



Antonio García García

Catedrático emérito del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de la Fundación Teófilo Hernando.

Aducamumab y alzheimer: ¿nueva incertidumbre?

En la búsqueda de un fármaco neuroprotector capaz de mitigar la pérdida de neuronas, agudamente en el ictus o crónicamente en las enfermedades neurodegenerativas, se sigue la siguiente pauta: 1º, explorar su capacidad para proteger las neuronas en cultivos primarios, frente a distintos insultos (hipoxia, radicales libres, sobrecarga de calcio); 2º, si el resultado es positivo, se estudia si el fármaco en cuestión también ejerce esas acciones neuroprotectoras en modelos de animales de isquemia cerebral (por ejemplo la ligadura de la arteria cerebral media o los ratones transgénicos portadores de una mutación en un gen relacionada con una determinada enfermedad neurodegenerativa), 3º, si esta prueba de concepto *in vivo* es positiva, se realizan los preceptivos estudios preclínicos de seguridad y farmacocinética; y 4º, demostrados estos criterios, la agencia reguladora dará luz verde a los ensayos clínicos fases I, II y III.

La búsqueda de fármacos neuroprotectores para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y frenar su progresión ha sido un decepcionante fracaso durante las dos últimas décadas.

En los años de 1990, los Laboratorios Janssen-Cilag habían obtenido datos positivos con el lubeluzol en las tres fases primeras del desarrollo. El doctor Marcel Borgers, que por entonces coordinaba la investigación en sistema nervioso central en Janssen (Beerse, Bélgica) pidió a nuestro grupo que investigáramos el mecanismo de acción del lubeluzol; esta actividad suele discurrir en paralelo con el desarrollo preclínico y clínico de un nuevo fármaco. Encontramos que su mecanismo neuroprotector estaba vinculado a su capacidad para reducir la sobrecarga celular de sodio y calcio; estos datos los publicamos en la revista *British Journal of Pharmacology*.

Si los estudios preclínicos definen la eficacia y seguridad de un fármaco, los clínicos tienen la última palabra. En un ensayo clínico fase III Dinier y colaboradores demostrarían que

el lubeluzol también exhibía efectos neuroprotectores en pacientes de ictus agudo isquémico, datos que publicaron en la revista *Stroke* en 1963. Ello despertó la lógica expectativa que condujo a la planificación de dos estudios fase III, uno en estados unidos y otro en Europa. Uno mostró cierta eficacia y el otro fue negativo, lo que condujo a la suspensión del desarrollo del lubeluzol en el ictus.

Esta secuencia en el desarrollo de un fármaco han seguido muchas pequeñas moléculas y anticuerpos monoclonales que durante las dos últimas décadas, se han estudiado en cientos de ensayos clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Hoy continuamos con el yermo panorama terapéutico, sin que se haya encontrado un fármaco que frene la progresión imparable del alzheimer. Un ejemplo que ilustra este ambivalente duo de esperanza y fracaso es el caso del solanezumab.

Inhibir la síntesis o el depósito de amiloide beta ha sido el foco principal en el desarrollo de fármacos neuro-protectores.

En 2014 apareció un artículo en la revista "The New England Journal of Medicine" sobre los ensayos clínicos fase III con solanezumab, un anticuerpo monoclonal anti-amiloide beta desarrollado por Pfizer. Concluía que el fármaco no mejoró la cognición ni la actividad funcional en pacientes con alzheimer leve-moderado. En 2015 apareció otro artículo en la revista "Alzheimer's and Dementia" argumentando que un análisis posterior demostró que el solanezumab era eficaz en un subgrupo de pacientes con alzheimer leve. Ello generó una serie de comentarios sensacionalistas generados en el marco del Congreso Mundial de Alzheimer de julio de 2015 y por prestigiosos medios de difusión como la BBC británica: <<El anticuerpo monoclonal solanezumab podría ser el principio del fin del alzheimer>>. Ello impulsó a Pfizer a realizar nuevos estudios de fase III que, en 2018, condujeron a resultados negativos. Estos frustrantes resultados llevaron a Pfizer a la interrupción de su línea de investigación en alzheimer.

