

ISSN 0120-4157

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Citación provisional:

Torres A, Camargo L, López N. Adcanumab: una mirada tras dos años de su aprobación. *Biomédica*. 2024;44 (Supl. 1).

Recibido: 18-04-23

Aceptado: 13-02-24

Publicación en línea: 13-02-24

Aducanumab: una mirada tras dos años de su aprobación

Aducanumab: a look two years after its approval

Aducanumab: tras dos años de su aprobación

Astrid Torres ¹, Loida Camargo ², Norman López ³

¹ Programa de Neurología, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia

² Grupo de Investigación Neurociencia y Salud Global, Facultad de Medicina,
Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

³ Programa de Psicología, Universidad de la Costa, Barranquilla, Colombia

Correspondencia:

Loida Camargo, Grupo de Investigación Neurociencia y Salud Global, Facultad de
Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

Teléfono: 301 5118478

loida.camargo@hotmail.com

Contribución de los autores:

Todos los autores han contribuido de forma significativa a la idea, el diseño, la
concepción y la escritura del manuscrito.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la primera causa de demencia a nivel mundial representando un importante problema de salud pública. Mientras que las muertes de enfermedades cardiovasculares disminuyeron las atribuidas a la EA han aumentado en los últimos años y a la fecha no existe un tratamiento curativo. Es por esto que, el desarrollo de un tratamiento efectivo se ha convertido en una prioridad global. Aducanumab es un anticuerpo monoclonal humano anti β amiloide avalado para el tratamiento de la EA en junio de 2021 por la FDA, sin la eficacia clínica esperada en los ensayos de fase III. En esta revisión se analizan los antecedentes de su controversial aceptación, implicaciones y perspectivas de tratamiento a futuro.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer.

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia worldwide, representing an important public health problem. While deaths from cardiovascular diseases have decreased, those attributed to AD have increased in recent years and to date there is no curative treatment. This is why the development of an effective treatment has become a global priority. Aducanumab is a human anti-amyloid β monoclonal antibody approved for the treatment of AD in June 2021 by the FDA, without the expected clinical efficacy in phase III trials. This review analyzes the history of its controversial acceptance, implications, and prospects for future treatment.

Keywords: Alzheimer's disease

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por deterioro cognitivo progresivo de predominio mnésico, cambios de comportamiento y pérdida de las capacidades funcionales (1). Es la primera causa de demencia a nivel mundial representando un importante problema de salud pública (2).

Según la asociación de Alzheimer, 6.5 millones de estadounidenses padecían la enfermedad en 2022 y se prevé que para el 2060 el número de personas de 65 años o más afectadas alcance los 13,8 millones. Entre 2000 y 2019, las muertes de enfermedades cardiovasculares disminuyeron 7.3%, mientras las atribuidas a la EA aumentaron 145% (3). Se han explorado diversas estrategias terapéuticas, pero a la fecha no existe un tratamiento curativo.

Hasta el 2003, solo cuatro fármacos habían sido aprobados por la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA). Tres de estos inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (Donepezilo, Galantamina y Rivastigmina) y uno antagonista no competitivo del receptor NMDA del glutamato (memantina); todos con un discreto beneficio sintomático, pero ninguno sobre la cognición (4).

Es por esto que el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad se ha convertido en una prioridad mundial. Considerando que la acumulación y agregación del β -amiloide (BA) es la principal causa del proceso neurodegenerativo, promover su eliminación a través de anticuerpos anti-BA específicos es una intervención racional; de hecho, la inmunoterapia dirigida al BA ha sido hasta el momento la estrategia más prometedora para retrasar la progresión de la EA (1).

Recuento histórico

Aducanumab un anticuerpo monoclonal completamente humano ha sido el fármaco que más expectativa ha generado en los últimos años. Fue fabricado por primera vez por Neurimmune y más tarde, en 2007, la licencia se vendió a Biogen (5). El 7 de junio de 2021, tras una serie de debates la FDA otorgó la aprobación condicional de Aducanumab como el primer agente modificador de la enfermedad (6).

