

Aprobado por la FDA el nuevo tratamiento de anticuerpos dirigidos contra las placas de β -amiloide en las fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer

Mateo Ruiz-Conca.

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

El fármaco, comercializado en EEUU como Kisunla[®], fue aprobado el pasado 2 de julio para su uso en pacientes adultos que presenten un deterioro cognitivo todavía leve o que se hallen en un estadio temprano de la enfermedad, mediante inyección intravenosa.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno cerebral, en el cual ocurre un progresivo deterioro cognitivo que produce pérdidas de memoria y afecta a diversas habilidades cognitivas, como el pensamiento, la orientación espacial o el habla, teniendo un gran impacto en la vida cotidiana de los pacientes ⁽¹⁾. La causa exacta de la enfermedad es desconocida, si bien la avanzada edad junto con factores genéticos (como el número de copias del alelo $\epsilon 4$ del gen APOE), de salud y de estilo de vida parecen tener gran influencia en su aparición ^(2,3). La pérdida de neuronas y las conexiones sinápticas, son uno de los signos principales su patogénesis, junto con la atrofia cerebral, la formación de placas β -amiloideas, y de ovillos neurofibrilares con proteínas tau hiperfosforiladas, la desregulación de la homeostasis del calcio y la neuroinflamación, entre otros ⁽⁴⁾. Se trata del trastorno neurodegenerativo más frecuente del mundo. Se calcula que el Alzheimer representa entre un 60% y un 70% de los casos de demencia, estimándose que el número de casos a nivel mundial alcanzará los 75 millones de personas en 2030 ⁽⁵⁾. Las personas mayores de 60 años, las personas negras e hispanas, y especialmente las mujeres, tienen mayor probabilidad de padecer la enfermedad ⁽⁶⁾. Durante décadas, el único tratamiento ha consistido en tratamientos farmacológicos para controlar los síntomas de la enfermedad tales como el brexpiprazol para tratar la agitación ⁽⁷⁾, la memantina, que bloquea la entrada de glutamato por los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) ⁽⁸⁾, o la galantamina, la

rivastigmina y el donepezilo para tratar de elevar los niveles de acetilcolina ^(9,10,11).

En los últimos años, parece haberse producido un cambio de paradigma en el tratamiento del Alzheimer, con la aparición de fármacos biológicos que actúan reduciendo o eliminando la acumulación de β -amiloide. En este contexto, este julio, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha aprobado el uso (en EEUU) de donanemab-azbt ⁽¹²⁾. Se trata de un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina gamma 1 (IgG1) dirigido contra un epítipo del extremo N-terminal truncado de β -amiloide insoluble presentes en placas de piroglutamato β -amiloide (A β), muy ligadas a la fisiopatología de la enfermedad ⁽¹³⁾. La unión de donanemab en la posición 3 de estas placas promueve su fagocitosis por la microglía ^(14,15).

La eficacia de Kisunla[®] fue evaluada mediante un ensayo clínico fase 3 doble ciego, llamado TRAILBLAZER-ALZ2 (NCT04437511), un ensayo multicéntrico, paralelo, de 76 semanas de duración, que incluyó a 1736 participantes con síntomas tempranos de Alzheimer y patología tau y amiloide ⁽¹⁶⁾. La edad de los participantes fue de entre 59 y 86 años, siendo la edad media de 73 años. Un 57% de los participantes incluidos fueron mujeres. Los participantes fueron aleatorizados 1:1, recibiendo una inyección intravenosa de 700 mg de Kisunla[®] cada 4 semanas durante las 3 primeras dosis, y después 1400 mg cada 4 semanas (N=860), o placebo (N=876). Los

