



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

RESULTADOS TERAPÉUTICOS DEL FÁRMACO ADUCANUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2022

Autor: Nuria Gil Palao

Modalidad: Revisión sistemática

Tutor/es: Amelia Ramón López y Ricardo Nalda Molina

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	15
CONCLUSIÓN.....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	37



RESUMEN

Introducción: La enfermedad del Alzheimer (EA) se trata de una patología que en los últimos años ha visto aumentada su incidencia. A pesar de esto, no existe ningún tratamiento eficaz para eliminar o reducir el declive clínico. En los últimos años se ha llegado a la conclusión de que el depósito de beta-amiloide ($A\beta$) junto con la formación de placas de amiloide eran los mayores causantes del proceso neurodegenerativo. Por ello, se han realizado diversos estudios con anticuerpos antiamiloides para favorecer la eliminación de amiloide con el objetivo de retrasar la evolución de la enfermedad.

Objetivo: El objetivo principal de este trabajo consiste en evaluar los resultados terapéuticos del anticuerpo monoclonal Aducanumab en la enfermedad del Alzheimer.

Materiales y métodos: Análisis de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática en las bases de datos Medline, The Cochrane Library, Scopus, Embase y Web of Science.

Resultados: Se recuperaron 172 referencias, de las cuales finalmente se seleccionó 1 artículo tras aplicar los criterios de inclusión/exclusión.

Discusión: Con la administración del fármaco aducanumab se observó un aumento en la incidencia de los eventos ARIA-E y ARIA-H, los cuales se registraron como efectos adversos del tratamiento. En cuanto a la eficacia de este fármaco, en el ensayo clínico EMERGE se detectó un cambio favorable en la puntuación CDR-SB a los 18 meses de tratamiento mientras que en el ensayo clínico ENGAGE no se cumplió el objetivo de observar un cambio en esta puntuación.

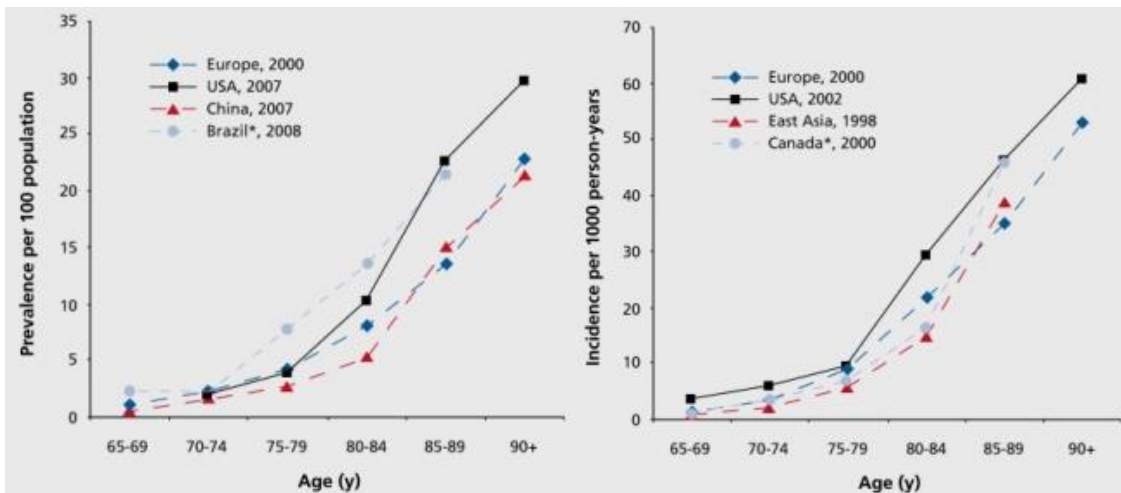
Palabras clave: Enfermedad del Alzheimer, Aducanumab, Resultados terapéuticos.

INTRODUCCIÓN

El aumento de la esperanza de vida ha hecho que el número de personas que llega a edades avanzadas se haya incrementado notablemente. Debido a este hecho, se ha producido un aumento en la incidencia y prevalencia de enfermedades crónicas como la demencia. La demencia es un síndrome frecuente en pacientes a partir de los 65 años de edad¹. De la totalidad de las demencias, la enfermedad del Alzheimer se trata de la más frecuente ya que representa el 60-80% de los casos de demencia aproximadamente, siendo, en consecuencia, una de las principales causas de dependencia, discapacidad y mortalidad en el mundo¹⁻⁴.

La enfermedad del Alzheimer (EA) se trata de una enfermedad neurodegenerativa crónica que afecta a las capacidades cognitivas de la persona que lo padece, produciendo principalmente pérdida de memoria y consciencia^{2,3}. Esta enfermedad presenta 4 características principales; es adquirida, global, incapacitante y se trata de un síndrome (ya que los síntomas son prolongados en el tiempo)⁵. La EA se relaciona a su vez con una disminución significativa de la calidad de vida y esperanza de vida, por tanto, los tratamientos dirigidos a resolver la causa de la EA son de gran importancia y necesidad⁶.

Como se ha mencionado anteriormente, la EA es, dentro de las demencias, la más frecuente. La prevalencia de la EA en función de la edad (Figura 1), se duplica cada 5 años a partir de los 65 años; el 1% se encuentra entre los 65-69 años, el 3% entre los 70-74; el 6% entre los 75-79 años; el 12% entre los 80-84 y el 25% tiene una edad superior a los 85 años⁷. La tasa de incidencia de esta enfermedad (Figura 2) aumenta exponencialmente con el aumento de la edad hasta los 85 años, de forma que se prevé que en un futuro con el envejecimiento de la población, debido a la mejora en la calidad de vida, el número de casos de personas que padecen esta demencia aumente de forma considerable (1,8–11). Además, la incidencia y prevalencia es más alta en mujeres que en hombres⁵.



<p><i>Figura 1. Prevalencia de la enfermedad del Alzheimer</i>¹¹</p>	<p><i>Figura 2. Incidencia de la enfermedad del Alzheimer</i>¹¹</p>
---------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------

Si nos centramos en Europa concretamente, diversos estudios indican que la prevalencia de la EA fue del 4,66% (IC del 95%, 4,34-4,99). La prevalencia en los países del sur de Europa (España, Italia y Grecia) fue del 6,88% (IC del 95%, 6,19-7,61). Por otro lado, en los países del norte de Europa (Francia, Holanda) fue del 4,31% (IC del 95% 3,26-4,68). Así mismo, como se ha mencionado anteriormente, la prevalencia fue mayor en mujeres (7,13%) que hombres (3,31%)¹⁰.

En el caso de la incidencia, en Europa adquiere un valor del 11,08 por 1000 personas (IC del 95%, 10,30- 11,98). Al igual que en la prevalencia, se detectaron diferencias significativas entre los países del sur de Europa frente a países del norte de Europa. En países como Grecia, Italia y España (sur de Europa), la incidencia fue 8,97 por 1000 personas-año (IC del 95%, 8,13-9,86) mientras que en Francia, Suecia, Dinamarca y Reino Unido (norte de Europa) fue de 15,94 por 1000 personas-año (IC del 95%, 14,25-17,72). En este caso, la incidencia también fue más alta en mujeres (13,25 por 1000 personas-año) que en hombres (7,02 por 1000 personas-año)¹⁰.

Las característica clínica más común en esta patología es la de un paciente con problemas insidiosos y progresivos centrados en la memoria episódica con un importante impacto funcional^{8,12}. Posteriormente, aparecen cambios

conductuales y psicológicos, surgen dificultades topográficas con una correspondiente desorientación de tiempo y ubicación, dificultad para recordar nombres de objetos y personas, dificultades para realizar actividades básicas de la vida cotidiana y pérdida de confianza ^{4,12}. Con el transcurso de la enfermedad, las dificultades cognitivas se vuelven más profundas de forma que interfieren con las actividades cotidianas (por ejemplo; conducir, cocinar o utilizar un teléfono, entre otras actividades). Estos cambios contribuyen a un aumento significativo de la dependencia del paciente, de forma que su entorno debe asumir más responsabilidades¹². Además, conforme avanza la enfermedad pueden aparecer cambios en el comportamiento, problemas de movilidad, alucinaciones y convulsiones ^{8,12}. La muerte del paciente se da en un promedio de 8,5 años tras la presentación de la enfermedad ⁸.

La evidencia epidemiológica sugiere que existen diversos factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la enfermedad del Alzheimer, entre los que se encuentran la edad avanzada, raza blanca, comorbilidades (tales como diabetes mellitus, depresión, hipertensión u obesidad), ser fumador, la inactividad mental o física, una dieta inadecuada y un bajo nivel educativo ^{11,13}. Por el contrario, la educación y el ejercicio físico constituyen factores de protección frente a la EA⁸.

No obstante, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la EA es la edad avanzada, lo cual suscita que procesos biológicos relacionados con el envejecimiento pueden estar implicados en la patogénesis de esta enfermedad¹¹.

Esta enfermedad se caracteriza por la aparición de lesiones neuronales causadas por la presencia de ovillos neurofibrilares (NFT) conformados por la proteína Tau. Esta proteína tiene como principal función aportar estabilidad en los microtúbulos de las neuronas. En cambio, cuando esta proteína se hiperfosforila, pierde su afinidad por dichos microtúbulos y da lugar a diferentes conformaciones espaciales, denominadas ovillos neurofibrilares¹⁴. No se ha esclarecido el mecanismo por el que sucede la hiperfosforilación de la proteína Tau, sin embargo, la hipótesis más significativa sitúa la acumulación de beta

amiloide como el factor predominante, recibiendo el nombre de “hipótesis de la cascada de amiloide” ^{12,14}. Esta hipótesis se basó en el aislamiento de un nuevo péptido denominado “beta – amiloide” o “A – beta” (A β), el cual posee propiedades amiloidogénicas. Este hallazgo dio lugar a la conclusión de que el depósito de A β junto con la formación de placas de amiloide eran los mayores causantes del proceso neurodegenerativo ¹⁵. El papel central de la A β en la patogenia de la EA está respaldado por multitud de estudios genéticos, de biomarcadores y de asociación del genoma tanto en la EA familiar como esporádica ¹⁶.