La aprobación se concedió supeditada a la realización de más estudios, aunque la mayoría de los miembros de la junta asesora de la FDA votaron en contra.

Recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos desaprobó su uso en países europeos (7). En esta revisión se analizan los antecedentes de su controversial aceptación, implicaciones y perspectivas de tratamiento a futuro.

Inicialmente, el fármaco Aducanumab estaba indicado para pacientes en cualquier estadio evolutivo de la EA, aunque en los ensayos clínicos sólo se incluyeron pacientes con EA leve. Posteriormente, en una indicación actualizada la FDA limitó su uso al tipo de población incluida en los ensayos.

Tras un período de titulación inicial, Aducanumab se debe administrar a una dosis de 10 mg/kg, en forma de perfusión intravenosa mensual. Se absorbe y alcanza una concentración máxima de 182,7 µg/mL, con un tiempo máximo de 3 horas y un área inferior bajo la curva de 31.400 h x µg/mL. Alcanza concentraciones estables después de 16 semanas y un volumen medio de distribución de 9,63 L. El aclaramiento y vida media terminal son 0,0159 l/h y 24,8 días, respectivamente (8).

PRIME fue un pequeño ensayo clínico fase 1b con 165 pacientes diseñado por Biogen para evaluar el efecto de diferentes dosis de Aducanumab (1,3,6 y 10 mg/Kg), sobre la eliminación del BA (6). En el 2016 se publican los primeros resultados, demostrando una reducción de la placa amiloide dependiente de la dosis y duración, mostrando un posible enlentecimiento del deterioro cognitivo (9). Los pacientes que recibieron la dosis más alta tuvieron una mayor tasa de eliminación de BA; sin embargo, también en este grupo se presentó con mayor frecuencia alteraciones imagenológicas estructurales relacionadas con el amiloide, como edema y hemorragia; especialmente entre los pacientes portadores del gen APOE4 (6).

Después de estos resultados promisorios, en 2015 se iniciaron dos grandes ensayos clínicos en fase 3 ENGAGE y EMERGE, incluyendo 3285 pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia temprana, en diferentes centros y países, patrocinados por la farmacéutica Biogen (10).

Estos ensayos metodológicamente idénticos, se compararon dosis bajas y altas del fármaco frente a placebo en pacientes con una edad promedio de 70 años; donde dos tercios de los participantes eran portadores del alelo APOE4. En marzo de 2019, ambos estudios se suspendieron al cumplir los criterios de futilidad preestablecidos para los análisis intermedios, según los datos de los primeros 1748 pacientes (11).

Sin embargo, pocos meses después, en octubre de 2019 Biogen anuncio que solicitaría a la FDA la aprobación fundamentada en el análisis de datos adicionales del EMERGE que demostró un efecto significativo sobre el deterioro cognitivo y funcional en pacientes tratados con la dosis más alta de Aducanumab (12).

Los pacientes del ensayo EMERGE que recibieron dosis más altas presentaron un descenso del 22% en las puntuaciones medias ajustadas de clasificación de demencia clínica del cuestionario Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (13). No obstante, la diferencia en términos absolutos fue de 0,39 puntos; lejos de la que se consideraba en los ensayos como clínicamente relevante de 1-2 puntos (14).

Los eventos adversos más comunes informados en estos dos estudios fueron alteraciones radiológicas en neuroimagen relacionadas con el amiloide, cefalea, diarrea y caídas. El edema cerebral se notificó en el 34% y el 35,5% de los pacientes que recibieron dosis altas de Aducanumab en EMERGE y ENGAGE, respectivamente (6).

En noviembre de 2020, un comité asesor de la FDA, analizó los datos presentados por Biogen y emitió un informe negativo con 10 votos en contra y una abstención al no encontrar evidencias contundentes de mejora cognitiva en los pacientes tratados con Aducanumab. Se consideró, además, el elevado costo del tratamiento y los efectos secundarios previamente documentados (7).