pacientes tratados mostraron una reducción significativa del avance clínico en diferentes parámetros que miden el deterioro cognitivo de los pacientes, como la escala integrada de calificación de la enfermedad de Alzheimer (iADRS, del inglés *Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale*), que mide las habilidades cognitivas y funcionales (17). Una de las limitaciones claras del estudio fue la gran cantidad de personas blancas (91%), respecto a la proporción de asiáticas, hispanas/latinas o negras/afroamericanas, mientras que otra fue el desarrollo del estudio durante la pandemia por COVID-19, ya que el COVID-19 fue el evento adverso más común en ambos grupos. En relación a los efectos secundarios, el 24% de los pacientes que recibieron el fármaco (N=205), presentaron anomalías de imagen relacionadas con amiloide (ARIA, del inglés *amyloid-related imaging abnormalities*), siendo 52 sintomáticos (6% de los tratados) y el 2% en el grupo placebo (N=18), de los cuales ninguno presentó sintomatología. El prospecto del fármaco incluye una advertencia haciendo referencia a la posibilidad de ARIA, que cursa como una hinchazón temporal y pequeños sangrados en áreas del cerebro que, generalmente, se resuelve con el tiempo, pero que en ocasiones puede poner en riesgo la vida. Durante el estudio, tres pacientes tratados con donanemab que presentaban ARIA murieron, siendo dos de ellos APOE ε4 heterocigotos, y uno no era portador de este alelo, cuya presencia es relevante en la patología de Alzheimer dada su relación con la acumulación de placas β-amiloide y su papel en la hiperfosforilación de proteínas tau (18), siendo también relevante en los tratamientos con anticuerpos, por presentar estos pacientes un mayor riesgo de sufrir ARIA (19).

Ahora que donanemab ha sido aprobado por la FDA, cabe hacer un balance de la reciente trayectoria de los fármacos biológicos para el tratamiento del Alzheimer, que se ha visto rápidamente impulsada durante los últimos años. Inicialmente, aducanumab (Aduhelm®) fue el primer fármaco biológico contra las placas β-amiloides siendo considerado un hito. Si bien fue aprobado por la vía acelerada por parte de la FDA en 2021 (20), varios expertos de la propia FDA expresaron su desacuerdo, y su uso en la Unión Europea (UE) fue rechazado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), que concluyó que no existía una relación entre el fármaco y la mejoría de los pacientes. Inicialmente la compañía presentó una solicitud de re-evaluación que finalmente retiró antes de tener respuesta (21). El estudio clínico ENVISION, necesario tras su aprobación acelerada, fue discontinuado en enero de este año por Biogen Inc., el laboratorio americano productor de aducanumab, que también suspendió su producción alegando su intención

de invertir mayores recursos en otro fármaco con el mismo fin, el lecanemab (Leqemb®) (22). Este fármaco fue aprobado por la FDA, inicialmente por la vía acelerada en enero de 2023 (23), y posteriormente en julio de ese mismo año fue convertido a la aprobación tradicional por unanimidad tras un estudio de confirmación para verificar el beneficio clínico (24). Los resultados obtenidos con lecanemab fueron publicados en la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine*, destacando la reducción de marcadores de amiloide y la ralentización en un 27% del deterioro cognitivo causado por Alzheimer en sus fases iniciales (25), si bien no disminuyó el deterioro cognitivo en mujeres, ni en individuos homocigotos de APOE ε4 (26).

Sin embargo, la EMA acaba de rechazar este mismo mes de julio de 2024 la aprobación de lecanemab como tratamiento en la UE por considerar que los beneficios que consigue el fármaco retrasando el deterioro cognitivo no compensan los riesgos que presenta, dada la aparición de efectos secundarios graves asociados, en concreto, de ARIA (27). A este respecto, la compañía comercializadora, Biogen Inc. esta vez en colaboración con la farmacéutica japonesa Eisai Co., Ltd., ha solicitado una re-evaluación del medicamento a la EMA, que se encuentra a fecha de redacción de este artículo pendiente de resolución (28).

