



FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

**TERAPIA PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER BASADA EN
ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-A β**



Memoria de Trabajo de Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

Autor: Pablo Abril Segura

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Javier Sáez Valero

ÍNDICE:

1.	RESUMEN.....	3
2.	INTRODUCCIÓN	
	2.1 La enfermedad de Alzheimer como problema de salud global.....	4
	2.2 Abordaje clínico de la enfermedad de Alzheimer.....	5
	2.3 Factores de riesgo genético que afectan a la enfermedad de Alzheimer esporádica y su relevancia en la fisiopatología cerebral.....	8
	2.4 Mecanismos moleculares desencadenantes de la enfermedad de Alzheimer.....	9
	2.5 Terapia paliativa para la enfermedad de Alzheimer, inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina.....	10
	2.6 Ensayos de terapias curativas, inhibidores de secretasas, una vía sin éxito.....	12
	2.7 Ensayos de terapias curativas, vacunas y anticuerpos monoclonales anti-A β para el Alzheimer.....	13
3.	OBJETIVOS.....	16
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	
	4.1 Diseño.....	16
	4.2 Estrategia de búsqueda.....	17
	4.3 Selección final de los artículos.....	17
5.	RESULTADOS	
	5.1 El aducanumab, su controversia y fracaso.....	18
	5.2 Comparativos con el aducanumab.....	23
	5.3 El lecanemab, ¿una esperanza de futuro?.....	24
6.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	28
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	30

1. RESUMEN:

OBJETIVOS: Realizar una revisión bibliográfica sobre la enfermedad de Alzheimer como el problema de salud global que supone y el papel de los anticuerpos monoclonales anti-A β en el desarrollo de esta, centrándonos en la controversia surgida alrededor del aducanumab.

MÉTODOS: Análisis de los estudios obtenidos mediante revisión en las principales bases de datos: MEDLINE a través de Pubmed, Embase y ClinicalTrials. Como descriptores se utilizaron “Alzheimer Disease”, “Treatment Outcome”, y “aducanumab” y “lecanemab” como *supplementary concept* debido a que, al tratarse de fármacos de reciente aparición, se encuentran en constante revisión pudiendo ser modificados o actualizados en un periodo de tiempo corto, a diferencia de los dos primeros que tan solo pueden ser modificados una vez al año. También se utilizó el filtro “Humans” y se restringió la búsqueda a “Free Full Text”. La bibliografía de referencia se acotó y complementó con sugerencias del tutor del trabajo.

RESULTADOS: Estos fármacos presentan un mecanismo de acción diferencial a otras vías, centrándose en tratar una posible causa en lugar de las consecuencias, significando una ventaja terapéutica respecto al tratamiento actual. Estos presentan un perfil de seguridad aceptable, con efectos adversos que revierten con la retirada del tratamiento. Aducanumab a día de hoy no supone un fármaco a tener en cuenta ya que fue aprobado en condiciones controvertidas por la FDA y se ha rechazado su aprobación en el resto del mundo por falta de claridad en los resultados y eficacia. Además, al compararlo con otros fármacos de esta familia muestra ser menos eficaz que estos. Lecanemab ha arrojado resultados muy prometedores al ralentizar la progresión de la enfermedad en un 24% en ensayos clínicos de 18 meses, convirtiéndose en un candidato prometedor para nuevos estudios.

CONCLUSIONES: Los anticuerpos anti-A β han abierto una nueva ventana para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que se ha de seguir investigando para extraer todo su potencial.

PALABRAS CLAVE: aducanumab, anticuerpo monoclonal, enfermedad de Alzheimer, lecanemab

2. INTRODUCCIÓN:

2.1 LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER COMO PROBLEMA DE SALUD GLOBAL:

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa principal de demencia y uno de los principales retos de salud del siglo XXI; así, el Grupo de los Ocho, más conocido como G8 (grupo de países con economías industrializadas del planeta compuesto por Alemania, Canadá, Estados Unidos, Francia, Italia, Japón, Reino Unido y Rusia) estableció en 2013 que la demencia debe ser un problema global prioritario a tratar y puso como fecha el 2025 para hallar una cura o un tratamiento efectivo que logre modificar el transcurso de la enfermedad.

Así, la búsqueda del tratamiento ha ido enfocada en los dos principales componentes de las placas y los ovillos neurofibrilares que caracterizan la enfermedad, el fragmento amiloide, beta-amiloide o A β , y la proteína citoesquelética tau respectivamente, ya que estos han proporcionado información detallada acerca de los cambios patogénicos moleculares que se producen en el desarrollo del Alzheimer.