A pesar de los resultados contradictorios de dos estudios diseñados de manera idéntica y la falta de evidencia de que la reducción del BA se correlacione con la mejoría clínica, en abril de 2021 un consejo interno de la FDA determinó que Aducanumab cumpliría la exigencia para una aprobación acelerada; al considerar que el efecto sobre las placas de BA sí podría enlentecer la progresión de la EA (15).

Vale la pena destacar que esta vía de aprobación se ha aplicado previamente a otras enfermedades como el Cáncer, SIDA o más recientemente para el COVID-19; pero siempre cuando los ensayos confirmatorios de eficacia están en marcha;

en contraste para el caso del Aducanumab, los dos ensayos habían sido suspendidos por futilidad. De hecho, ni siquiera en el EMERGE se había demostrado que la eliminación de la carga amiloide se acompañase de eficacia clínica (7).

Uso en la vida real

En el análisis post hoc de los datos del ensayo, Aducanumab no revirtió la disfunción cognitiva. El análisis de los datos demostró solo un modesto grado de protección contra la progresión del deterioro cognitivo en un subconjunto de personas que recibieron la dosis más alta de medicación (6).

Algunos expertos en contra de su aprobación argumentan que el riesgo asociado puede ser mayor que el beneficio atribuido al fármaco. Por ejemplo, las alteraciones estructurales transitorias relacionadas con el amiloide dependientes de la dosis pueden superar la ligera mejoría en el deterioro cognitivo (13).

Salloway y colaboradores, investigando los efectos adversos de diferentes esquemas de tratamiento, demostraron que tras completar 20 dosis de Aducanumab el 41% de los pacientes presentó alteraciones radiológicas asociadas a la dosis de amiloide, dependiente como edema, siderosis superficial y microhemorragias; siendo estas últimas más frecuentes en pacientes de edad avanzada (16).

Además, se considera que el medicamento no es rentable, el costo de adquisición anual es de 56000 dólares y este valor aumenta aún más por la necesidad de pruebas de detección y seguimiento (imágenes PET y resonancia magnética periódica), pruebas de genotipo APOE4 y los costos relacionados con la administración del fármaco cada cuatro semanas (17).

Por otro lado, y no menos importante, las poblaciones incluidas en estos ensayos no eran étnicamente diversas y muchas poblaciones, incluidos negros, hispanos e indígenas, no estaban bien representadas. En este sentido, se desconoce la seguridad y eficacia del fármaco en estas poblaciones (10).

La asociación de Alzheimer aceptó la aprobación del Aducanumab con la indicación inicial; pero al mismo ésta fue rechazada por la asociación de consumidores Public Citizen, quienes han solicitado el abandono de tres cargos de la FDA involucrados en la aprobación acelerada (7).

La polémica alcanzó tal magnitud en Estados Unidos que dos comités de la cámara de representantes en Washington adelantan una investigación sobre el proceso de aprobación y precio del fármaco. Por su parte, la máxima responsable de la FDA ha solicitado al Departamento de Sanidad y Asuntos Sociales una investigación independiente sobre la aprobación de Aducanumab (18).

Contrario a lo esperado, la mayoría de los fármacos dirigidos al BA no han demostrado eficacia en ensayos clínicos de última etapa, y la preocupación gira en torno a que muchos pacientes que han participado en ensayos de otros fármacos los abandonen para ser tratados con Aducanumab; desviando la atención del desarrollo de moléculas dirigidas a otras dianas terapéuticas (7).

De allí que, el interés en la patología tau haya aumentado en los últimos años con resultados preclínicos favorables que sustentan las primeras etapas de ensayos clínicos actualmente en curso (1). Algunos investigadores sugieren que la patología tau podría tener un rol primario en la patogénesis de la enfermedad, dado que la severidad del deterioro cognitivo se correlaciona mejor con la acumulación de tau que de BA (19).

