

Lecanemab en la enfermedad de Alzheimer: ¿realmente estamos ante un cambio en el pronóstico de la enfermedad?

David A. Pérez-Martínez

El desarrollo de un tratamiento efectivo para la enfermedad de Alzheimer (EA) es una prioridad a nivel global. Un trabajo reciente estimaba que en 2019 había más de 57 millones de personas en todo el mundo sufriendo una demencia, la mayoría de ellas producida por una EA [1]. Y las previsiones para las próximas décadas no son buenas. Para 2050, las estimaciones cifran en más de 150 millones de personas afectadas por esta enfermedad, con incrementos muy relevantes en el continente africano y Asia. Con todo esto, es fácil suponer que el hallazgo de una intervención que modifique esta tendencia supondría un impacto enorme sobre la salud de decenas de millones de personas en todo el mundo.

El pasado 5 de enero de 2023, la publicación *The New England Journal of Medicine* presentó el resultado positivo de un nuevo tratamiento para la EA leve y para el deterioro cognitivo leve debido a EA [2]. El nuevo fármaco, lecanemab, es un anticuerpo monoclonal humanizado con alta afinidad sobre las protofibrillas solubles de beta-amiloide (b-A). La terapia se pauta de forma endovenosa cada dos semanas durante un período de 18 meses. Unas semanas antes, los promotores del ensayo clínico, Eisai y Biogen, habían adelantado mediante nota de prensa que dicho ensayo clínico había obtenido resultados positivos [3]. El estudio concluía que los pacientes tratados presentaron una reducción significativa en el grado de empeora-

miento respecto al grupo placebo. El ensayo enroló a 1.795 participantes, 898 en el grupo tratado y 897 en el grupo placebo. Fue necesaria una evaluación previa de 5.967 potenciales candidatos, por lo que la tasa de fallo de reclutamiento estuvo cercana al 70%. No existieron diferencias relevantes en las características demográficas y clínicas entre los pacientes del grupo tratado y el grupo placebo. El objetivo primario del estudio recayó en la media de la escala suma de cajas del *Clinical Dementia Rating* (CDR-sb) [4]. Esta medida es la empleada habitualmente en los ensayos clínicos en la EA, ya que recoge una visión global del paciente, incluyendo las áreas cognitiva y funcional. La puntuación varía entre 0 y 18 puntos, y, a mayor puntuación, existe una mayor gravedad del cuadro clínico. El lecanemab obtuvo a los 18 meses de tratamiento una diferencia de $-0,45$ puntos $-$ intervalo de confianza al 95% (IC 95%), de $-0,67$ a $-0,23$; $p < 0,001$ — en la escala CDR-sb. Asimismo, se obtuvieron resultados significativos en otros objetivos secundarios cognitivos, como la *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale-14* (ADAS-cog-14), con $-1,44$ puntos (IC 95%, de $-2,27$ a $-0,61$; $p < 0,001$), o funcionales, como la escala *Alzheimer's Disease Cooperative Study/Activities of Daily Living scale for Mild Cognitive Impairment patients* (ADCS-MCI-ADL), con un beneficio de 2 puntos (IC 95%, de 1,2 a 2,8; $p < 0,001$). El fármaco fue muy eficaz eliminando el amiloide cerebral

evaluado mediante tomografía por emisión de positrones (PET) con radio-trazador específico, con una diferencia de $-59,1$ centilooides (IC 95%, de $-62,6$ a $-55,6$; $p < 0,001$) frente al grupo placebo. El conjunto de datos confirma que se trata del primer ensayo clínico con un anticuerpo monoclonal frente al b-A claramente positivo. Este hecho sorprende tras la acumulación de fracasos en esta línea terapéutica en las últimas dos décadas o los datos poco congruentes del aducanumab publicados recientemente [5]. El análisis de subgrupos, publicado como un anexo en línea, revela datos interesantes. El objetivo primario (la diferencia en la escala CDR-sb) no fue significativo en los sujetos homocigotos a la apolipoproteína E4 (ApoE4), ni en el sexo femenino, ni en los participantes con edad inferior a 65 años. Aunque el análisis de subgrupos no sirve para establecer conclusiones finales, es interesante para desarrollar hipótesis o establecer perfiles de pacientes con mayor beneficio. Esta falta de eficacia se mantiene en dichos subgrupos cuando se analizan otras variables secundarias, como el ADAS-cog-14 o la escala funcional ADCS-MCI-ADL. Todo ello parece congruente y requeriría de un seguimiento detallado de estos pacientes en el análisis observacional posterior para evaluar si la terapia es eficaz o no.