Sin embargo, a día de hoy sigue siendo un misterio cuál es la causa primigenia de la aparición de esta enfermedad, aunque con el desarrollo de las técnicas de imagen y el avance en el seguimiento de los procesos cerebrales, unido al hecho de que la mayoría de gobiernos del mundo han ido dando mayor prioridad en sus agendas sanitarias, cabe esperar un aumento del progreso científico¹.

Actualmente se estima que alrededor de 47 millones de personas (mayormente de edad superior a 60 años) padecen demencia alrededor del mundo, con una previsión de que esta cifra aumente al doble cada 20 años hasta al menos 2050², alcanzando en 2030 los 74,7 millones y llegando en 2050 a la cifra de 131,5 millones de personas³; siendo la mayoría de estos casos de enfermedad de Alzheimer. La íntima asociación de esta enfermedad al envejecimiento provoca un aumento en la prevalencia a nivel global debido al aumento de la esperanza de vida en los países desarrollados con población joven, mientras que para Europa Occidental o Estados Unidos, con una población más envejecida, el porcentaje de afectados debería mantenerse.

Como se ha comentado, hay una asociación importante entre el Alzheimer y el envejecimiento, y a pesar de que existen formas tempranas y hereditarias, estas se presentan en muy baja medida. Estas formas de Alzheimer familiar solo representarían un 2-3% de los casos totales, y se deben a mutaciones en el gen precursor de la proteína A β , el APP, y en mayor medida a mutaciones en el gen de la presenilina 1, *PSEN 1*, la subunidad catalítica del complejo γ -secretasa que procesa proteolíticamente el APP para generar A β , o su homóloga presenilina 2, *PSEN2*. El amiloide- β , o A β , es el componente clave de la placa amiloide y el propio A β se considera el principal agente tóxico del Alzheimer, como se desarrollará más adelante.

PSEN1 es el gen más comúnmente involucrado en la enfermedad de Alzheimer familiar, con 221 mutaciones reportadas como patógenas en la base de datos de Alzforum⁴. El segundo gen más comúnmente implicado es *APP*, con 32 mutaciones patogénicas descritas, mientras que se han informado 19 mutaciones patogénicas diferentes de *PSEN2*⁵. Estas mutaciones en *PSEN1* o *PSEN2* determinan la generación de péptidos A β más largos e hidrofóbicos, A β 42 (de 42 aminoácidos), frente a las especies más abundantes de A β 40 (de 40 aminoácidos). Las mutaciones en el gen de tau no causan demencia tipo Alzheimer, sino demencia frontotemporal sin placas amiloides⁶. La prevalencia de demencia en personas de edad inferior a 50 años es menor a un 0,025%, donde solo el 30% de estos casos se atribuirían a formas hereditarias de Alzheimer. Por ello, en este texto al referirnos genéricamente a la enfermedad de Alzheimer siempre lo haremos a las formas esporádica y asociada al envejecimiento que supone más del 95% del Alzheimer y que constituye más del 70% de los casos totales de demencia senil⁷.

2.2 ABORDAJE CLÍNICO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:

El diagnóstico clínico de cualquier síndrome de demencia viene dado por una anamnesis del paciente, pruebas neuropsicológicas y una valoración del transcurso de los síntomas, lo que nos permite distinguir entre los diversos tipos de demencia. El primer conjunto de criterios que se publicó se centraba únicamente en los síntomas clínicos, ya que en esa época (1984), los cambios patológicos que se sufren en esta enfermedad solo podían diagnosticarse de forma definitiva tras la muerte del paciente mediante la exploración física del cerebro durante la autopsia¹.

Esto cambió tras la llegada de las modernas técnicas de neuroimagen por Resonancia Magnética Nuclear (RMN o del inglés NMR) y la tomografía por emisión de positrones (TEO, o del inglés PET) para el β -amiloide; y el descubrimiento de los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR), con los cuales el International Working Group for the clinical diagnosis of Alzheimer's disease (IWG) propuso unos nuevos criterios, y a su vez, estos sirvieron de inspiración para algunos grupos de trabajo del National Institute of Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) para la publicación de una nueva serie de criterios, que incluyeron la existencia de una larga etapa de pre-demencia, y el reconocimiento del deterioro cognitivo leve como prodrómico de Alzheimer, apoyado por los biomarcadores que sugieren la presencia de amiloide y neurodegeneración^{8,9,10}.