La proteína precursora de amiloide (APP), que se trata de una proteína transmembrana tipo 1, puede sufrir una escisión por medio de dos vías. En la primera vía, denominada “no amiloidogénica”, APP es escindida por la α -secretasa, lo que da lugar a un producto extracelular denominado sAPP α junto con un fragmento de 83 aminoácidos unido a la membrana mediante un carbono terminal, denominado C83. Este aminoácido sufre a su vez una nueva escisión por medio de la γ -secretasa, dando lugar a un fragmento denominado p3 y deja el dominio intracelular APP unido a la membrana (AICD) ¹².

Por otro lado, como se puede observar en la imagen (Figura 3) en la vía amiloidogénica, la APP es escindida por la β -secretasa, dando como resultado un producto extracelular denominado sAPP β y un fragmento de 99 aminoácidos C-terminal unido a la membrana, denominado C99. La escisión por medio de la γ -secretasa de C99 da lugar a la secreción extracelular de A β y, al igual que en la vía anterior, el dominio intracelular de APP unido a la membrana ¹².

Se estima que la sobreproducción o, por el contrario, eliminación reducida de A β (la cual, en condiciones normales es soluble), la induce a autoensamblarse en oligómeros y posteriormente en fibrillas de amiloide, las cuales forman placas visibles en muestras patológicas ¹². La longitud del péptido A β producido tras la escisión de C99 por γ -secretasa fluctúa entre 37 y 42 aminoácidos. Los péptidos más largos (aquellos que tienen entre 40 y 42 aminoácidos) son los más propensos a autoagregarse y formar fibrillas ¹². A β 42 tiende a aparecer en

mayor cantidad dentro de las placas debido a su mayor tasa de fibrilación e insolubilidad ⁸.

La incorrecta hidrólisis de A β da lugar a la oligomerización del mismo y contribuye a procesos de estrés oxidativo, e inflamación de las células de la microglía y los astrocitos, generando de esta forma la placa amiloide ^{12,14}. Este proceso desencadena la hiperfosforilación de la proteína tau, formando los ovillos neurofibrilares y provocando así, la muerte neuronal por deficiencia de neurotransmisores ^{5,14}.

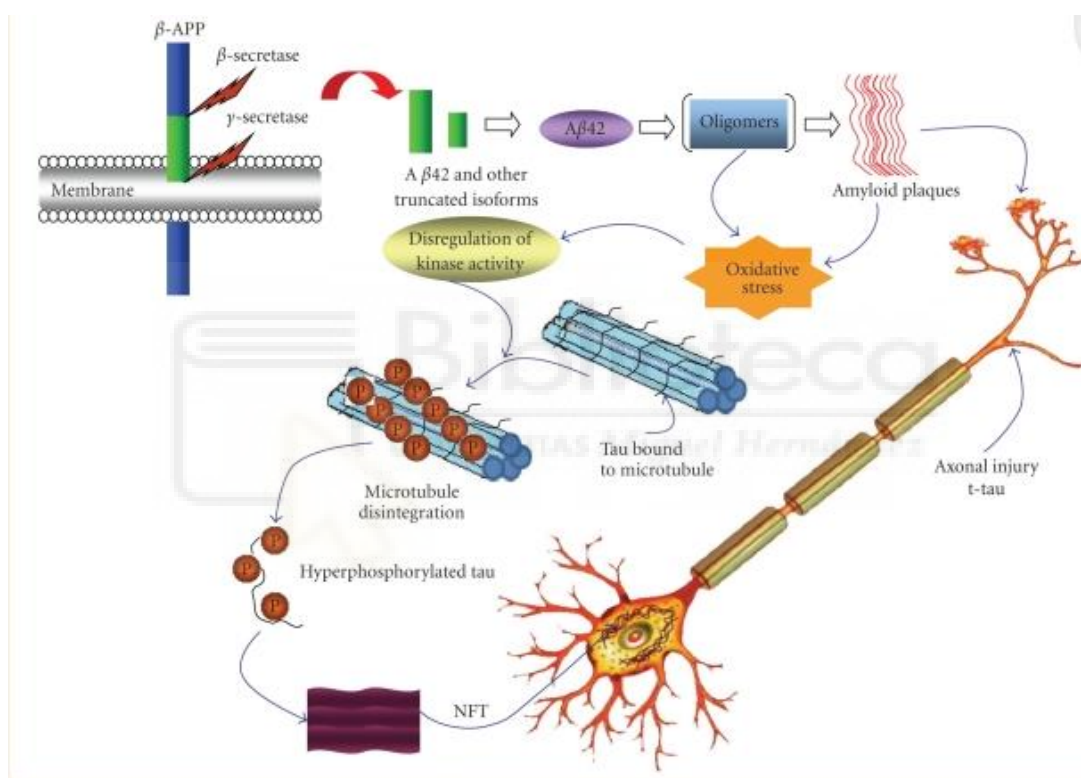


Figura 3. Hipótesis de la cascada amiloide ¹⁷

En resumen, la teoría predominante sobre la patogénesis de la EA indica que el proceso patológico principal está impulsado por un desequilibrio entre la producción y eliminación de A β , dando lugar a una inflamación que conlleva a su vez la formación de ovillos neurofibrilares que precede a una disfunción neuronal y degeneración ⁸.

En lo que respecta al tratamiento de la EA, el abordaje terapéutico se debe realizar mediante la terapia farmacológica y la rehabilitación de las funciones cognitivas ⁵. Los principales objetivos de la terapia son ⁵:

1. Mantenimiento de las funciones cognitivas.
2. Ralentización del deterioro de las funciones cognitivas que hayan sido afectadas.
3. Mejora de la calidad de vida del paciente y su entorno.
4. Detectar otros trastornos concomitantes (emocionales y conductuales) de forma prematura.
5. Controlar otras patologías y prevenir problemas que puedan surgir con el avance de la EA.

No existe todavía un tratamiento modificador de la enfermedad. Por tanto, el manejo ideal debe adaptarse las circunstancias del paciente e ir modificándose con el trascurso de la EA. La intervención farmacológica que debe realizarse en primer lugar es la administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa (donezepilo, galantamina y rivastigmina) cuyo objetivo es el aumento de la cantidad de acetilcolina al inhibir su degradación mediante la enzima acetilcolinesterasa. La elección de un principio activo u otro se debe hacerse según conveniencia y perfil de efectos secundarios ^{8,12}.

Otra estrategia terapéutica es la administración de memantina, la cual es un antagonista reversible no competitivo del receptor N-metil-d-aspartato NMDA y cuyo objetivo es reducir los niveles de L-glutamato, ya que niveles altos (sobrestimulación glutaminérgica) conduce a neurotoxicidad, de forma que podría decirse que la memantina actúa en este caso como neuroprotector ^{5,8}. Este principio activo se puede emplear como tratamiento único o junto con los inhibidores de la acetilcolinesterasa en los casos de EA moderada o grave ¹².

Ambos tipos de fármacos (tanto los inhibidores de la acetilcolinesterasa como el bloqueador de los canales de calcio asociados al receptor NMDA) están destinados al mantenimiento de las funciones cognitivas⁵.

Otros síntomas asociados a la EA en etapas más tardías, como agitación, agresión y psicosis pueden tratarse con antipsicóticos (no obstante, estos deben evitarse siempre que sea posible), con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o con ciertos antidepresivos tricíclicos ^{8,12}. Sin embargo, siempre es preferible emplear en primer lugar una terapia no farmacológica para tratar esta clase de síntomas y en caso de que esta opción no funcione, recurrir a la terapia farmacológica ⁸.

La hipótesis de la cascada amiloide ha derivado al estudio de dos estrategias terapéuticas principales; por un lado, el uso de anticuerpos monoclonales para favorecer la eliminación de amiloide por medio del uso de vacunas antiamiloides o administración de anticuerpos antiamiloides, y por otra parte reducir la producción de amiloide mediante la inhibición de la β -secretasa o secretasa ^{10,13}.

En esta línea, se comenzó a realizar ensayos clínicos con diversos anticuerpos monoclonales. En 2012, fracasó un ensayo en fase 3 de administración de bapineuzumab a pacientes con EA leve a moderada. Posteriormente, también fracasó otro anticuerpo antiamiloide, solanezumab, estudiado en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve. Por otro lado, crenezumab fracasó a su vez en dos ensayos de fase 3 en sujetos con EA prodrómica o leve ¹⁵.

La eliminación de amiloide también se observó con aducanumab, que funcionó mejor que los agentes antiamiloides anteriormente nombrados, ya que se dirige a las formas oligoméricas de $A\beta$ ¹⁵.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática sobre los resultados terapéuticos del anticuerpo monoclonal "Aducanumab", recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño:

Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática.

Fuente de obtención de los datos:

Los datos se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet, a las siguientes bases de datos bibliográficas del ámbito de las ciencias de la salud: MEDLINE (vía PubMed), The Cochrane Library, Scopus, Embase y Web of Science.

Tratamiento de la información:

Para definir los términos de la búsqueda se consultó el Thesaurus desarrollado por la U.S National Library of Medicine.

Se consideró adecuado el uso de los Términos "Treatment Outcome", "Aducanumab" y "Alzheimer Disease", tanto como descriptores como texto en los campos de registro del título y el resumen. La ecuación de búsqueda final se desarrolló para su empleo en la base de datos MEDLINE, vía PubMed, utilizando el filtro "Humans".

La ecuación de búsqueda final fue:

```
("Treatment Outcome"[MeSH Terms] OR "Treatment Outcome"[Title/Abstract])  
AND ("Alzheimer Disease"[MeSH Terms] OR "Alzheimer  
Disease"[Title/Abstract]) AND "Aducanumab"[Title/Abstract] AND  
(humans[Filter]).
```

Esta estrategia se adaptó a cada una del resto de bases de datos consultadas. La búsqueda se realizó en abril de 2022 y se completó con el análisis del listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados.