El análisis de biomarcadores es de gran interés por múltiples razones. No olvidemos que la Food and Drug Administration norteamericana autorizó

Servicio de Neurología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Servicio de Neurología. Hospital Universitario La Luz. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.

E-mail: daperezm@gmail.com

Cómo citar este artículo: Pérez-Martínez DA. Lecanemab en la enfermedad de Alzheimer: ¿realmente estamos ante un cambio en el pronóstico de la enfermedad? *Rev Neurol* 2023; 76: 185-8. doi: 10.33588/rn.7606.2023055.

© 2023 Revista de Neurología

aducanumab por el procedimiento acelerado basándose en los datos aportados por los biomarcadores [6], y asimismo también lo ha hecho recientemente con el lecanemab [7]. La Food and Drug Administration todavía no ha evaluado el ensayo clínico que discutimos en este editorial y que formará parte de la aprobación definitiva, si esto sucede finalmente. Como hemos apreciado, el fármaco se ha demostrado muy eficaz en reducir el b-A cerebral medido por PET. Con los datos ofrecidos por los autores (carga inicial de amiloide media de 77,92 centilooides y una reducción media a los 18 meses de -55,48 centilooides), el grupo tratado tendría una media de 22,44 centilooides. Los estudios con PET de amiloide en la EA muestran que una carga superior a 40 centilooides se correlaciona con una neuropatología de alta carga de placas amiloides, y por debajo de 20 centilooides se asocia a una carga inexistente o poco relevante. Existiría una carga intermedia o dudosa entre 20 y 40 centilooides [8]. Por lo tanto, los datos mostrados revelan que la PET de amiloide revierte a la normalidad en una gran parte de los pacientes tratados. Respecto a los biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo, existió un aumento llamativo de b-A 42, junto con una reducción de la proteína tau total y fosfotau 181. Todos estos hallazgos son congruentes con un efecto biológico beneficioso. En cambio, no se modificó la concentración de neurofilamentos ligeros en el líquido cefalorraquídeo. Los neurofilamentos ligeros son componentes específicos neuronales implicados en su integridad estructural. Son muy sensibles a la neurodegeneración y a las lesiones neuronales de un amplio espectro de enfermedades neurológicas [9]. Por esta razón, se ha sugerido que podrían ser un excelente biomarcador de la eficacia de las terapias modificadoras del curso de la enfermedad [10].

En relación con la seguridad clínica del fármaco, la complicación más habitual estuvo asociada a reacciones