NIA-AA	IWG
Enfermedad de Alzheimer preclínica.	Asintomático en riesgo.
Deterioro cognitivo leve debido a EA.	EA prodrómica.
"EA" se refiere al proceso patológico, independientemente de que el individuo sea asintomático o sintomático.	"EA" se refiere solo a la etapa sintomática; "patología de Alzheimer" se refiere a la patología de la enfermedad en cualquier etapa.
Requiere deterioro medible en cualquier dominio cognitivo.	Requiere deterioro objetivo de la memoria (también puede haber deterioro en otros dominios cognitivos, pero no es necesario para el diagnóstico).
Anomalías de los biomarcadores apoyan el diagnóstico, no siendo necesarias para las fases sintomáticas de la enfermedad.	Anormalidades de biomarcadores necesarias para el diagnóstico.

Tabla 1: Comparación de los criterios del *National Institute of Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) y el *International Working Group for the clinical diagnosis of Alzheimer's disease* (IWG). Modificada de Liss et al⁸².

Estas pruebas de los biomarcadores basadas en la determinación por imagen o en LCR de niveles bajos de $A\beta_{42}$ (que quedan secuestrados en las placas amiloides) y altos de tau (total o T-tau) y de sus formas hiperfosforiladas (P-tau) pueden usarse para asociar el síndrome clínico de demencia tipo amnésico a los cambios patológicos subyacentes de la enfermedad de Alzheimer, con una probabilidad alta, media o baja en los criterios de las NIA-AA.

La enfermedad de Alzheimer viene precedida por un largo periodo preclínico que se estima dura varias décadas, lo que permite deducir la gran importancia a los hábitos de vida como factores de riesgo o barrera preventiva o de enlentecimiento de la aparición de signos clínicos. De este modo, se han llevado a cabo enfoques diferentes para evaluar la relación entre determinados estilos de vida, y la posterior aparición de demencia. Los estudios iniciados hace décadas y que incluyen gente joven y de mediana edad, convergen en la conclusión que el estado de salud vascular y el riesgo de deterioro cognitivo y demencia están muy ligados¹. Cada vez resulta más evidente que el hecho de que la enfermedad de Alzheimer se presente predominantemente en la senescencia debe guiar nuestros intentos de comprensión de los factores que la determinan. Probablemente la aparición o no de la patología es el complejo resultado de factores protectores y de riesgo durante muchos años, así como de una propensión genética cuya expresión también puede modificarse en el tiempo y en relación con diversos factores ambientales¹¹.

Ha sido demostrada, mediante la realización de autopsia, la coexistencia de lesiones anatomopatológicas propias de enfermedad de Alzheimer y lesiones vasculares¹², pero esta coincidencia puede interpretarse de varias maneras: podría ser la simple coincidencia de dos patologías muy prevalentes en el anciano, la patología cardiovascular podría provocar o precipitar la aparición de la enfermedad de Alzheimer, la patogenia de la demencia podría ser aditiva (Alzheimer determinado por el fallo vascular), o clasificación errónea del tipo de demencia. Puede que todas estas circunstancias se den simultáneamente y por separado.

En el caso de que exista una verdadera influencia de los factores vasculares sobre la enfermedad, esta influencia podría deberse a efectos puramente vasculares o bien a efectos directos sobre la acumulación de β -amiloide¹³.

Uno de los estudios más importantes enfocados en este campo es el Rotterdam Study, un estudio prospectivo de cohorte, que en 1990 incluyó inicialmente a casi 8.000 participantes mayores de 55 años de edad, de un área geográfica muy bien delimitada, el condado de Ommoord de la ciudad de Rotterdam, en Holanda. El objetivo principal de este estudio era la obtención de los factores de riesgo para las principales patologías degenerativas a las que habría que hacer frente en las décadas siguientes, así como las relaciones entre ellas. El estudio se centró en la

patología cardiovascular, neurológica y endocrina, y se amplió posteriormente con más pacientes. Los resultados de este estudio establecieron que los factores de riesgo cardiovascular y algunos indicadores de afectación vascular se relacionaban claramente con la enfermedad de Alzheimer, especialmente en sujetos ancianos¹⁴.