Selección final de los artículos:

Se escogieron para su estudio los artículos, en castellano o inglés, que cumplieron los siguientes criterios: adecuarse a los objetivos de la búsqueda (resultados del tratamiento de aducanumab en la enfermedad del Alzheimer) y estar publicados en revistas revisadas por pares. Se excluyeron aquellos trabajos no realizados en humanos, que no se centren en la enfermedad del Alzheimer o cuya intervención no sea el fármaco Aducanumab, y aquellos que no fue posible encontrar el texto completo.



RESULTADOS

Al aplicar los criterios de búsqueda se recuperaron 172 referencias en total: 18 (10,46%) en MEDLINE, 90 (52,32%) en Embase, 50 (29,07%) en Scopus, 14 (8,13%) en Web of Science y 0 en Cochrane Library. De los obtenidos, 54 fueron descartados por estar duplicados en más de una base de datos bibliográfica. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, de los 118 (68,60%) trabajos restantes se aceptó 1 (0,85%) estudios para su revisión y análisis crítico.

Figura 4. Identificación y selección de estudios

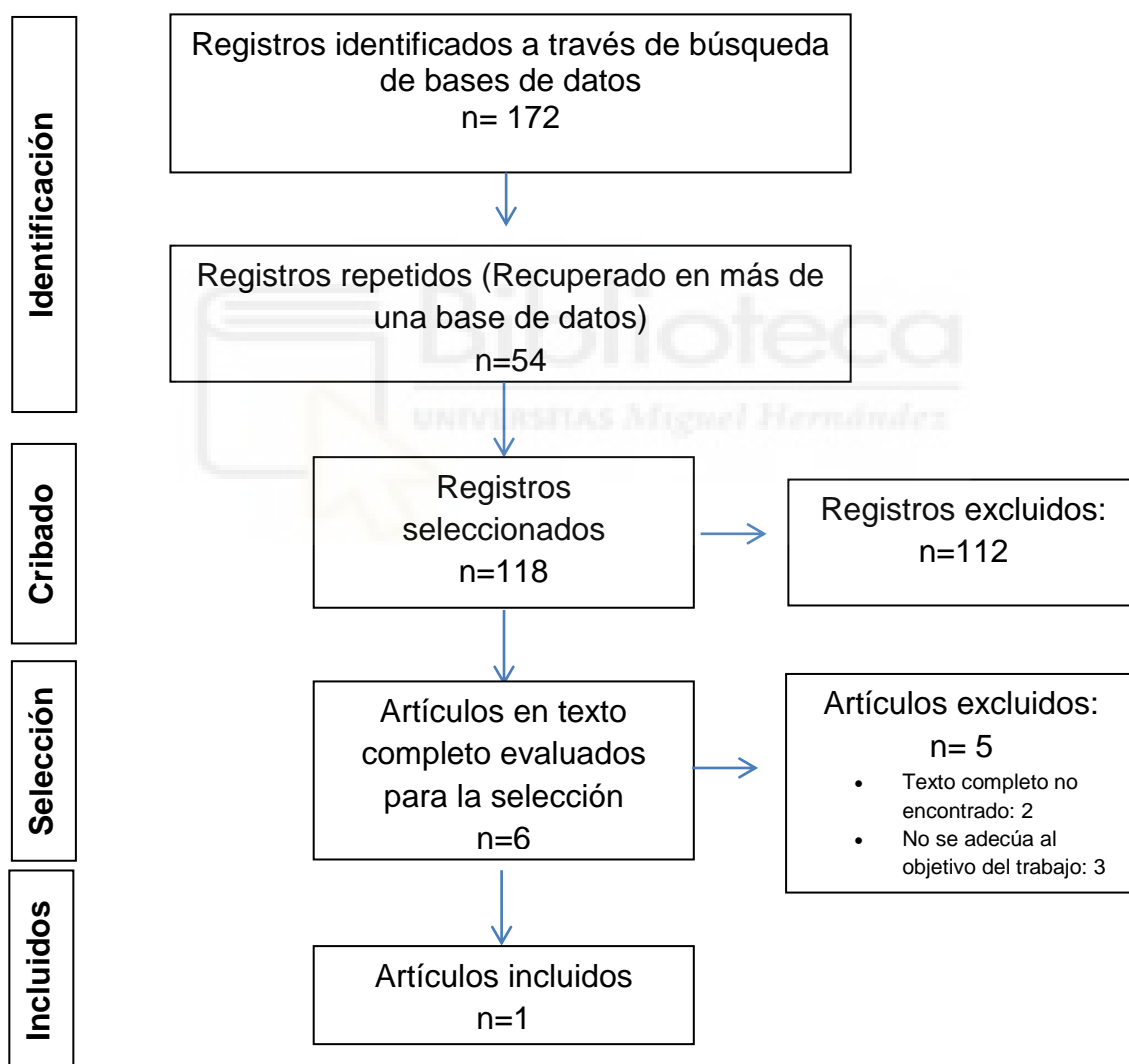


Tabla 1. Características del estudio evaluado sobre los resultados terapéuticos del Aducanumab para el tratamiento de la Enfermedad del Alzheimer					
Autor, año	Tipo de estudio	Diseño	Población	Dosis utilizada	Principales resultados y medidas
Salloway et al. (2022) ¹⁸	Análisis secundario de los datos de los ensayos clínicos EMERGE y ENGAGE	Fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo	Individuos de 50-85 años con deterioro cognitivo leve o demencia leve.	Dosis baja: 3 mg/kg o 6 mg/kg Dosis alta: 10 mg/kg	La aparición de eventos ARIA se ha asociado en gran medida al uso de aducanumab. Se utilizó la resonancia magnética cerebral para monitorear a los pacientes para ARIA y los síntomas asociados se informaron como eventos adversos.

DISCUSIÓN

El fármaco aducanumab ha sido evaluado en dos ensayos de fase 3; EMERGE (n=1643) y ENGAGE (n=1653), los cuales son dos ensayos clínicos aleatorizados, con doble ciego, controlados con placebo y de diseño idéntico. Los participantes del ensayo fueron individuos de 50 a 85 años, procedentes de 348 lugares en 20 países distintos (Australia, Austria, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Japón, Países Bajos, Polonia, Portugal, Corea del Sur, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Reino Unido y Estados Unidos), que cumplieron con el siguiente criterio; deterioro cognitivo leve o demencia leve debido a la enfermedad del Alzheimer junto con una patología amiloide confirmada por medio de una tomografía por emisión de positrones amiloides.

Los pacientes se aleatorizaron en proporción 1:1:1 con el objetivo de recibir dosis altas o bajas de aducanumab o placebo, administradas de forma mensual por vía intravenosa durante un periodo de 76 semanas y un total de 20 dosis. La aleatorización se estratificó en función de que los pacientes fuesen o no portadores de apolipoproteína E (ApoE) $\epsilon 4$. La dosis baja fue de 3 mg/kg (titulada de 1 a 3 mg/kg durante 8 semanas) en portadores de ApoE $\epsilon 4$ o de 6 mg/kg (titulada de 1 a 3 a 6 mg/kg durante 24 semanas) en pacientes no portadores de ApoE $\epsilon 4$.

En lo que respecta a la dosis alta, inicialmente también se estratificó a los pacientes en función de ser o no portadores de ApoE $\epsilon 4$, siendo la dosis de 6 mg/kg para los individuos portadores y de 10 mg/kg para aquellos que no eran portadores. No obstante, finalmente se administró a todos los participantes del grupo de dosis alta la dosis de 10 mg/kg (titulado de 1 a 3 a 6 a 10 mg/kg durante 24 semanas) independientemente de ser portador o no de ApoE $\epsilon 4$.

En el estudio EMERGE, los 1643 pacientes aleatorizados se distribuyeron de la siguiente manera; 549 fueron asignados al grupo placebo, 547 pacientes fueron asignados a recibir dosis baja y 547 fueron asignados al grupo de dosis alta. En el grupo placebo, abandonaron el estudio un total de 260 pacientes (10 de los cuales fue debido a evento adverso), mientras que en el grupo de dosis

baja abandonaron el estudio 252 individuos (13 de ellos debido a evento adverso) y en el grupo de dosis alta abandonaron el estudio 252 pacientes (de los cuales 20 fue debido a evento adverso).

Por otro lado, en el estudio ENGAGE, los 1653 también se distribuyeron en tres grupos; 548 fueron asignados a recibir placebo, 549 fueron asignados a recibir la dosis baja y 556 fueron asignados al grupo de dosis alta. En el grupo placebo, abandonaron el estudio 220 individuos (16 de ellos debido a evento adverso), en el grupo de dosis baja abandonaron el estudio un total de 222 individuos (de los cuales 25 fue debido a evento adverso) y en el grupo de dosis alta, abandonaron el estudio 267 pacientes (28 de ellos a causa de evento adverso).

La elevada tasa de abandono (44,8%) fue clave para detención temprana del estudio por parte del patrocinador.

En el estudio, se distribuyó la población de forma que las características demográficas basales se encontraran equilibradas entre los distintos grupos de participantes y representaran a la población inscrita con enfermedad de Alzheimer temprana. De los 3285 pacientes finalmente recibieron la dosis que le fue asignada, 1706 eran mujeres (lo cual supone un 52%), 2661 (81%) presentaba deterioro cognitivo leve debido a enfermedad del Alzheimer y 1777 (54%) habían recibido tratamiento sintomático para la EA. La edad media de los participantes fue de 70,4 años.

Los estudios ENGAGE y EMERGE incluyeron 2198 pacientes tratados con aducanumab y 1087 pacientes que fueron tratados con placebo. En cuanto a los pacientes que recibieron la dosis de 10 mg/kg de aducanumab, 677 (65,5%) participantes eran portadores de ApoE ϵ 4 y estos participantes se compararon con 747 (68,7%) pacientes a los cuales se les administró placebo.

Como se ha mencionado anteriormente, el grupo de pacientes, 760 participantes concretamente, destinado a recibir la dosis de 3 mg/kg eran portadores en su totalidad de ApoE ϵ 4 y el grupo de pacientes que recibió la dosis de 6 mg/kg estaba compuesto principalmente por individuos no

portadores de ApoE ϵ 4, 333 (82,2%) pacientes no portadores frente a 72 (17,8%) pacientes portadores de ApoE ϵ 4.