debidas a la infusión del fármaco. Este problema estuvo presente en un 26,4% de los sujetos tratados, aunque la inmensa mayoría de las reacciones fueron leves y transitorias. Sin embargo, es habitual en las terapias inmunológicas frente al b-A la aparición de las denominadas 'anormalidades en neuroimagen asociadas al amiloide' o *amyloid related imaging abnormalities* (ARIA). Las ARIA pueden tener una morfología edematosa (ARIA-E) o un componente hemorrágico (ARIA-H). En el ensayo con lecanemab, hasta un 12,6% del grupo tratado presentó ARIA-E frente a sólo un 1,7% en el grupo placebo. No obstante, sólo un 2,8% de los pacientes tratados presentó síntomas asociados a sus ARIA-E. Hay que subrayar que la frecuencia de estas lesiones en los portadores de un genotipo ApoE4 era mucho más elevada. Hasta un 32,6% de los sujetos homocigotos presentó ARIA-E, y fueron sintomáticas en un 9,2%. Por otro lado, las ARIA-H estuvieron presentes en un 17,3% de los tratados frente a un 9% en el grupo placebo. De igual forma, entre los participantes homocigotos a ApoE4, las ARIA-H se presentaron en un 39%. Las macrohemorragias tuvieron lugar en cinco sujetos del grupo tratado (0,6%) y sólo en un sujeto en el grupo placebo (0,1%). La mortalidad en ambos grupos fue similar (el 0,7% en el grupo tratado frente al 0,8% en el grupo placebo). No obstante, en los últimos meses han aparecido referencias a algunas complicaciones hemorrágicas mortales en pacientes en tratamiento activo con lecanemab [11]. Una reciente carta a *The New England Journal of Medicine* ha mostrado datos sobre la necropsia de uno de los casos [12]. Se trató de una mujer de 65 años homocigota para ApoE4 que recibió tratamiento fibrinolítico con activador del plasminógeno tisular al sufrir un ictus isquémico. La paciente había recibido tres dosis previas de lecanemab, la última cuatro días antes del evento. Al poco tiempo de comenzar con la fibrinólisis, desarrolló un empeoramiento gra-

ve neurológico. Las pruebas de neuroimagen mostraron hemorragias intraparenquimatosas cerebrales múltiples y extensas, motivo por el que falleció. La necropsia demostró extensas hemorragias cerebrales multifocales, angiopatía amiloide cerebral y una elevada carga de cambios patológicos característicos de EA. Además, se evidenció una vasculitis histiocítica difusa con vasculopatía necrotizante asociada a depósitos de amiloide. Este informe recibió una contestación formal por parte de los investigadores del ensayo clínico de lecanemab. Los investigadores destacaron que tanto las complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento fibrinolítico como la vasculitis han sido comunicadas previamente en pacientes con angiopatía amiloide sin necesidad de recibir terapias anti-amiloide. En todo caso, la gravedad del cuadro clínico y su relación temporal con la terapia deberían generar una actitud cautelosa en pacientes de riesgo.

Existe discusión sobre la relevancia clínica de los resultados obtenidos con el lecanemab. Los propios autores concluían que el efecto global fue moderado. La diferencia en -0,49 puntos en la escala CDR-sb a los 18 meses de tratamiento puede interpretarse como una diferencia en un 27% respecto al curso de la enfermedad en el grupo placebo. No obstante, las diferencias relativas son engañosas cuando hablamos de pequeños cambios en las escalas, ya que podrían no ser apreciables clínicamente. Por esta razón, no es sorprendente que exista un creciente interés por determinar qué es una mínima diferencia clínica de importancia en los ensayos clínicos para la EA [13]. Aunque el tema no está cerrado y sigue abierto a la discusión, disponemos de algunas evidencias en esta línea. Se entiende por mínima diferencia clínica de importancia a la diferencia observada más pequeña en la puntuación en un dominio de interés que los pacientes percibirían como beneficiosa. Esta diferencia exigiría, en ausencia de efectos secundarios relevan-

tes, un cambio en el manejo clínico del paciente. Un trabajo reciente basado en la opinión del clínico y estratificado según el grado de deterioro pudo determinar una mínima diferencia clínica de importancia para la escala CDR-sb [14]. De esta forma, se mostró relevante una diferencia de al menos 0,98 puntos para los pacientes con deterioro cognitivo leve asociado a EA y de 1,63 puntos para los pacientes con EA leve. Los datos aportados en el ensayo con lecanemab estarían entre un 50 y un 70% por debajo de esos objetivos. Por comparativa, los resultados obtenidos por el donepecilo en la EA en la escala CDR-sb fueron de $-0,53$ puntos (IC 95%, de $-0,73$ a $-0,33$; $p < 0,00001$) [15], prácticamente idénticos a los obtenidos por el lecanemab. Es importante subrayar que, en el caso del donepecilo, los resultados se obtuvieron a las 26 semanas de tratamiento (unos seis meses), mientras que los datos del lecanemab se obtuvieron tras 18 meses de terapia.