Finalmente, sobre el actual precedente de Aducanumab, la vía de aprobación acelerada podrá justificarse para fármacos con mecanismos de acción similar que estén siendo analizados; lo que motiva a ponderar el criterio de plausibilidad biológica sobre las expectativas de la comunidad científica, los pacientes y la sociedad; en una época donde se depositan confianzas en la autonomía de las agencias reguladoras.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. **Vaz M, Silvestre S.** Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. Eur J Pharmacol. 2020;887:173554-67. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173554>
2. **Bun S, Moriguchi S, Tezuka T, Sato Y, Takahata K, Seki M, et al.** Findings of 18 F-PI-2620 tau PET imaging in patients with Alzheimer's disease and healthy controls in relation to the plasma P-tau181 levels in a Japanese sample. Neuropsychopharmacol Rep. 2022;42:437- 48. <https://doi.org/10.1002/npr2.12281>
3. **Alzheimer's Association.** Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2023;19:33-9. <https://doi.org/10.1002/alz.13016>
4. **Behl T, Kaur I, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Makeen HA, et al.** "Aducanumab" making a comeback in Alzheimer's disease: An old wine in a new bottle. Biomed Pharmacother. 2022;148:112746-55. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112746>

5. **Neurimmune**. Learning from the memory of life to develop transformative immune therapeutics. Fecha de consulta: 12 de abril de 2023. Disponible en: <https://www.neurimmune.com/about-us/about-neurimmune>
6. **Beshir SA, Aadithsoorya AM, Parveen A, Goh SSL, Hussain N, Menon VB**. Aducanumab Therapy to Treat Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Int J Alzheimers Dis*. 2022;2022: 9343514-24. <https://doi.org/10.1155/2022/9343514>
7. **Dal-Ré R**. Aprobación del aducanumab para la enfermedad de Alzheimer en Estados Unidos: la claudicación de la ciencia. *Rev Neurol*. 2021;73:296-7. <https://doi.org/10.33588/rn.7308.2021378>
8. **Ferrero J, Williams L, Stella H, Leitermann K, Mikulskis A, O'Gorman J, et al**. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY)*. 2016;2:169-76. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2016.06.002>
9. **Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al**. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537:50-6. <https://doi.org/10.1038/nature19323>
10. **Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al**. Two randomized phase 3 studies of Aducanumab in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9:197-210. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.30>
11. **Gallo P, Roychoudhury S**. Challenges in implementing futility schemes, with reference to Aducanumab. *Ther Innov Regul Sci*. 2023;57:515-20. <https://doi.org/10.1007/s43441-023-00499-0>
12. **Biogen Inc**. Biogen plans regulatory filing for aducanumab in alzheimer's disease based on new analysis of larger dataset from phase 3 studies. Fecha de

consulta: 17 de abril de 2023. Disponible en: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-plans-regulatory-filing-aducanumab-alzheimers-disease>

13. **Rahman A, Hossen MA, Chowdhury MFI, Bari S, Tamanna N, Sultana SS, et al.** Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review. *Psychogeriatrics*. 2023;23:512-22. <https://doi.org/10.1111/psyg.12944>

14. **Alexander GC, Emerson S, Kesselheim AS.** Evaluation of Aducanumab for Alzheimer disease: scientific evidence and regulatory review involving efficacy, safety, and futility. *JAMA*. 2021;325:1717-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3854>

15. **Rubin R.** Recently Approved Alzheimer Drug Raises Questions That Might Never Be Answered. *JAMA*. 2021;326:469-72. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11558>

16. **Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, et al.** Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2022;79:13-21. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4161>

17. **Coerver K, Yu MM, D'Abreu A, Wasserman M, Nair KV.** Practical considerations in the administration of Aducanumab for the neurologist. *Neurol Clin Pract*. 2022;12:169-75. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001144>

18. **Carome, MA.** The FDA's reckless decision to approve aducanumab for treating Alzheimer's disease. Fecha de consulta: 17 de abril de 2023. Disponible en: <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2590.pdf>

19. **Bejanin A, Schonhaut DR, La Joie R, Kramer JH, Baker SL, Sosa N, et al.**

Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in

Alzheimer's disease. *Brain*. 2017;140:3286-300.

<https://doi.org/10.1093/brain/awx243>