En consecuencia, el World Demencia Council (WDC) declaró que la disminución del riesgo de demencia es crucial, con pruebas de que las intervenciones sobre por ejemplo, el riesgo vascular, pueden dar lugar a una mejora cognitiva de la población. De este modo, y en base al estudio de Rotterdam, se calcula que la eliminación de los siete principales riesgos de salud vascular modificables disminuiría un 30% la incidencia de la demencia¹⁵, marcando una evidente importancia en la reducción de dichos factores, y estableciendo la necesidad de buscar otras alternativas terapéuticas para reducir el otro 70% restante.

2.3 FACTORES DE RIESGO GENÉTICO QUE AFECTAN AL ALZHEIMER ESPORÁDICO Y SU RELEVANCIA EN LA FISIOPATOLOGÍA CEREBRAL:

Además de la edad, el fondo genético es relevante como factor de riesgo, y hay una relación muy importante entre la susceptibilidad genética y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer esporádica, siendo el gen que codifica el alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E, *APOE*, el principal factor de riesgo genético. La proteína apoE, además de sobre el metabolismo y transporte del colesterol tiene función en la eliminación del A β del cerebro; el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer a lo largo de la vida es de más del 50% para los homocigotos de la isoforma apoE4, y del 20-30% para los heterocigotos de la isoforma apoE4 y la isoforma mayoritaria considerada neutra apoE¹⁶. Hay otros factores de riesgo genético, algunos relevantes pero no tanto como el *APOE*. Así, gracias a varios estudios de asociación del genoma se ha logrado identificar más de veinte loci genéticos asociados al riesgo de sufrir la enfermedad de Alzheimer, apuntando a nuevas vías implicadas como el sistema inmunitario y las respuestas inflamatorias, el metabolismo de lípidos y colesterol, y el reciclaje de las vesículas endosomales¹⁷. Todos estos polimorfismos que son frecuentes en la población, contribuyen al riesgo individual de la enfermedad, pero de forma mínima¹⁸.

2.4 MECANISMOS MOLECULARES DESENCADENANTES DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:

Durante las últimas décadas, se han llevado a cabo numerosas investigaciones sobre el Alzheimer, aportando pruebas sustanciales que nos señalan la relación entre los procesos neurodegenerativos del cerebro y la acumulación de las ya citadas proteínas A β y tau en las placas amiloides y ovillos neuronales¹⁹. Varios estudios observacionales y patológicos muestran la evidencia de la multicausalidad y complejidad de esta enfermedad, que además, se reconoce cada vez más en los estudios básicos y clínicos²⁰.

Hoy en día se asume que el principal determinante del Alzheimer es la desregulación en la generación del A β ; este, mediante mecanismos que todavía están por descifrar, promovería también la hiperfosforilación y mal funcionamiento de la proteína citoesquelética tau, el colapso de los microtúbulos celulares y la muerte neuronal. Como se ha comentado, las mutaciones en el gen de tau no provocan Alzheimer, y además de Alzheimer existen otras tauopatías con tau hiperfosforilada, como por ejemplo la enfermedad de Pick o la degeneración corticobasal, donde las proteínas tau también se depositan en forma de cuerpos de inclusión dentro de las neuronas²¹; así, podemos afirmar que tau causa neurodegeneración independientemente del A β ; pero el Alzheimer es la única tauopatía que cursa con placas amiloides. Así el A β es el desencadenante, o incluso el conductor, del proceso de la enfermedad, particularmente agregados solubles de las formas A β 42.

La disminución del aclaramiento de A β o el estrés oxidativo también tienen relevancia en la acumulación de especies tóxicas de A β , siendo esta probablemente el factor desencadenante que conduce a la enfermedad de Alzheimer de aparición tardía (esporádica); se han descrito modificaciones oxidativas y una función defectuosa en proteasas degradadoras de A β como la neprilisina (NEP) y la enzima degradadora de insulina (IDE). Sin embargo, se desconocen en gran medida los mecanismos exactos que regulan el aclaramiento proteolítico de A β y sus déficits en el Alzheimer²². Por tanto, la naturaleza de las conformaciones patológicas y los mecanismos asociados de los efectos tóxicos necesitan ser dilucidados en mayor medida; por ejemplo, los oligómeros de A β parecen unirse a varios receptores de

membrana, pero la importancia relativa de estas diferentes interacciones para el proceso de la enfermedad no está clara; es por ello que la gran mayoría de terapias para el Alzheimer se han encaminado en bloquear la generación de A β o promover su eliminación.

