en donde el anticuerpo anti-beta amiloide comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL),

en donde la VH comprende una región determinante de la complementariedad (VHCDR1) con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, una VHCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4 y una VHCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y

20 en donde la VL comprende una VLCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, una VLCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y una VLCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8.

25 21. El método de la reivindicación 20, en donde la etapa (g) comprende administrar por vía intravenosa al menos 8 dosis del anticuerpo, en intervalos consecutivos de 4 semanas, cada una en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto.

30 22. El método de la reivindicación 20, en donde la etapa (g) comprende

administrar por vía intravenosa al menos 10 dosis del anticuerpo, en intervalos consecutivos de 4 semanas, cada una en una cantidad de 10 mg/kg de peso corporal del sujeto.

5 23. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en donde todas las dosis especificadas en las etapas (a)-(g) se administran sin interrupción incluso si el sujeto humano desarrolla una ARIA durante el curso del tratamiento.

10 24. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en donde el sujeto humano desarrolla una ARIA durante el curso de tratamiento y todas las dosis especificadas en las etapas (a)-(g) se administran sin interrupción.

15 25. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, en donde la enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, enfermedad de Alzheimer temprana, enfermedad de Alzheimer prodrómica, demencia por enfermedad de Alzheimer leve o deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer.

20 26. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se confirma que el sujeto humano tiene una patología beta amiloide cerebral antes del inicio del tratamiento.

25 27. El método de la reivindicación 26, en donde la patología beta amiloide cerebral se determina mediante formación de imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET).

28. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde:
la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1; y
la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2.

30 29. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde el

anticuerpo comprende una región constante de IgG1 humana.

30. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde el anticuerpo anti-beta amiloide comprende una cadena pesada y una de cadena ligera, en donde:

la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10; y
la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:11.

31. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano que lo necesite, el método que comprende administrar al sujeto humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-beta amiloide que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH comprende una región determinante de la complementariedad VH 1 (VHCDR1) con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, una VHCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4 y una VHCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y en donde la VL comprende una VLCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, una VLCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y una VLCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8, en donde el sujeto humano tiene ovillos de p-tau, hebras de p-tau y/o placas neuríticas de p-tau, opcionalmente en donde el sujeto humano tiene ovillos de p-tau neocorticales, hebras de p-tau neocorticales, y/o placas neuríticas de p-tau neocorticales.

32. El método de la reivindicación 31, en donde la administración del anticuerpo anti-beta amiloide reduce los ovillos de p-tau, hebras de p-tau y/o las placas neuríticas de p-tau en el cerebro del sujeto humano o la cantidad de tau fosforilada (p-tau) y/o tau total (t-tau) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) del sujeto humano.

33. El método de la reivindicación 31 o 32, en donde, antes de la administración del anticuerpo anti-beta amiloide, se detectan ovillos de p-tau, hebras de p-tau y/o placas neuríticas de p-tau mediante tomografía por emisión de positrones (PET) del cerebro del

sujeto humano o por análisis de la cantidad de p-tau y/o t-tau en el LCR del sujeto humano.

34. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 33, en donde el método comprende además monitorear durante el tratamiento los ovillos de p-tau, hebras de p-tau y/o placas neuríticas de p-tau mediante exploración por PET del cerebro del sujeto humano o por análisis de la cantidad de p-tau y/o t-tau en el LCR del sujeto humano.

35. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 33, en donde la cantidad de anticuerpo anti-beta amiloide administrada y/o la frecuencia de administración del anticuerpo anti-beta amiloide se ajusta durante el tratamiento al monitorear los ovillos de p-tau, las hebras de p-tau y/o las placas neuríticas de p-tau en el cerebro del sujeto humano mediante exploración por PET, o mediante análisis de la cantidad de p-tau y/o t-tau en el LCR del sujeto humano.

36. El método de la reivindicación 35, en donde el tratamiento da como resultado (i) una reducción en la SUVR, la densidad y/o la distribución de ovillos de p-tau, hebras de p-tau y/o placas neuríticas de p-tau en relación con una exploración por PET anterior, o (ii) una reducción en la cantidad de p-tau y/o t-tau en un análisis de LCR en relación con un análisis de LCR anterior.

37. Un método para reducir tau en un sujeto humano que tiene la enfermedad de Alzheimer, el método que comprende administrar al sujeto humano una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-beta amiloide que comprende una VH y una VL, en donde la VH comprende una VHCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, una VHCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4 y una VHCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y en donde la VL comprende una VLCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6, una VLCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y una VLCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ

ID NO:8.

38. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer mediante la reducción de la cantidad de tau en un sujeto humano que lo necesite, el método que comprende
5 administrar al sujeto humano una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-beta amiloide que comprende una VH y una VL, en donde la VH comprende una VHCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:3, una VHCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:4 y una VHCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:5, y en donde la VL comprende una VLCDR1 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6,
10 una VLCDR2 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:7 y una VLCDR3 con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:8.

39. El método de la reivindicación 37 o 38, en donde al sujeto humano se le diagnostica, o se le ha diagnosticado previamente, que tiene ovillos de p-tau, hebras de
15 p-tau y/o placas neuríticas de p-tau en el cerebro y/o una mayor cantidad de p-tau y/o o t-tau en el LCR del sujeto humano en relación con un sujeto humano sin enfermedad de Alzheimer.

40. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39, en donde se
20 reduce la cantidad de tau en el cerebro y/o el LCR del sujeto humano.

41. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 40, en donde se reduce la cantidad de p-tau y/o t-tau en el sujeto humano.

25 42. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 37 a 41, en donde el sujeto humano tiene niveles elevados de tau, antes de la administración del anticuerpo anti-beta amiloide, medido en el LCR o en el cerebro mediante exploración por PET.

43. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 42, en donde la
30 enfermedad de Alzheimer es enfermedad de Alzheimer leve, enfermedad de Alzheimer

temprana, enfermedad de Alzheimer prodrómica, demencia leve por enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer en etapa intermedia o enfermedad de Alzheimer en etapa tardía, opcionalmente en donde la etapa intermedia de la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una puntuación del Mini Examen del Estado Mental (MMSE) de aproximadamente 10-20 o una puntuación equivalente en otras escalas y la etapa tardía de la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una puntuación MMSE de aproximadamente 9 o menos o una puntuación equivalente en otras escalas.

10 44. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 42, en donde la enfermedad de Alzheimer es un deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer.

15 45. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 42, en donde la enfermedad de Alzheimer es una demencia leve de la enfermedad de Alzheimer.

20 46. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 45, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:2.

25 47. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 45, en donde el anticuerpo anti-beta amiloide comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:10 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:11.

 48. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 47, en donde el anticuerpo anti-beta amiloide se administra por vía intravenosa.

30 49. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 48, que comprende administrar el anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 3 mg de

anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano.

50. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 48, que comprende administrar el anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 6 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano.

51. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 48, que comprende administrar el anticuerpo anti-beta amiloide en una cantidad de 10 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano.

52. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 48, que comprende administrar el anticuerpo anti-beta amiloide en dosis múltiples de la siguiente manera:

(a) administrar el anticuerpo anti-beta amiloide al sujeto humano en una cantidad de 1 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano;

(b) 4 semanas después de la etapa (a), administrar el anticuerpo al sujeto humano en una cantidad de 1 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano;

(c) 4 semanas después de la etapa (b), administrar el anticuerpo al sujeto humano en una cantidad de 3 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano;

(d) 4 semanas después de la etapa (c), administrar el anticuerpo al sujeto humano en una cantidad de 3 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano;

(e) 4 semanas después de la etapa (d), administrar el anticuerpo al sujeto humano en una cantidad de 6 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano;

(f) 4 semanas después de la etapa (e), administrar el anticuerpo al sujeto humano en una cantidad de 6 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano;

y

(g) en intervalos consecutivos de 4 semanas después de la etapa (f), administrar el anticuerpo al sujeto humano en una cantidad de 10 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano.

53. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 48, que comprende administrar el anticuerpo a una dosis acumulativa de al menos 150 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano.

5 54. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 48, que comprende administrar el anticuerpo a una dosis acumulativa de al menos 200 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano.

10 55. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 48, que comprende administrar el anticuerpo en una cantidad de 10 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano cada 4 semanas durante al menos 52 semanas.

15 56. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 48, que comprende administrar el anticuerpo en una cantidad de 6 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano cada 4 semanas durante al menos 112 semanas.

57. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 48, que comprende administrar el anticuerpo al sujeto humano en dosis múltiples y en donde las dosis múltiples comprenden:

20 (a) al menos dos dosis de 3 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano cada 4 semanas; y

(b) al menos 30 dosis de 6 mg de anticuerpo/kg de peso corporal del sujeto humano cada 4 semanas.

25 58. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 57, en donde el sujeto humano es un portador de ApoE3.

59. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 58, en donde el sujeto humano no desarrolla una anomalía en la imagen relacionada con amiloide (ARIA) durante el curso del tratamiento que requiere la suspensión del tratamiento.

30

Resumen

Se proporcionan métodos para tratar la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano que lo necesite que comprenden la administración de dosis múltiples de un anticuerpo anti-beta amiloide (por ejemplo, aducanumab) al sujeto.