Uno de los objetivos más ambiciosos de las nuevas terapias es modificar el curso de la enfermedad. Las terapias modificadoras del curso de la enfermedad serían las que pueden reducir la tasa de progresión y, por lo tanto, deberían tener un efecto relevante sobre el mecanismo fisiopatológico subyacente. Desde la perspectiva del paciente y el clínico, una terapia modificadora del curso de la enfermedad debería dar como resultado un cambio en el pronóstico a largo plazo [16]. Aunque se ha propuesto que las terapias antiamiloides, como el lecanemab, podrían tener este efecto [17], no hay evidencias claras en el momento actual que puedan apoyar dicha afirmación. Una terapia modificadora del curso de la enfermedad podría tener un efecto discreto sobre las escalas de valoración a corto plazo, pero la diferencia con el curso natural de la enfermedad iría aumentando progresivamente. En este momento no disponemos de datos sobre la eficacia del lecanemab a largo plazo. El ensayo no estaba diseñado para po-

der analizar diferencias entre 6, 12 y 18 meses de tratamiento, por lo que no podemos deducir si las diferencias entre grupos aumentaban con el tiempo. Por otro lado, la inexistencia de cambios en los niveles de neurofilamentos ligeros tampoco parece apoyar un efecto relevante sobre los procesos neurodegenerativos subyacentes. Otra forma de enfocar el problema estaría en el análisis de la plausibilidad biológica del tratamiento y su efecto sobre el mecanismo fisiopatológico subyacente a la EA. Los fármacos antiamiloides basan su acción teórica en evitar el papel neurotóxico que generaría el b-A en la EA. No es momento para discutir la plausibilidad de la hipótesis amiloide aquí, aunque desde luego es un tema extensamente discutido en la bibliografía [18]. En la hipótesis amiloide, la eliminación del b-A sería el aspecto fundamental para retrasar, o evitar en el mejor de los casos, los fenómenos neurodegenerativos. Si analizamos los datos de la PET de amiloide del ensayo, a los 18 meses se ha eliminado más del 70% del b-A acumulado. Es más, la mayor parte de los pacientes tendría una carga de amiloide en la PET inapreciable o muy reducida al finalizar el ensayo. Si seguimos la hipótesis de la cascada amiloide, el efecto máximo de la terapia debería estar directamente relacionado con su capacidad de eliminación del b-A. De esta forma, sin otro mecanismo explicado de acción, el lecanemab estaría cerca de su techo terapéutico. No obstante, no puede descartarse que la eliminación de b-A genere cambios a medio o largo plazo en los fenómenos neurodegenerativos. Desde luego, todo ello queda en el ámbito de la especulación y no podemos afirmar que su eliminación asegure un cambio en el curso de la enfermedad.

Existe una prioridad global en la búsqueda de una terapia modificadora del curso de la enfermedad para la EA. El lecanemab ha mostrado datos positivos entre pacientes con deterioro cognitivo leve asociado a EA y pa-

cientes con EA leve durante los primeros 18 meses de tratamiento. La eficacia mostrada no parece diferir cuantitativamente de otras terapias disponibles para la EA, como el donepecilo, al menos con los datos disponibles hasta el momento. Quizás en los próximos años tendremos evidencia a largo plazo que confirme un cambio en el curso natural de la enfermedad. Ésa es la esperanza compartida entre pacientes y clínicos, pero, en el momento actual, debemos conformarnos con la evidencia disponible. Es importante evaluar la seguridad clínica del tratamiento. El lecanemab no está libre de efectos adversos potencialmente graves, especialmente complicaciones hemorrágicas. Estas complicaciones fueron sintomáticas en un 0,7% de los tratados frente a sólo un 0,2% de los controles. Sin embargo, los portadores de una o dos copias de ApoE4 presentaron una tasa de complicaciones entre dos y cuatro veces más elevada. Este detalle, junto con la falta de eficacia en el análisis de subgrupos para los homocigotos ApoE4, debería obligarnos a tomar una actitud prudente en este perfil de pacientes.