La aparición de anomalías de imagen relacionadas con amiloides (ARIA) está asociada en gran parte al uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a β amiloide, grupo de fármacos en el cual se encuentra incluido el aducanumab, para pacientes con enfermedad de Alzheimer. Existen dos tipos distintos de ARIA; por un lado ARIA-E (anomalías de imagen relacionadas con amiloide-edema) y por otra parte ARIA-H (anomalías de imagen relacionadas con amiloide- microhemorragia o siderosis superficial).

Las resonancias magnéticas cerebrales se evaluaron por radiólogos expertos en ARIA y cada aparición de ARIA fue registrada como evento adverso. En cada informe de resonancia magnética se describió el tipo de ARIA, su gravedad radiográfica, la focalidad neurológica y el grado de afectación. La aparición del evento adverso ARIA plantea un problema en relación a la integridad del estudio ya que suscita un aumento de la probabilidad de desenmascaramiento, lo cual se consideró con anterioridad en el diseño del estudio, de forma que los evaluadores de eficacia clínica fueron diferentes de los evaluadores de la seguridad, manteniéndose cada grupo ajeno al resto de evaluaciones clínicas.

La gravedad de ARIA-E se clasificó en función del número y tamaño de la región edematosa. De esta forma, una sola región con un tamaño inferior a 5 cm se consideró de gravedad radiográfica leve, una sola región de un tamaño comprendido entre 5 y 10 cm o múltiples regiones de tamaño inferior a 10 cm se consideró de gravedad radiográfica moderada y por último, cualquier región con un tamaño superior a 10 cm fue considerada grave (Figura 5).

Además, también se evaluó la presencia de microhemorragias o siderosis superficiales localizadas mediante secuencias de eco de gradiente. La presencia de 1 a 4 microhemorragias se consideró leves, de 5 a 9 microhemorragias se consideró moderado y 10 o superior se consideró grave. En cuanto a la aparición de siderosis superficiales localizadas, la aparición de 1

se consideró leve, 2 se consideró moderado y más de 2 se consideró grave (Figura 6).

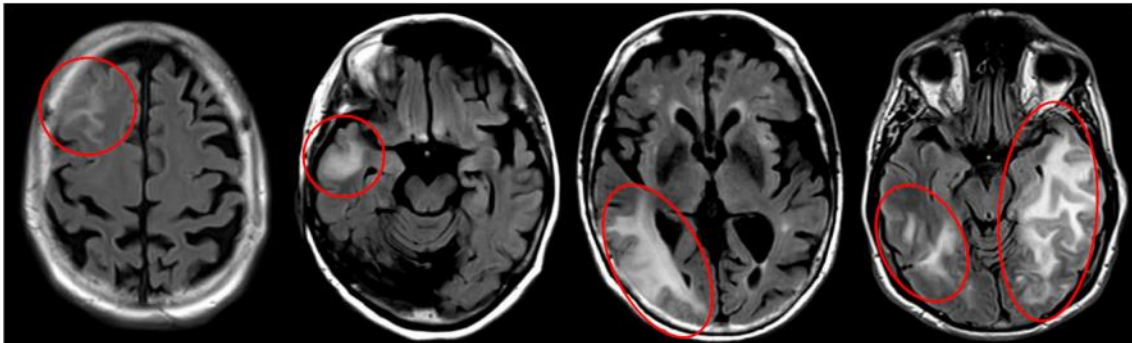


Figura 5. Imágenes de evento ARIA-E según su gravedad radiográfica. De izquierda a derecha; ARIA-E leve, ARIA-E leve, ARIA-E moderado y ARIA-E grave. ¹⁸

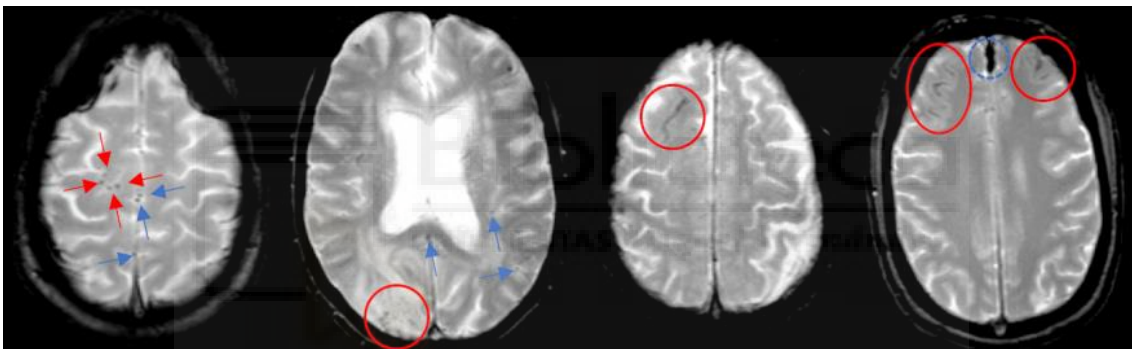


Figura 6. Imágenes de ARIA-H según su gravedad radiográfica. De izquierda a derecha; ARIA-H microhemorragias de gravedad moderada, ARIA-H microhemorragia grave, ARIA-H siderosis superficial localizada leve y ARIA-H siderosis superficial localizada moderada. ¹⁸

En los ensayos EMERGE y ENGAGE, con el objetivo de minimizar el riesgo de aparición de ARIA, se incluyó la monitorización rutinaria de la IRM (Imagen por Resonancia Magnética) cerebral así como pruebas de IRM ad hoc según lo indicado clínicamente. La titulación de dosis de aducanumab demostró reducir la incidencia de ARIA-E en comparación con una dosis fija en el ensayo de fase 1b de aducanumab y, en consecuencia, se implantó en todos los participantes del ensayo en fase 3.

Las resonancias magnéticas se realizaron en las semanas 14, 22, 30, 42, 54, 66 y 78. En función del tipo y gravedad radiográfica de ARIA y la presencia o no de síntomas clínicos, se valoró la suspensión o interrupción de la dosis. Para ello se establecieron los siguientes criterios:

1. ARIA radiográficamente leve; se continuó la administración en aquellos casos en los que ARIA era asintomática. Por el contrario, se suspendió la administración en aquellos pacientes que presentaron sintomatología.
2. Posteriormente a la detección de ARIA-E moderada o grave o detección de ARIA-H moderada, se suspendió la administración hasta la resolución de ARIA-E o la estabilización de ARIA-H.
3. En los casos en los que se detectó ARIA-H grave o la presencia de hemorragia cerebral con un diámetro mayor a 1 cm, se interrumpió la administración de forma permanente.

En aquellos casos en los que se detectó un episodio de ARIA, se realizaron IMR cada 4 semanas con el objetivo de documentar la resolución de ARIA-E o la estabilización de ARIA-H.

En cuanto a los efectos adversos informados en los estudios EMERGE y ENGAGE, se encontraron los siguientes datos:

Del grupo de participantes a los que se les administró la dosis de 10 mg/kg, experimentaron ARIA (ARIA-E o ARIA-H) 425 participantes frente a 1029 que componían el grupo (41,3%). La incidencia de ARIA-E en este grupo fue del 35,2% (362 de 1029 participantes), la cual se trata de una incidencia superior a la que se manifestó en el grupo de pacientes a los que se les administró la dosis de 6 mg/kg (83 de 392 [21,2%]), al grupo de pacientes al que se les administró la dosis de 3 mg/kg (223 de 756 [29,5%]) y al grupo de pacientes a los que se les administró placebo (29 de 1076 [2,7%]). En el grupo de dosis 10 mg/kg, 109 de 1029 participantes (10,6%) tuvieron 1 o más eventos ARIA-E (109 pacientes de los 362 que presentaron ARIA-E, lo cual supone un 30,1%).

La incidencia de ARIA-E fue superior en los pacientes portadores de ApoE ϵ 4 tratados con aducanumab que en los pacientes no portadores. En

concordancia con esto, en el grupo de participantes a los cuales se les administró la dosis de 10 mg/kg, la incidencia fue mayor en los portadores de ApoE ϵ 4 (290 de 674 [43,0%]) en comparación con los participantes no portadores de ApoE ϵ 4 (72 de 355 [20,3%]). En este grupo, la incidencia de ARIA-E fue del 66,0% en portadores homocigotos (105 de 159) y del 35,9% en portadores heterocigotos (185 de 515).

Por otro lado, en el grupo placebo 29 participantes de un total de 1076 (2,7%) presentaron ARIA-E. En este grupo, 742 participantes eran portadores de ApoE ϵ 4 de los cuales 16 (2,2%) presentaron ARIA-E y 334 no eran portadores, de los cuales 13 (3,9%) presentaron ARIA-E.

En el caso del grupo de pacientes a los que se les administró la dosis de 3mg/kg, la incidencia de ARIA-E se sitúa en 223 (29,5%) participantes frente a los 756 participantes que formaban parte de este grupo, de los cuales el 100% eran portadores de ApoE ϵ 4.

En el grupo de dosis 6 mg/kg, se manifestaron un total de 83 (21,2%) eventos ARIA-E entre los 392 participantes que componían este grupo. Eran portadores de ApoE ϵ 4 un total de 66 participantes, de los cuales 25 (37,9%) manifestaron ARIA-E. Por otro lado, los 326 participantes restantes no eran portadores de ApoE ϵ 4 y mostraron ARIA-E un total de 58 (17,8%).

Por tanto, la incidencia del evento ARIA-E fue superior en el grupo de dosis de 3 mg/kg que en el grupo de 6 mg/kg, lo cual podría estar ocasionado por la mayor proporción de pacientes portadores de ApoE ϵ 4 existente en el grupo de 3mg/kg.

Para aquellos participantes que presentaron ARIA-E grave (con independencia de la gravedad radiográfica) y ARIA-H grave o con gravedad radiográfica, el tratamiento fue suspendido tal como indica el protocolo. En total, en el grupo de participantes a los que se les administró la dosis de 10 mg/kg se les suspendió el tratamiento a 64 participantes (6,2%) debido a la presencia de ARIA, siendo las interrupciones del tratamiento debido a este evento superiores en los participantes portadores de ApoE ϵ 4, donde se dieron 55 (8,2%) interrupciones

en 674 portadores, que en los participantes no portadores, donde se interrumpió el tratamiento a 9 (2,5%) participantes de 355 participantes no portadores. Se pudo observar este mismo patrón tanto en el grupo de 6 mg/kg, en el cual se suspendió el tratamiento a 21 (5,4%) participantes, dándose dichas interrupciones en 14 (21,2%) de 66 participantes portadores de ApoE ε4 y en 7 de 326 participantes no portadores de ApoE ε4.

