

Aprobado en los Estados Unidos por la vía acelerada el uso de lecanemab para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Natalia Martínez-Gil

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante

El pasado 6 de enero, la agencia americana para la administración de medicamentos y alimentos (FDA, por sus siglas en inglés), aprobó mediante la vía acelerada el lecanemab para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Lecanemab, comercializado con el nombre de Leqembi® por la farmacéutica japonesa Eisai y la estadounidense Biogen, es un anticuerpo monoclonal cuya acción es disminuir la formación de las placas de beta-amiloide (por sus siglas en inglés, A β). Estas placas, que se forman por acumulación de la proteína A β en el cerebro de los pacientes, han sido descritas como una de las principales características patológicas en la enfermedad de Alzheimer. El lecanemab, tiene un mecanismo de acción basado en la unión selectiva y el bloqueo de las conformaciones de A β más tóxicas (las más grandes y solubles), con el fin de reducir tanto la formación de placas de A β como la neurotoxicidad, en las etapas más tempranas de la enfermedad de Alzheimer (1).

En 2010 comenzó el primer estudio clínico (NCT01230853) cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de lecanemab, a diferentes dosis, en pacientes con la enfermedad de Alzheimer en fase leve o moderada. Este fue un estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado que incluyó a 80 pacientes, tratados mediante infusión intravenosa durante 4 meses. De estos, 36 pacientes se dividieron atendiendo a la dosis recibida: 0'3, 1'0, 3'0, 10 y 15 mg/kg de lecanemab (6 pacientes para cada dosis) y fueron tratados con una única administración de lecanemab. Los resultados obtenidos fueron comparados con los 12 sujetos que recibieron el tratamiento placebo. Por otro

lado, 24 pacientes se dividieron en 4 grupos (0'3, 1'0, 3'0, 10 mg/kg) y recibieron múltiples administraciones de lecanemab (una por mes). Los resultados obtenidos fueron comparados con los 8 pacientes incluidos en el grupo placebo. El estudio mostró que el lecanemab fue bien tolerado en todas las dosis, pero con una eficacia modesta (1).

Posteriormente, en 2012 se llevó a cabo el segundo ensayo clínico (Study 201, fase I y fase II, NCT01767311) en el cual se evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia del lecanemab en sujetos con enfermedad de Alzheimer en fase temprana. Este estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado se llevó a cabo durante 18 meses. Para ello, los 609 pacientes, que recibieron el tratamiento mediante infusión intravenosa, fueron divididos en 5 grupos diferentes (28 sujetos por grupo), atendiendo al número de dosis administradas y la concentración de fármaco: 2'5 mg/kg cada dos semanas, 5 mg/kg cada mes, 5 mg/kg cada dos semanas, 10 mg/kg cada mes, 10 mg/kg cada dos semanas. Por otro lado, 245 pacientes recibieron el tratamiento placebo. Los resultados mostraron que el lecanemab fue bien tolerado y con una eficacia significativa, al disminuir las placas de A β tras 72 semanas de tratamiento cuando fue administrado a 10 mg/kg cada dos semanas. Además, se redujeron los biomarcadores de la enfermedad (proteína Tau total y fosforilada [tau; p-tau, respectivamente] y cadena

ligera de neurofilamentos [NfL, por sus siglas en inglés]) encontrados en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con Alzheimer tratados con lecanemab, en comparación con el grupo placebo (2,3).

Basado en los hallazgos preclínicos y clínicos favorables, en 2019 comenzó el estudio clínico en fase III (Clarity AD, NCT03887455) cuyo objetivo fue confirmar la seguridad y eficacia de lecanemab en sujetos con enfermedad de Alzheimer en fase temprana. Este estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado se llevó a cabo durante 18 meses. En él han participado 1.795 personas con deterioro cognitivo leve por la enfermedad de Alzheimer o en una fase temprana de la enfermedad, todos ellos con acumulación de la proteína A β confirmada. Un total de 898 pacientes recibieron 10 mg/kg de lecanemab cada dos semanas administrado por infusión intravenosa y los 897 sujetos restantes recibieron el placebo. Los resultados mostraron una disminución significativa en la formación de placas de la proteína A β en los pacientes tratados, así como una moderada mejora de la función y capacidad cognitiva (4).