La proteína APP es el precursor de los péptidos A β ; es una proteína transmembrana con un largo ectodominio, que primeramente es cortado por la β -secretasa, o BACE1; el fragmento restante es cortado por la ya citada γ -secretasa, cuya subunidad es la presenilina 1, o PS1, generando el A β . Un exceso de A β , particularmente de A β 42, promueve la formación de oligómeros solubles que difunden y se comparten como una especie neurotóxica, propagando la enfermedad por el cerebro²³.

2.5 TERAPIA PALIATIVA PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA Y MEMANTINA:

Actualmente, dado que no se conoce la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer en toda su extensión, no se dispone de un tratamiento eficaz para detener la progresión o prevenir el desarrollo de la enfermedad²⁴. El principal objetivo de la terapia actual se dirige a enlentecer la progresión del deterioro de las funciones afectadas y preservar las funciones cognitivas existentes; todo ello para tratar de mejorar y mantener la calidad de vida del paciente y de su entorno más inmediato²⁵. Una terapia curativa, que ataque el origen de la enfermedad, está por ensayar y afinar.

En esa terapia paliativa del Alzheimer, y con el fin de mantener a la persona activa durante el mayor tiempo posible se combinan tratamientos farmacológicos y no farmacológicos²⁶. Las medidas no farmacológicas se dirigen a dar soporte médico global, social y afectivo al paciente, familia y cuidadores; tratando, en la medida de lo posible, de evitar la progresión de la enfermedad y la aparición de complicaciones. Los tratamientos farmacológicos actuales son sólo paliativos. Se emplean fármacos anticolinesterásicos como donepezilo, rivastigmina o galantamina en las formas leves/moderadas de la enfermedad; y la memantina, un bloqueador de los canales del calcio, asociados al receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), en las formas moderadamente graves.

También se pueden emplear antidepresivos, neurolépticos y antipsicóticos como tratamiento coadyuvante de los síntomas neuropsiquiátricos, afectivos y conductuales²⁷.

El sustento de esta terapia con agentes anticolinesterásicos se basa en que al inicio de la enfermedad se produce un intenso déficit colinérgico, en concreto de acetilcolina. Con el fin de aumentar la cantidad de acetilcolina en la neurotransmisión, se emplean fármacos tales como donepezilo, rivastigmina y galantamina ya mencionados, que actúan inhibiendo la acetilcolinesterasa, la enzima que elimina la acetilcolina^{28,29}, produciendo un aumento de la disponibilidad de acetilcolina en el cerebro. Estos tratamientos han demostrado eficacia en preservar temporalmente el estatus cognitivo y en la función (discapacidad) en sujetos con enfermedad de Alzheimer de grado leve a moderado. Con respecto a los síntomas conductuales, han demostrado eficacia en algunos de ellos, sobretodo en la agitación, apatía y psicosis³⁰. Sin embargo, también actúan a nivel periférico, por lo que pueden causar efectos adversos relacionados con la hiper-estimulación muscarínica periférica (con potenciales alteraciones digestivas, genitourinarias o neurológicas que son las más comunes entre los tres fármacos). Estas reacciones adversas suelen aparecer al inicio del tratamiento, por lo que la recomendación será iniciarlo a dosis bajas e ir incrementándolas gradualmente según la tolerabilidad que muestre el paciente.

Por otro lado, niveles altos de glutamato provocan un aumento de la sensibilidad de los receptores NMDA; cuando se produce una sobre-estimulación glutamatérgica y aumenta la cantidad de calcio en el interior de la neurona, esto conduce a una degeneración de la célula debida a la sobrecarga de calcio en su interior. Más en concreto, el glutamato estimula, entre otros, los receptores NMDA, que están relacionados con los procesos de formación de la memoria y con la patogénesis de las demencias. En las despolarizaciones patológicas, la memantina bloquea el receptor NMDA bloqueando la entrada de calcio y, por tanto, evita la muerte neuronal. Así, la memantina mantiene la neurotransmisión glutamatérgica necesaria para la memoria y evita también la excitotoxicidad glutamatérgica²⁷.