En lo que respecta al evento ARIA-H, las microhemorragias cerebrales fueron el tipo de ARIA-H más común; estas aparecieron en 71 (6,6%) participantes del grupo placebo, en 197 (19,1%) participantes del grupo al que se les administró la dosis de 10 mg/kg, en 50 (12,8%) participantes del grupo de dosis de 6 mg/kg y en 141 (18,7%) participantes del grupo de dosis de 3 mg/kg. El segundo tipo de ARIA-H más común fue la siderosis superficial localizada, la cual se dio en 24 (2,2%) participantes del grupo placebo, en 151 (14,7%) participantes el grupo de dosis 10 mg/kg, en 23 (5,9%) participantes del grupo al que se le administró la dosis de 6 mg/kg y en 91(12,0%) participantes del grupo de dosis de 3 mg/kg.

Las hemorragias cerebrales más grandes (aquellas cuyo diámetro fue superior a 1 cm) fueron raras y su aparición se encontró igualada entre el grupo de pacientes a los que se les administró placebo, donde el evento se dio en 4 participantes (0,4%) y los grupos de pacientes a los que se les administraron dosis de aducanumab; en el grupo de dosis de 10 mg/kg, el evento apareció en 3 participantes (0,3%), en el grupo de dosis de 6 mg/kg se manifestaron 3 (0,8%) eventos y en el grupo de dosis de 3 mg/kg se dio 1 (0,1%) evento. Para la interpretación de estos datos debe tenerse en cuenta, que aquellos pacientes con microhemorragias cerebrales preexistentes (superior a 4) o siderosis superficial fueron excluidos de los ensayos clínicos de fase 3, lo cual pudo haber contribuido a la baja incidencia observada de ARIA-H en dichos estudios.

Se analizó la incidencia de ARIA-H estratificada por ARIA-E. Este análisis indicó que la incidencia de microhemorragias cerebrales y siderosis superficiales localizadas estaba incrementada en aquellos participantes que

presentaban ARIA-E en comparación con aquellos participantes que no presentaban dicha anomalía. Este suceso se dio en todos los grupos de participantes independientemente de la dosis que les fue administrada;

- En el grupo placebo, de los 29 participantes que manifestaban ARIA-E, en el 13,8% de los casos se dio microhemorragia cerebral y en el 31,9% siderosis superficial localizada. Por el contrario, de los 1047 participantes que no manifestaron ARIA-E, se dio la aparición de microhemorragia cerebral en el 6,4% de los pacientes y siderosis superficial localizada en el 1,4% de los pacientes.
- En el grupo de participantes a los que se les administró la dosis de 3 mg/kg, presentaron ARIA-E un total de 223 pacientes. De estos participantes, el 46,2% presentó microhemorragia cerebral y el 34,1% presentó siderosis superficial localizada. Por otro lado, 533 participantes no presentaron ARIA-E, siendo el porcentaje de aparición de microhemorragia cerebral de un 7,1% y de siderosis superficial localizada de un 2,8%.
- En el grupo de participantes a los que se les administró la dosis de 6 mg/kg, 83 participantes presentaron ARIA-E, de los cuales el 38,6% manifestaron microhemorragia cerebral y el 25,3% manifestaron siderosis superficial localizada. En cambio, de los 309 participantes que no manifestaron ARIA-E, el 5,8% presentaron microhemorragia cerebral y el 0,6% siderosis superficial localizada.
- En el grupo de participantes que recibieron la dosis de 10 mg/kg, presentaban ARIA-E un total de 362 pacientes, de los cuales el 40,3% manifestaron microhemorragia cerebral y el 38,7% siderosis superficial localizada. Por el contrario, de 667 participantes que no presentaron ARIA-E, la incidencia de microhemorragia cerebral fue del 7,6% y la incidencia de siderosis superficial localizada fue de 1,6%.

Cabe destacar el hecho de que en aquellos participantes que no presentaron ARIA-E, la incidencia de microhemorragia cerebral y siderosis superficial localizada fue menor y de un porcentaje similar entre los distintos grupos de

participantes (tanto el grupo de participantes al que se le administró placebo como los tres grupos a los que se les administraron las distintas dosis de aducanumab).

Se realizó un modelo de riesgos proporcionales para evaluar los potenciales factores de riesgo ARIA. No se encontró evidencia de asociación entre los factores edad inicial, sexo, estadio de la EA y uso de medicación antitrombótica (incluyendo anticoagulantes sin aspirina y agentes antiplaquetarios) y un aumento del riesgo de aparición de ARIA-E en el grupo de participantes a los que se les administró la dosis 10 mg/kg. Esto mismo ocurre con la relación entre los factores anteriormente nombrados y el aumento de riesgo de ARIA-H aislada, a excepción de la edad inicial, ya que en ese caso existe un mayor riesgo en los pacientes mayores (1,06 [IC del 95%] por año adicional).

Adicionalmente, en el grupo de participantes a los que se les administró la dosis de 10 mg/kg se observó que los pacientes con microhemorragias cerebrales basales presentaban un mayor riesgo de aparición de ARIA-E (Figura 7, diagrama A) en comparación con los participantes que no presentaban microhemorragias basales (1,7 [IC del 95%]) y que aquellos participantes portadores de ApoE ε4 presentaban a su vez mayor riesgo de aparición de ARIA-E que los no portadores (2,5 [IC del 95%]). Por el contrario, los participantes portadores de Apo ε4 y los que presentaban microhemorragias basales no manifestaron un mayor riesgo de ARIA-H aislada (Figura 7, diagrama B).

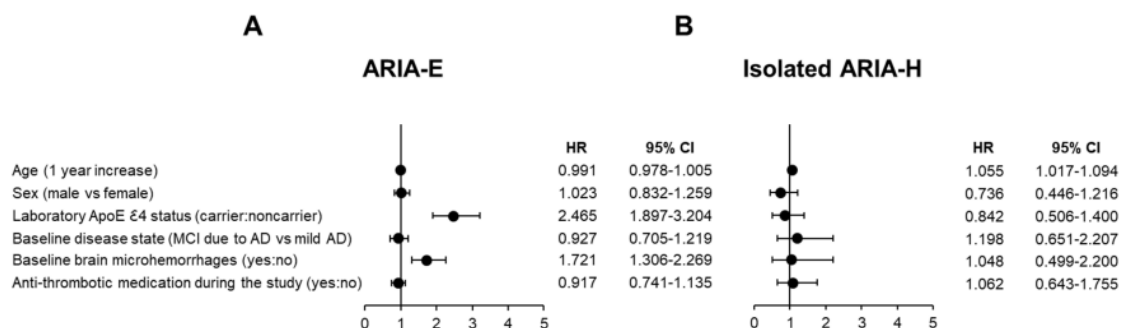


Figura 7. Diagrama de relación entre los distintos factores y riesgo de aparición de ARIA-E (diagrama A) y ARIA-H aislada (diagrama B).¹⁸

Las curvas de tiempo de Kaplan-Meier (figura 8) muestran que en aquellos participantes a los que se les administró la dosis de 10 mg/kg, el primer evento de ARIA-E y ARIA-H ocurren de manera temprana. En este grupo de participantes, el evento ARIA-E ocurrió durante las primeras 8 dosis en 263 de 362 participantes (72,7%). En estos 362 participantes que manifestaron ARIA-E, la gravedad radiográfica fue leve en 109 participantes (30,1%), moderada en 209 participantes (57,7%) y severa en 44 participantes (12,2%).

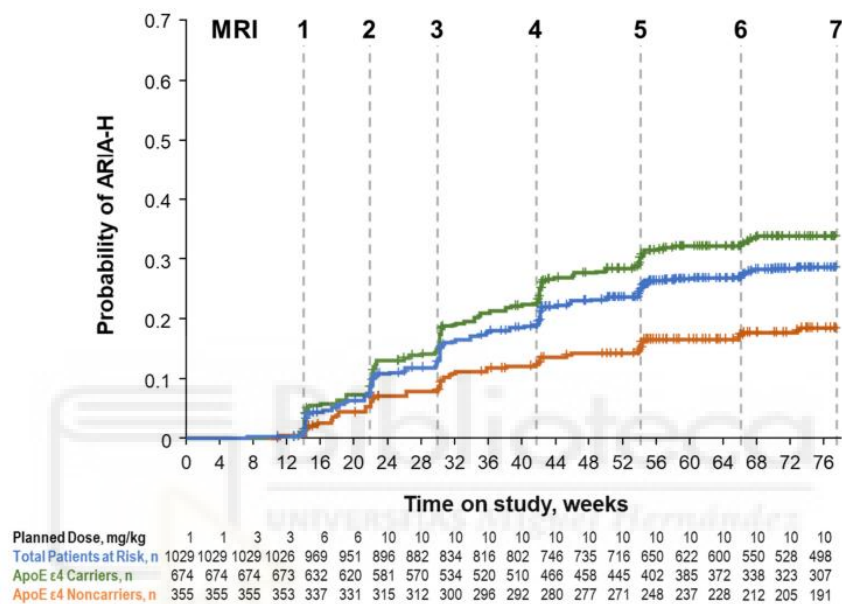


Figura 8. Curva de Kaplan-Meier de análisis del tiempo transcurrido hasta el primer evento ARIA-H en el grupo de participantes a los que se les administró la dosis de 10 mg/kg de aducanumab.¹⁸

En el grupo de participantes de dosis 6 mg/kg, se dieron un total de 83 eventos ARIA-E, de los cuales 33 (39,8) se clasificaron de gravedad radiográfica leve, 41 (49,4%) se clasificaron de gravedad radiográfica moderada y 9 (10,8%) de gravedad radiográfica grave.