Así pues, la aprobación por parte de la FDA de donanemab-azbt adquiere una mayor relevancia ahora que la EMA ha rechazado el uso de lecanemab. Desde agosto de 2023, la EMA evalúa la documentación relativa a donanemab, habiendo solicitado la compañía farmacéutica a finales de julio una extensión del tiempo para responder a cuestiones previamente solicitadas por la Agencia Europea en abril de este año (29). Por tanto, de momento habrá que esperar para conocer si el tratamiento del Alzheimer con este fármaco sigue en la UE los pasos de sus predecesores, o si es considerado seguro y aprobado, lo que sin duda sería una gran noticia para los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrade-Guerrero J, Santiago-Balmaseda A, Jeronimo-Aguilar P, *et al.* Alzheimer's Disease: An Updated Overview of Its Genetics. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3754. doi:10.3390/ijms24043754.
2. Edwards Iii GA, Gamez N, Escobedo G Jr, Calderon O, Moreno-Gonzalez I. Modifiable Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:146. doi:10.3389/fnagi.2019.00146
3. Matthews KA, Xu W, Gaglioti AH, *et al.* Racial and ethnic estimates of Alzheimer's disease and related dementias in the United States (2015-2060) in adults aged ≥ 65 years. *Alzheimers Dement.* 2019;15(1):17-24. doi:10.1016/j.jalz.2018.06.3063.
4. Di Benedetto G, Burgaletto C, Bellanca CM, Munafo A, Bernardini R, Cantarella G. Role of Microglia and Astrocytes in Alzheimer's Disease: From Neuroinflammation to Ca²⁺ Homeostasis Dysregulation. *Cells.* 2022;11(17):2728. doi:10.3390/cells11172728.
5. Organización Mundial de la Salud. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Abril, 2017.
6. Nianogo RA, Rosenwohl-Mack A, Yaffe K, Carrasco A, Hoffmann CM, Barnes DE. Risk Factors Associated With Alzheimer Disease and Related Dementias by Sex and Race and Ethnicity in the US. *JAMA Neurol.* 2022;79(6):584-591. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0976.
7. Lee D, Slomkowski M, Hefting N, *et al.* Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2023;80(12):1307-1316. doi:10.1001/jamaneurol.2023.3810.
8. Kuns B, Rosani A, Patel P, *et al.* Memantine. [Updated 2024 Jan 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
9. Kalola UK, Patel P, Nguyen H. Galantamine. [Updated 2024 Jun 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
10. Patel PH, Gupta V. Rivastigmine. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
11. Kumar A, Gupta V, Sharma S. Donepezil. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
12. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). FDA News Release, FDA approves treatment for adults with Alzheimer's disease. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease>. Julio, 2024.
13. Takahashi RH, Nagao T, Gouras GK. Plaque formation and the intraneuronal accumulation of β -amyloid in Alzheimer's disease. *Pathol Int.* 2017;67(4):185-193. doi:10.1111/pin.12520
14. Demattos RB, Lu J, Tang Y, *et al.* A plaque-specific antibody clears existing β -amyloid plaques in Alzheimer's disease mice. *Neuron.* 2012;76(5):908-920. doi:10.1016/j.neuron.2012.10.029.
15. Lowe SL, Willis BA, Hawdon A, *et al.* Donanemab (LY3002813) dose-escalation study in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2021;7(1):e12112. doi:10.1002/trc2.12112.
16. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, *et al.* Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(6):512-527.
17. Wessels AM, Dennehy EB, Dowsett SA, Dickson SP, Hendrix SB. Meaningful Clinical Changes in Alzheimer Disease Measured With the iADRS and Illustrated Using the Donanemab TRAILBLAZER-ALZ Study Findings. *Neurol Clin Pract.* 2023;13(2):e200127. doi:10.1212/CPJ.0000000000200127.
18. Jackson RJ, Hyman BT, Serrano-Pozo A. Multifaceted roles of APOE in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2024;20(8):457-474. doi:10.1038/s41582-024-00988-2.
19. Foley KE, Wilcock DM. Three major effects of APOE ϵ 4 on A β immunotherapy induced ARIA. *Front Aging Neurosci.* 2024;16:1412006. doi:10.3389/fnagi.2024.1412006
20. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). FDA News Release, FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Drug. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug>. Junio, 2021.
21. Agencia Europea del Medicamento. Aduhelm, aduanumab, EMA Medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aduhelm>. Abril, 2022.
22. Biogen. Biogen to Realign Resources for Alzheimer's Disease Franchise. Biogen, News. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-realign-resources-alzheimers-disease-franchise>. Enero, 2024.
23. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). FDA News Release, FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Disease Treatment. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-disease-treatment>. Enero, 2023.
24. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). La FDA convierte el proceso de aprobación de un nuevo tratamiento para la enfermedad de Alzheimer en una aprobación tradicional. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-convierte-el-proceso-de-aprobacion-de-un-nuevo-tratamiento-para-la-enfermedad-de-alzheimer-en>. Julio, 2023.
25. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, *et al.* Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948.
26. Kurkinen M. Lecanemab (Leqembi) is not the right drug for patients with Alzheimer's disease. *Adv Clin Exp Med.* 2023;32(9):943-947. doi:10.17219/acem/171379.
27. Agencia Europea del Medicamento. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 22-25 July 2024, EMA News. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-22-25-july-2024>. Julio, 2024.
28. Agencia Europea del Medicamento. Lequembi, lecanemab, EMA Medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>. Agosto, 2024.
29. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for written procedure on 19-22 August 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-written-procedure-19-22-august-2024_en.pdf. Agosto, 2024.