Queda fuera de este trabajo un análisis farmacoeconómico del lecanemab. Antes de realizar dicho análisis, debemos asegurarnos de que los riesgos de la terapia compensan el potencial beneficio obtenido. En todo caso, es previsible que el coste sea elevado, a la vista de las previsiones de unos 26.000 dólares anuales en el mercado norteamericano [19]. Es esencial disponer de datos sobre eficacia a largo plazo y seguridad clínica en la práctica clínica real para poder realizar dicho análisis. En conclusión, es posible que estemos ante una nueva etapa en el tratamiento de la EA con enfoques distintos a los fármacos actualmente disponibles. No obstante, la frustración acumulada ante la falta de terapias efectivas no debería hacernos rebajar el umbral de nuestro pensamiento crítico ante las innovaciones terapéuticas.

Bibliografía

1. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health* 2022; 7: e105-25.
2. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 9-21.
3. Lecanemab confirmatory phase 3 clarity ad study met primary endpoint, showing highly statistically significant reduction of clinical decline in large global clinical study of 1,795 participants with early Alzheimer's disease | Biogen. 2022. URL: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/lecanemab-confirmatory-phase-3-clarity-ad-study-met-primary>. Fecha última consulta: 16.10.2022.
4. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43: 2412-4.
5. 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.
6. Research C for DE and aducanumab (marketed as Aduhelm) information. FDA. URL: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/aducanumab-marketed-aduhelm-information>. Fecha última consulta: 12.01.2022
7. Reardon S. FDA approves Alzheimer's drug lecanemab amid safety concerns. *Nature* 2023; 613: 227-8.
8. Pemberton HG, Collij LE, Heeman F, Bollack A, Shekari M, Salvadó G, et al. Quantification of amyloid PET for future clinical use: a state-of-the-art review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022; 49: 3508-28.
9. Yuan A, Nixon RA. Neurofilament proteins as biomarkers to monitor neurological diseases and the efficacy of therapies. *Front Neurosci* 2021; 15: 689938.
10. Alawode DOT, Fox NC, Zetterberg H, Heslegrave AJ. Alzheimer's disease biomarkers revisited from the amyloid cascade hypothesis standpoint. *Front Neurosci* 2022; 16: 837390.
11. Scientists tie third clinical trial death to experimental Alzheimer's drug. URL: <https://www.science.org/content/article/scientists-tie-third-clinical-trial-death-experimental-alzheimer-s-drug>. Fecha última consulta: 18.02.2023.
12. Reish NJ, Jamshidi P, Stamm B, Flanagan ME, Sugg E, Tang M, et al. Multiple cerebral hemorrhages in a patient receiving lecanemab and treated with t-PA for stroke. *N Engl J Med* 2023; 388: 478-9.
13. Liu KY, Schneider LS, Howard R. The need to show minimum clinically important differences in Alzheimer's disease trials. *Lancet Psychiatry* 2021; 0366: 10-3.
14. Andrews JS, Desai U, Kirson NY, Zichlin ML, Ball DE, Matthews BR. Disease severity and minimal clinically important differences in clinical outcome assessments for Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimers Dement (N Y)* 2019; 5: 354-63.
15. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. URL: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001190.pub3/full/>.
16. Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Wilcock G. Disease-modifying trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol* 2007; 6: 56-62.
17. Edwards M, Corkill R. Disease-modifying treatments in Alzheimer's disease. *J Neurol* 2023 [Epub ahead of print].
18. Ferrer I. Hypothesis review: Alzheimer's overtire guidelines. *Brain Pathol* 2023; 33: e13122.
19. Biopharma-reporter.com. Next steps for lecanemab: Eisai reveals pricing, US and global rollout plans. *biopharma-reporter.com*. 2023. URL: <https://www.biopharma-reporter.com/Article/2023/01/10/Next-steps-for-lecanemab-Eisai-reveals-pricing-US-and-global-rollout-plans>. Fecha última consulta: 19.02.2023.