Por otro lado, en el grupo de dosis de 3 mg/kg, ocurrieron 223 eventos ARIA-E. De este total de eventos, 66 (29,6%) fueron de gravedad radiográfica leve, 135 (60,5%) de gravedad radiográfica moderada y 22 (9,9%) de gravedad radiográfica grave.

Finalmente, en el grupo placebo mostraron ARIA-E 29 participantes en total, siendo en 21(72,4%) de ellos la gravedad radiográfica leve y en los 8 (27,6%) participantes restantes la gravedad radiográfica fue moderada, no dándose ningún caso de gravedad radiográfica grave.

Además, 298 de los 488 (61,1%) eventos ARIA-E que se dieron en total ocurrieron durante las primeras 8 dosis. De todos estos eventos ARIA-E, el 98,2% (un total de 479), se resolvieron durante el estudio sin dejar edema cerebral residual. Concretamente, durante las primeras 12 semanas se resolvieron un total de 336 (68,9%) casos y 404 (82,8%) se resolvieron a las 16 semanas.

En el grupo de participantes a los que se les administró la dosis de 10 mg/kg que presentaban ARIA-H siderosis superficial localizada, la gravedad radiográfica fue grave en 33 de 151(21,9%) participantes, 29 de los cuales eran portadores de ApoE ϵ 4 y 4 de ellos no portadores.

Por otro lado, dentro de este mismo grupo, en los pacientes que presentaron ARIA-H microhemorragia cerebral la gravedad radiográfica fue grave en 23 participantes de 197 (11,7%). De este total de 23 participantes, 21 eran portadores de ApoE ϵ 4 y los 2 participantes restantes no eran portadores de ApoE ϵ 4.

En el grupo de participantes a los que se les administró la dosis de 10 mg/kg surgieron un total de 14 eventos graves de ARIA (incluidos aquellos casos en los cuales fue necesaria la hospitalización del participante) entre un total de 1029 (1,4%), siendo 7 de 674 (1,0%) portadores de ApoE ϵ 4 y 7 de 355 (2,0%) no portadores de ApoE ϵ 4. El riesgo de aparición de eventos graves de ARIA se clasificó como poco frecuente.

En el grupo de dosis de 6 mg/kg, se dieron un total de 23 eventos de ARIA-H del tipo siderosis superficial localizada de los cuales, 4 (17,4%) fueron de gravedad radiográfica grave. De estos 4 participantes, 3 eran portadores de ApoE ϵ 4 y 1 no era portador de ApoE ϵ 4. Por otro lado, en este grupo se manifestaron 50 eventos ARIA-H del tipo microhemorragias cerebrales, siendo 8

(16,0%) de gravedad radiográfica grave, de los cuales 6 participantes eran portadores de ApoE ϵ 4 y 2 participantes no portadores de ApoE ϵ 4. En total, dentro de este grupo se dieron 3 (0,8%) casos de ARIA grave, siendo 2 de ellos portadores de Apo ϵ 4 y el caso restante no portador de ApoE ϵ 4.

En el grupo de participantes a los que se les administró la dosis de 3 mg/kg, se manifestaron 91 eventos ARIA-H siderosis superficial localizada, de los cuales 16 (17,6%) se clasificaron de gravedad radiográfica grave. En este caso, los 16 casos de ARIA-H eran portadores de ApoE ϵ 4. En lo que respecta a los eventos ARIA-H del tipo microhemorragia cerebral, en este grupo se dieron 141 eventos, de los cuales 27 (19,1%) se clasificaron de gravedad radiográfica grave, siendo, al igual que en el caso anterior, todos ellos portadores de ApoE ϵ 4. En total, dentro de este grupo, se manifestaron 6 (0,8%) eventos graves de ARIA.

Por último, en el grupo de participantes placebo, se dieron 24 eventos de ARIA-H siderosis superficial localizada, de los cuales 2 (8,3%) se clasificaron de gravedad radiográfica grave. De estos 2 participantes, 1 era portador de ApoE ϵ 4 y el otro restante era no portador de ApoE ϵ 4. Por otro lado, en este mismo grupo se dieron 71 eventos de ARIA-H microhemorragia cerebral, siendo en 1 (1,4%) participante clasificado de gravedad radiográfica grave. Este participante en cuestión era portador de ApoE ϵ 4. En general, en este grupo se dieron un total de 2 (0,2%) eventos ARIA graves.

En el grupo de participantes a los que se les administró la dosis de 10 mg/kg, 94 (26,0%) participantes de los 362 totales mostraron sintomatología, lo cual indica que en la mayoría de los casos el evento ARIA fue asintomático. En cuanto a los portadores de ApoE ϵ 4 y no portadores, la proporción de participantes que mostraron síntomas fue similar, siendo esta de un 26,6% (77 casos sintomáticos de 290 portadores) en el caso de los portadores y de un 23,6% (17 casos sintomáticos frente a 72 participantes no portadores) en el caso de los no portadores.

Se observaron los casos de ARIA totales para el grupo de 10 mg/kg (es decir, incluyendo tanto ARIA-E como ARIA-H) y se detectó que la incidencia de ARIA sintomática era similar a la incidencia de ARIA-E; 103 (24,2%) de un total de 425 participantes con cualquier tipo de ARIA frente a 94 (26,0%) de 362 participantes con ARIA-E. Para los 99 participantes de este grupo que mostraron síntomas de ARIA, la gravedad clínica de los síntomas fue leve para 67 participantes (67,7%), moderada para 28 participantes (28,3%) y grave para 4 participantes (4,0%). Tan solo ocurrieron síntomas graves en 3 (0,3%) de 1029 participantes que componían este grupo en total.

Como se ha mencionado anteriormente, dentro de este grupo mostraron ARIA sintomática un total de 103 participantes. Los síntomas más frecuentes fueron; dolor de cabeza (48 casos [46,6%]), confusión (15 casos [14,6%]), mareos (11 casos [10,7%]) y náuseas (8 casos [7,8%]), siendo la duración media de los síntomas de 5 semanas. Entre los síntomas menos comunes se encontraron fatiga, visión borrosa, alteración de la marcha y discapacidad visual, los cuales aparecieron en el 4,9% de los participantes que componían dicho grupo. A su vez, se dieron otros síntomas más graves durante el evento ARIA que incluyen convulsiones (no obstante, la incidencia de este síntoma se encuentra equilibrado con el grupo placebo, ya que las convulsiones en este grupo se dieron en 9 [0,8%] participantes de 1087 y en el grupo de participantes al que se les administró la dosis de 10 mg/kg se manifestó este síntoma en 4 [0,4%] participantes de 1033). La frecuencia y tipo de síntomas en los ensayos clínicos EMERGE y ENGAGE son consistentes con ensayos clínicos previos en los cuales los síntomas eran inespecíficos, siendo la cefalea el síntoma que se reportó con más frecuencia en el contexto de ARIA.

Un total de 11 participantes del grupo de 10 mg/kg recibieron medicación concomitante para tratar el evento ARIA, siendo los corticoides y paracetamol los medicamentos de administración más común para este evento. Cabe destacar, que no se dio ningún caso de muerte debido al evento ARIA. Sin embargo, se requieren más datos poblacionales para evaluar qué medicamentos son efectivos para el manejo de estos síntomas.

Siguiendo el protocolo del estudio, para aquellos participantes que manifestaron ARIA de gravedad radiográfica leve y en ausencia de sintomatología era posible continuar la administración de dosis sin interrupciones. En el grupo de dosis 10 mg/kg, 161 eventos ARIA-E comenzaron clasificándose de gravedad radiográfica leve y de carácter asintomático. Sin embargo, a pesar de que gran parte de estos eventos ARIA-E (93 de 161 [57,8%]) continuaron siendo de gravedad radiográfica leve y asintomáticos, un total de 64 (39,8%) eventos pasaron posteriormente a ser de gravedad radiográfica moderada y 1 (0,6%) eventos pasó a clasificarse de gravedad radiográfica grave. Además, de estos 161 eventos que en un principio eran asintomáticos, 11 (6,8%) pasaron a presentar sintomatología. No obstante, la aparición de sintomatología no se asoció en todos los casos con un aumento en la gravedad radiográfica de ARIA-E.

Hasta el momento, los ensayos clínicos ENGAGE y EMERGE son los primeros ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 en los cuales se implementó la dosificación ininterrumpida en aquellos pacientes con ARIA-E asintomática y radiográficamente leve. Los resultados indican que la dosificación continua en estos casos es factible ya que no se detectó un aumento en el tamaño de la región edematosa ni un incremento de las localizaciones cerebrales y además, los pacientes se mantuvieron asintomáticos.

Los eventos ARIA-E y ARIA-H han sido clasificados como efectos adversos derivados del tratamiento en los múltiples estudios clínicos realizados con anticuerpos anti-A β en pacientes con EA. En los ensayos clínicos de fase 3 ENGAGE y EMERGE, fue el evento adverso más común en los participantes a los cuales se les administró aducanumab. Por el contrario, este evento tan solo se dio en casos aislados en aquellos pacientes a los que se les administró placebo.

En concordancia con estudios anteriores de aducanumab y datos de otras inmunoterapias anti-A β , la incidencia de ARIA-E fue superior en el grupo al que se le administró la dosis más alta (10 mg/kg) que en los grupos a los que se les administró dosis inferiores (3 mg/kg o 6 mg/kg).

Al evaluarse la incidencia del evento ARIA en función de la presencia o no de ApoE ϵ 4, se determinó que la incidencia de este evento era superior en los participantes portadores de ApoE ϵ 4 que en los no portadores. Además, se observó que la incidencia era dosis-dependiente; a medida que aumenta la dosis, la incidencia era mayor.

Por otra parte, se detectó que aquellos participantes con microhemorragias cerebrales previas a la administración de aducanumab y la presencia de ApoE ϵ 4, se asociaban con un aumento de la incidencia de ARIA-E. Sin embargo, estos dos factores no daban lugar a un aumento del riesgo de aparición de ARIA-H.

Gran parte de los eventos ARIA-E ocurrieron de forma temprana al administrarse el tratamiento, durante la titulación de dosis o poco tiempo después de alcanzar la dosis objetivo.