¿Va a seguir el mismo camino el más reciente aducamumab, otro anticuerpo monoclonal anti-amiloide beta que desarrolla Biogen?. En 2016, un artículo de J. Sevigni y col. publicado en Nature, contaba que en un ensayo clínico con 164 pacientes con alzheimer leve, tratados con 1 a 10 mg/kg del anticuerpo, se redujeron las placas de amiloide beta cerebral, medidas con técnica de imagen PET ("position emission tomography"): también se obtuvo una respuesta cognitiva positiva. Estos resultados preliminares impulsaron la realización de dos ensayos clínicos fase III en pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia leve, con niveles elevados de amiloide beta en cerebro, visualizados con PET. En marzo de 2019, Biogen comunicaba en una nota de prensa que había suspendido los dos estudios debido a falta de eficacia. Sorprendentemente, en octubre de ese mismo año Biogen comunicaba, en otra nota de prensa, que un análisis posterior de los datos revelaba la eficacia del aducamumab en los dos ensayos "EMERGE" and "ENGAGE" a

la dosis más alta de 10 mg/kg. En base a estos datos, en julio de 2020 Biogen depositó una solicitud de evaluación y eventual aprobación de aducamumab para el tratamiento de pacientes con alzheimer. Pero, una vez más, la polémica está servida.

La historia no termina aquí. La agencia estadounidense reguladora de medicamentos (FDA, del inglés "Food and Drug Administration") tiene un Comité Asesor de Fármacos para el Sistema Nervioso. A él pertenece el doctor David S. Knopman, del Departamento de Neurología de la Clínica Mayo. El 6 de noviembre pasado, la FDA organizó una sesión, abierta al público, para discutir el tema de la eficacia y seguridad del aducamumab en el tratamiento de los pacientes de alzheimer. El doctor Knopman fue recusado y no pudo participar en la citada sesión. Quizás, ello se debió al hecho de que había participado como investigador en los estudios con aducamumab y además participa en un comité de asesoramiento en temas de seguridad en otro ensayo clínico con una terapia anti-tau de Biogen.

El doctor Knopman, junto con los doctores David T. Jones (también de la Clínica Mayo) y Michael D. Greicius (del Departamento de Neurología, Universidad de Stanford) acaban de publicar un artículo en "Alzheimer's and Dementia", analizando los estudios EMERGE and ENGAGE. Argumentan que la eficacia del aducamumab para tratar la disfunción cognitiva en la enfermedad de Alzheimer no puede establecerse sobre la base de dos ensayos clínicos con variables divergentes. También sostienen que los análisis posteriores en subgrupos de pacientes no tienen el valor del análisis de los datos globales de todos los pacientes, relacionados con la variable principal, en este caso la cognición. Pero si reconocen que este análisis de subgrupos si que tiene valor para orientar la realización de un tercer estudio fase III, con una gran muestra de pacientes y la dosis más alta de aducamumab.

El aducamumab está ahora en plena ebullición, como lo estuvo en su día el solanezumab. ¿Seguirá la ruta de este o lo veremos pronto en la clínica? El debate está servido

Entrar en los detalles de la acerba crítica realizada por Knopman, Jones y Greicius sería tedioso. Pero si conviene resaltar dos de sus críticas: 1ª, el beneficio del aducamumab en subgrupos de pacientes tiene una explicación alternativa no relacionada con la dosis; 2ª no se presenta evidencia sobre la correlación entre el amiloide beta y el beneficio cognitivo.

Las noticias sobre nuevos y eficaces tratamientos para la enfermedad de Alzheimer se reiteran con frecuencia en los medios de comunicación. El ejemplo del solanezumab antes mencionado es uno más de su dualidad expectación-decepción que sufren los enfermos, sus familiares, los médicos y los inversores. Si se aprueba el aducamumab en el marco de la controversia científica que ha generado, causaría una verdadera revolución en las unidades de demencia de los hospitales, y en los sistemas nacionales de salud que tienen que financiar el medicamento. Estamos esperando el milagro de un fármaco verdaderamente eficaz y seguro, que traiga consuelo y esperanza a pacientes y familiares, a la sociedad en general. ¿Es el aducamumab ese fármaco? Creo que podría serlo si, como ocurrió con el solanezumab, se realiza un tercer ensayo clínico que consolide la eficacia del aducamumab para tratar a los pacientes que sufren un alzheimer incipiente leve.

Antonio García García
agg@uam.es