Sin embargo, pese a los resultados satisfactorios, se ha de destacar que, desde el primer estudio, el tratamiento también mostró eventos adversos. Dentro de estos se encuentran las anomalías en los estudios de imagen relacionadas con la proteína amiloide (ARIA, por sus siglas en inglés) y que son comunes con el uso de este tipo de anticuerpos. Estas anomalías son debidas en una inflamación temporal de algunas áreas del cerebro y generalmente no tienen sintomatología (3). Pero, en ocasiones, los pacientes manifestaron dolor de cabeza, confusión, mareos, pérdida de visión, náuseas y convulsiones. Pese a que generalmente, estos eventos suelen desaparecer con el tiempo, los estudios también informaron de hemorragias intracerebrales y eventos fatales en pacientes que tomaron Leqembi (5). Además, el tratamiento también mostró efectos adversos relacionadas con la vía de administración (infusión intravenosa). Estos fueron los más comunes y dieron lugar a síntomas gripales, náuseas, vómitos y cambios en la presión arterial que en algunos casos provocó la suspensión del tratamiento.

Por otro lado, la aprobación de esta terapia ha generado cierta polémica (6). En casi dos décadas, lecanemab es el segundo fármaco aprobado por la FDA para la enfermedad de Alzheimer, mediante la vía acelerada. El anterior, aducanumab, también un anticuerpo monoclonal que bloquea la proteína A β y que fue comercializado como Aduhelm® por las mismas empresas farmacéuticas (Biogen y Eisai), sólo duró un año en el mercado. Los costes económicos del medicamento sobrepasaban los

beneficios clínicos y por ello fue considerado un fracaso.

Con todo esto, la Agencia Europea del Medicamento actualmente está en proceso de revisión para la posible autorización del uso de lecanemab en Europa para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Finalmente se ha de señalar que el uso de este tratamiento no sería la cura definitiva de esta patología, sino que permitiría frenar los signos clínicos y el deterioro cognitivo en las primeras etapas de la enfermedad.

- (1) Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, Basun H, Lannfelt L (2016). Safety and tolerability of BAN2401--a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimers Res Ther.* 8(1):14. doi: 10.1186/s13195-016-0181-2.
- (2) Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Bradley H, Rabe M, Totsuka K, Lai R Y.K, Gordon R, Kramer L D. (2020). Persistence Of BAN2401-Mediated Amyloid Reductions Post-treatment: A Preliminary Comparison of Amyloid Status Between the Core Phase of BAN2401-G000-201 and Baseline of the Open-Label Extension Phase in Subjects with Early Alzheimer's Disease (1330). *Neurology.* 94 (15 Supplement) 1330.
- (3) Swanson C J, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai R Y K, Lannfelt L, Bradley H, Rabe M, Koyama A, Reyderman L, Berry D A, Berry S, Gordon R, Kramer L D, Cummings J L. (2021). A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther.* 13(1):80. doi: 10.1186/s13195-021-00813-8.
- (5) van Dyck C H, Swanson C J, Aisen P, Bateman R J, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson B, Dhadda S, Irizarry M, Kramer L D, Iwatsubo T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 388(1):9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
- (6) Reish N J, Jamshidi P, Stamm B, Flanagan M E, Sugg E, Tang M, Donohue K L, McCord M, Krumpelman C, Mesulam M-M, Castellani R, Chou S H-Y. (2023). Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. *N Engl J Med.* 388(5):478-479. doi: 10.1056/NEJMc2215148.
- (4) Shi M, Chu F, Zhu F, Zhu J. (2022). Impact of Anti-amyloid- β Monoclonal Antibodies on the Pathology and Clinical Profile of Alzheimer's Disease: A Focus on Aducanumab and Lecanemab. *Front Aging Neurosci.* 14:870517. doi: 10.3389/fnagi.2022.870517.