Tras evaluar los datos aportados por los ensayos clínicos EMERGE y ENGAGE, se pudo contemplar que las microhemorragias cerebrales o siderosis superficiales localizadas ocurrían en mayor proporción en los pacientes que también presentaban ARIA-E. Por el contrario, en aquellos pacientes que no presentaban ARIA-E, la incidencia de microhemorragias cerebrales y siderosis superficiales localizadas fue semejante a la incidencia observada en el grupo de participantes a los que se les administró placebo. Por tanto, a pesar de que aquellos pacientes con EA a los que se les administre aducanumab no están exentos de riesgo de aparición de microhemorragias cerebrales y siderosis superficiales, se puede confirmar que estas anomalías se observan con mayor frecuencia en aquellos pacientes sometidos a tratamiento con aducanumab con EA y que además, presentan ARIA-E.

También deben considerarse las limitaciones del estudio. La finalización anticipada de los ensayos clínicos ENGAGE y EMERGE provocó que el 30% y el 35% de los participantes respectivamente se vieran obligados a retirarse. Esto dio lugar a que un menor número de pacientes completara un ciclo completo de dosificación, lo cual podría afectar a la incidencia de estos efectos

adversos. Por otro lado, la población del estudio carecía de diversidad racial y étnica ya que el estudio se realizó principalmente con participantes de países europeos, América del Norte, Australia y determinadas poblaciones asiáticas, por lo que los datos sobre la frecuencia y diversidad de ARIA en las diversas poblaciones estaban muy limitados. Además, en los ensayos clínicos ENGAGE y EMERGE, el tratamiento se inició en participantes con deterioro cognitivo leve debido a EA o demencia leve debido a EA, lo cual da lugar a que no se dispongan de datos suficientes sobre el inicio del tratamiento en otras etapas de la enfermedad, ya sea en estado preclínico o en etapas posteriores (demencia moderada o grave).

No se ha encontrado literatura sobre la eficacia del aducanumab para el tratamiento de la EA. Hasta el momento, los ensayos clínicos realizados son de fase 3, por lo que todavía no se ha podido evaluar la eficacia real en la población.

Existen comunicaciones en congresos acerca de la eficacia del aducanumab para el tratamiento del Alzheimer. Concretamente, en la comunicación “Evaluation of aducanumab efficacy in early Alzheimer’s disease”¹⁹, se especifica que el objetivo principal en cuanto a eficacia de los ensayos clínicos ENGAGE y EMERGE es detectar un cambio en la puntuación del CDR-SB (Clinical Dementia Rating scale Sum of Boxes) a los 18 meses de tratamiento respecto a la base inicial.

Además, en ambos estudios también se evaluaron otros criterios de valoración clínicos que miden distintos aspectos de la cognición, la función y el comportamiento del paciente. Las escalas que se emplearon para evaluar estos aspectos fueron tanto la CDR-SB como MMSE (Mini-Mental State Examination), ADAS-Cog 13, ADCS-ADL-MCI y NPI-10 (Neuropsychiatric Inventory- 10-Item version).

Por otro lado, también se evaluaron las imágenes PET-amiloides, PET-tau y los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los resultados en el estudio EMERGE indicaron que a las 78 semanas de tratamiento, la puntuación CDR-SB en el grupo de participantes a los que se les administró la dosis baja de aducanumab fue un 0,26 (15% [IC 95%]) menor respecto al grupo placebo.

Así mismo, en el grupo de participantes a los que se les administró la dosis alta de aducanumab, la puntuación CDR-SB fue un 0,39 (22% [IC 95%]) inferior en comparación con el grupo placebo.

De esta forma, se cumplió con el criterio principal de cambio respecto al valor inicial en la CDR-SB a los 18 meses de tratamiento.

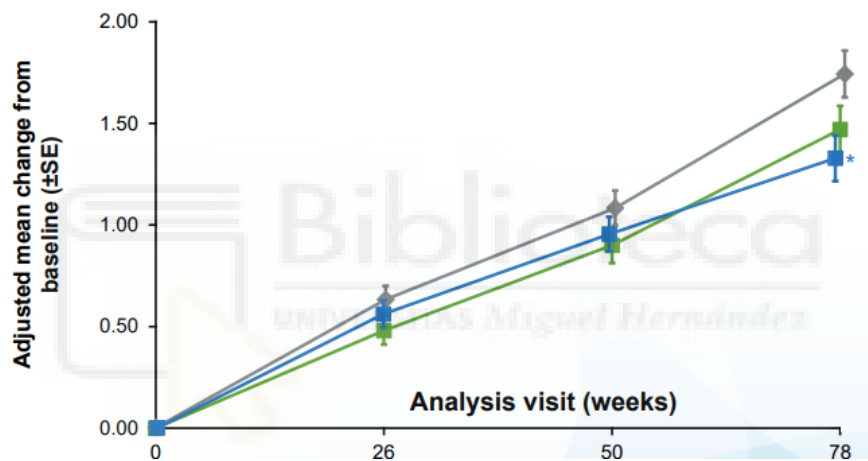


Figura 9. Cambio longitudinal en la CDR-SB desde el inicio del estudio EMERGE. En gris se representa el grupo placebo, en verde el grupo de dosis baja y en azul el grupo de dosis alta.¹⁹

En lo que respecta a la puntuación de los test MMSE, ADAS-Cog 13 y ADCS-ADL-MCI aquellos participantes que recibieron la dosis alta de aducanumab manifestaron una puntuación un 18%, 27% y 40% respectivamente más favorable que el grupo placebo.

Además, también se observaron los resultados del tratamiento en el NPI-10. La información para el NPI se obtiene a través de un cuidador familiarizado con el comportamiento del paciente.

En el estudio EMERGE, los resultados del NPI-10 informaron que los cuidadores de los participantes que recibieron dosis altas de aducanumab tenían un 87% menos carga en comparación con los cuidadores de los participantes del grupo placebo. Por otro lado, los resultados del NPI-10 para el grupo de dosis baja informaron que los cuidadores presentaban un 33% menos de carga respecto a los cuidadores del grupo placebo.

Tras evaluar la imagen PET amiloide, la cual es una técnica de neuroimagen, se observó una reducción de β -amiloide, que era dosis y tiempo dependiente de la administración de aducanumab. Concretamente, en el grupo de dosis baja la reducción respecto al grupo placebo fue de 41,3 en la escala centiloide y en el grupo de dosis alta, esta reducción fue de 64,2 en la escala centiloide.

Además, también se observó un impacto en los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR); proteínas $A\beta_{1-42}$, proteína tau fosforilada y proteína tau total. Concentraciones aumentadas de T-tau y P-tau junto con concentraciones reducidas del péptido $A\beta_{42}$, se asociaron a un perfil de EA¹⁷.

En este caso, tras la administración de aducanumab se observó un aumento de la concentración del péptido $A\beta_{1-42}$, siendo este aumento más significativo en el grupo de dosis alta que en el de dosis baja. Por el contrario, en el grupo de participantes placebo, la concentración de dicho péptido sufrió una leve disminución.

A su vez, se observó una disminución de la proteína tau fosforilada, siendo esta disminución superior en el grupo de dosis alta que en el grupo de dosis baja de aducanumab. Sin embargo, la disminución de esta proteína en el grupo placebo fue mínima.

Por último, se observó este mismo patrón en las concentraciones de la proteína tau total, ya que se dio una disminución de la concentración de este péptido. Al igual que en el caso anterior, la disminución fue mayor en el grupo de dosis alta que en el grupo de dosis baja y fue casi imperceptible en el grupo placebo.

En lo que respecta al ensayo ENGAGE, no se cumplió el principal objetivo de detectar un cambio en la puntuación del CDR-SB en la semana 78. Los resultados indicaron que, en la semana 78, en el grupo de dosis baja la puntuación CDR-SB fue un 0,18 (12% [IC 95%]) menor respecto al grupo placebo. Sin embargo, en el grupo de dosis alta de aducanumab, la puntuación del CDR-SB fue 0,03 (2% [IC 95%]) mayor en comparación con el grupo placebo (Figura 10).

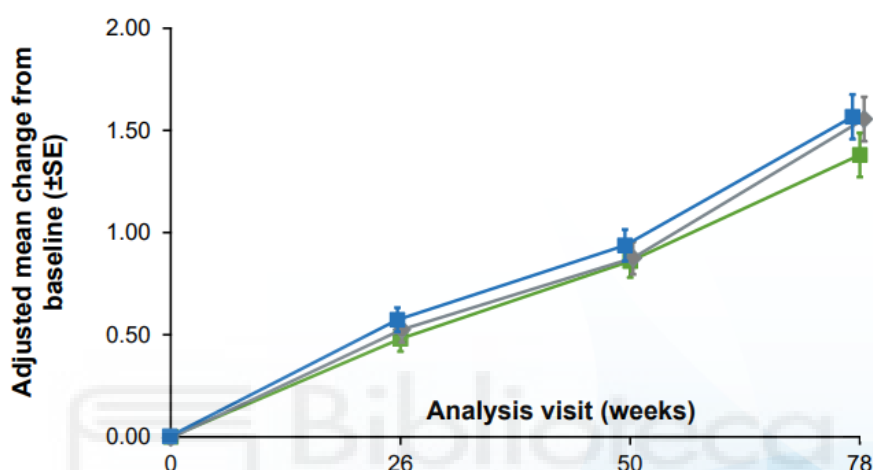


Figura 10. Cambio longitudinal en la CDR-SB desde el inicio del estudio ENGAGE. En gris se representa el grupo placebo, en verde el grupo de dosis baja y en azul el grupo de dosis alta.¹⁹

Los resultados del estudio ENGAGE en cuanto a los criterios de valoración cognitivos, de función y de comportamiento no concordaron completamente con los resultados obtenidos en el estudio EMERGE. En el caso del test MMSE, la puntuación del grupo de participantes que recibió la dosis alta de aducanumab fue un 2% más desfavorable en comparación con el grupo placebo. Por otro lado, los resultados de ADAS-Cog 13 y ADCS-ADL-MCI se encontraron igualados entre el grupo de participantes que recibió la dosis alta y el grupo de participantes que recibió la dosis baja, siendo en ambos casos un 11% y un 18% más favorable en comparación con el grupo placebo.

En lo que respecta al NPI-10, los resultados informaron que los cuidadores de los participantes que recibieron la dosis baja de aducanumab tenían un 83%

menos de carga que los pacientes del grupo placebo. Sin embargo, en el grupo de participantes que recibieron la dosis alta de aducanumab, los resultados informaron que la carga de los cuidadores era un 8% superior en comparación con el grupo placebo.

En cuanto a la imagen PET amiloide, en el estudio ENGAGE también se observó una reducción de β -amiloide dosis y tiempo dependiente de aducanumab. En el grupo de participantes a los que se les administró la dosis baja de aducanumab, la reducción fue de 38,5 en escala centiloide mientras que en el grupo de participantes a los que se les administró la dosis alta de aducanumab, la reducción fue del 53,5 en escala centiloide.

Por tanto, el efecto del tratamiento observado en el grupo de dosis alta en el ensayo ENGAGE (-53,5) es un 16,5% inferior al efecto observado en este mismo grupo del ensayo EMERGE (-64,2).

Por otro lado, en lo que respecta a los marcadores del LCF, el efecto observado en el grupo de dosis alta de ENGAGE fue inferior al efecto observado en este mismo grupo en el estudio EMERGE (Figura 11 y Figura 12). Además, la reducción de la proteína tau fosforilada se encontró a niveles igualados entre el grupo de dosis baja y el grupo de dosis alta de aducanumab (Figura 12).

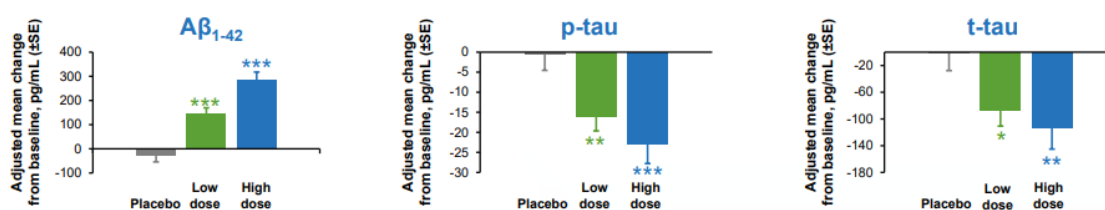
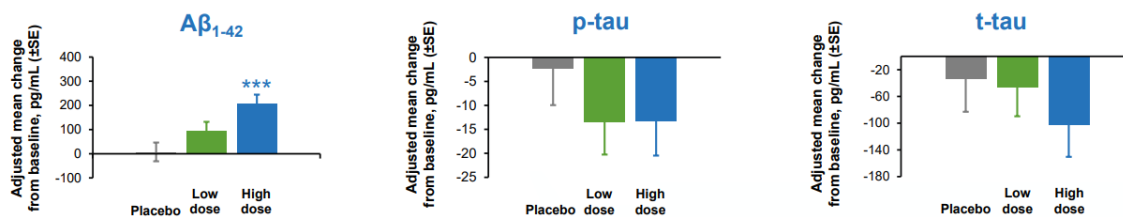


Figura 11. Biomarcadores del LCF en estudio EMERGE. En gris se encuentra representad el grupo placebo, en verde el grupo de dosis baja y en azul el grupo de dosis alta. ¹⁹



*Figura 12. Biomarcadores del LCF en estudio ENGAGE. En gris se encuentra representad el grupo placebo, en verde el grupo de dosis baja y en azul el grupo de dosis alta.*¹⁹

En ambos estudios, tanto las características demográficas como las características de la enfermedad y la severidad, frecuencia y manejo de los eventos ARIA fue similar. Además, la farmacología subyacente del aducanumab también fue similar en dichos estudios.

Sin embargo, las diferencias encontradas entre ambos estudios podrían deberse principalmente a la exposición más baja a aducanumab en el grupo de dosis de 10 mg/kg en el estudio ENGAGE; la dosis acumulativa media en la semana 78 en el estudio ENGAGE fue 109,1 mg/kg y en el estudio EMERGE fue de 118,3 mg/kg. Esta reducción en la exposición a la dosis de aducanumab en el estudio ENGAGE se debió en gran medida a las diferencias en la inscripción al estudio y a la aplicación de modificaciones del protocolo.

En el estudio EMERGE, los pacientes expuestos a la dosis alta de aducanumab presentaron una importante reducción del declive clínico en los 5 criterios de valoración clínicos que abarcan cognición, función y comportamiento. Además, los efectos observados en la imagen PET-amiloide y la disminución del biomarcador específico para la EA en el LCR (proteína tau fosforilada) y el biomarcador específico para la neurodegeneración (proteína tau total), apoyaron los resultados clínicos. Cabe destacar que en el estudio ENGAGE, aquellos pacientes que recibieron la dosificación completa de aducanumab obtuvieron resultados similares al estudio EMERGE.

CONCLUSIÓN

Los ensayos clínicos ENGAGE y EMERGE han aportado gran cantidad de datos e información relevante en cuanto a los resultados de la administración de aducanumab en pacientes con EA. El objetivo principal de este fármaco en cuanto a eficacia consistía en ralentizar el declive clínico de aquellos pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia leve debido a EA.

Es importante tener en cuenta que la finalización prematura de ambos estudios dio pie a que un elevado porcentaje de participantes no completara el ciclo de tratamiento, lo cual podría afectar a la eficacia clínica y dar lugar a una disminución de los posibles efectos adversos que pudiesen aparecer.

En el estudio EMERGE, el beneficio de aducanumab en cuanto a eficacia se refiere fue notable con la administración de la dosis alta (10 mg/kg) de aducanumab, al igual que la aparición del efecto adverso ARIA fue superior en aquellos participantes que recibieron esta misma dosis. Por el contrario, en el estudio ENGAGE, a priori la eficacia a dichas dosis no fue tan relevante como en EMERGE, lo cual suponía una contradicción ya que el diseño de ambos estudios era idéntico.

Además, se observó que la incidencia de ARIA-E fue superior en los pacientes portadores de ApoE ϵ 4 tratados con aducanumab que en los pacientes no portadores.

Con la reciente aprobación de aducanumab para el tratamiento de la EA por parte de la FDA, será posible observar tanto el efecto real de este fármaco como la incidencia de los eventos ARIA en la población. En aquellos participantes en los que se identifique un evento ARIA, el médico prescriptor deberá evaluar meticulosamente el beneficio/riesgo de la administración de aducanumab en cuanto a eficacia y efectos adversos y en base a esto, decidir si continuar o suspender la dosificación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garre Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *RevNeurol.* 2018;66(11):377-86.
2. Athar T, Al Balushi K, Khan SA. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Mol Biol Rep.*2021;48(7):5629-45. DOI: 10.1007/s11033-021-06512-9.
3. Sasmita AO. Current viral-mediated gene transfer research for treatment of Alzheimer's disease. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews.*2019;35(1):26-45. DOI: 10.1080/02648725.2018.1523521
4. Martínez-Lage P, Martín-Carrasco M, Arrieta E, Rodrigo J, Formiga F. Mapa de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en España. Proyecto MapEA. *Rev Esp Geriatr y Gerontol.* 2018;53(1):26-37.
5. Turneu Valls L, Rojas Cano M, Sardans Marquillas M, Paredes Pérez E, Gaona Franco A. *Guía de seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con Alzheimer.*2005, vol 28.
6. Casanovas NC, Muyldermans S, Maglia G. CARACTERIZACIÓN Y VALIDACIÓN DE UN NUEVO OLIGÓMERO DE LA PROTEÍNA β -AMILOIDE COMO DIANA FARMACOLÓGICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.
7. Martín-Aragón S, Bermejo-Bescós P. Enfermedad de Alzheimer: la nutrición como factor protector. *Farmacia profesional.* 2008;22 (5); 54-8.
8. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.*2018;25(1);59-70. DOI: doi:10.1111/ene.13439.
9. Atucha JT. Epidemiología descriptiva y analítica de la enfermedad de Alzheimer. *Real Invest Demenc.* 2011; 47; 16-23.
10. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología.*2017;32(8);523-32.DOI: 10.1016/j.nrl.2016.02.016.
11. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11(2):111-28. DOI: 10.31887/DCNS.2009.11.2/cqiu.
12. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. En: *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier; 2019. 231-55. DOI: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3
13. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):71. DOI: 10.1186/s13195-017-0297-z.

14. Fernández JM. Enfermedades neurodegenerativas, Alzheimer-Parkinson. En: Cortizo AM. Enfermedades metabólicas hereditarias. Libros de cátedra; 2021. 391-406.
15. Restifo LL. Unraveling the Gordian knot: genetics and the troubled road to effective therapeutics for Alzheimer's disease. *Genetics*. 2022;220(1).
16. Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1); 1-10. DOI: 10.1186/s13195-020-00663-w
17. Oudart JB, Djerada Z, Nonnonhou V, Badr S, Bertholon LA, Dammak A, et al. Incremental Value of CSF Biomarkers in Clinically Diagnosed AD and Non-AD Dementia. *Front Neurol*. 2020;11:560. DOI:10.3389/fneur.2020.00560
18. 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(1);13-21. DOI:10.1001/jamaneurol.2021.4161
19. Haeberlein SB, Salloway S, Aisen PS, Barkhof F, Castrillo-Viguera C, Chen T, et al. Evaluation of aducanumab efficacy in early Alzheimer's disease. Ponencia presentada en el *AD/PD 2021 Virtual Conference*. 9-14 marzo 2021.



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 05 de mayo del 2022

Nombre del tutor/a	Amelia Ramón López
Nombre del alumno/a	Nuria Gil Palao
Tipo de actividad	1. Revisión bibliográfica (no incluye revisión de historias clínicas ni ninguna fuente con datos personales)
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	RESULTADOS TERAPÉUTICOS DEL FÁRMACO ADUCANUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	220505135556
Código de Investigación Responsable	TFG.GFA.ARL.NGP.220505
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: RESULTADOS TERAPÉUTICOS DEL FÁRMACO ADUCANUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