2.6 ENSAYOS DE TERAPIAS CURATIVAS, INHIBIDORES DE SECRETASAS, UNA VÍA SIN ÉXITO:

Visto la importancia que tiene $A\beta$, lo lógico para tratar de prevenir o curar el Alzheimer sería tratar de bloquear las proteasas, secretasas que generan $A\beta$. Como se ha comentado, el primer paso de escisión en la generación de $A\beta$ es mediado por BACE1, una proteasa aspártica altamente expresada en las neuronas y que escinde otros muchos sustratos fisiológicamente importantes³¹. Los inhibidores de la β -secretasa se han probado en ensayos clínicos, mostrando efectos clínicos sorprendentemente limitados, basándose estos en mecanismos que incluyen hipomielinización, convulsiones, defectos en el guiado de axones, déficits de memoria, anomalías en la neurogénesis y neurodegeneración, y otros resultantes de un procesamiento insuficiente de BACE1 en las neuronas³². De otro lado, los inhibidores de la γ -secretasa/PS1 implicada en el segundo paso de escisión, no tuvieron éxito en los ensayos clínicos y presentaron considerables efectos secundarios³³. Tanto BACE1 como PS1 tienen otros muchos sustratos además de APP, y a ello quizás se deba, la gran cantidad de efectos secundarios constatados. Sin embargo, no sería correcto descartar las secretasas como objetivos farmacológicos para la enfermedad de Alzheimer, ya que en un futuro se podría llegar a modular su actividad mediante el uso de moduladores de la γ -secretasa, dando lugar a la generación de especies más cortas y menos tóxicas de $A\beta$ minimizando los efectos adversos. También habría de considerarse el beneficio de una terapia combinada que supondría la posibilidad de utilizar dosis más bajas, que posibilitaría disminuir efectos adversos y que contarían con un mayor efecto combinado sobre la patología. Sin embargo, hay que considerar del mismo modo que el uso de combinaciones de dos entidades químicas puede aumentar el riesgo de interacciones farmacológicas entre ambos medicamentos o con otros de forma no predictiva. Habría que probar combinaciones específicas para entender cómo la inducción o inhibición de enzimas por un compuesto afectará al otro y también si la proporción de dosis entre ambos debe ser fija o variable. En resumen, hay que tener presente la hipótesis de que una terapia combinada de un inhibidor de BACE1 y un GSM (modulador de la gamma-secretasa) puede utilizarse como medio terapéutico para reducir modestamente o modular la actividad de cualquiera de las enzimas, disminuyendo así en gran medida la producción de $A\beta_{42}$ ³⁴.

2.7 ENSAYOS DE TERAPIAS CURATIVAS, VACUNAS Y ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-A β PARA EL ALZHEIMER:

Como se ha descrito, los tratamientos para la enfermedad de Alzheimer han consistido en medicamentos dirigidos a ralentizar la progresión de los síntomas, pero no a detenerlos ni revertirlos; lo que ha llevado a una creciente necesidad de buscar nuevos enfoques, entrando en juego las inmunoterapias, ya que se trata de uno de los métodos más prometedores para revertir o ralentizar la progresión de muchas patologías, y entre ellas la enfermedad de Alzheimer. Estas terapias utilizan el propio sistema inmune del paciente para tratar la enfermedad. Las inmunoterapias más comunes para la enfermedad de Alzheimer consisten en el uso de vacunas o anticuerpos monoclonales; terapias dirigidas contra la producción y deposición de A β por su elevada neurotoxicidad³⁵.

El sistema inmunitario adaptativo es fundamental en la patogénesis y progresión de la enfermedad de Alzheimer, y las interacciones entre linfocitos T y células gliales tienen un papel clave en la neuroinflamación y destrucción neuronal. La microglía y la astrogliá (células inmunitarias residentes en el cerebro) son potentes reguladores de las respuestas neuroinflamatorias de la enfermedad de Alzheimer, siendo la microglía el principal efector inmunitario del SNC, ya que actúa como fagocito y como célula presentadora de antígenos (APC)^{36,37}, y en este sentido se considera su posible contribución al aclaramiento de A β tras su activación³⁸.

El sistema linfático del cerebro transporta células inmunitarias desde el LCR, permitiendo a las células T periféricas responder a los antígenos con presentación en el cerebro³⁹. Tanto los linfocitos T auxiliares CD4+ como los efectores CD8+ se agregan en el cerebro en la enfermedad de Alzheimer y desempeñan un papel en la patología y progresión de la enfermedad⁴⁰. Sin embargo, en contraste con los mecanismos periféricos, las principales APC en la enfermedad de Alzheimer son las células microgliales, que muestran aumentos en expresión de genes y marcadores asociados con la interacción de células T⁴¹. Estas funciones efectoras y reguladoras de los linfocitos se alteran con el envejecimiento, unido a otras manifestaciones inmunitarias que se suman a la progresión de la enfermedad⁴².

Se están investigando varios tipos de inmunoterapia con el péptido A β para la enfermedad de Alzheimer, utilizando enfoques como la inmunización activa y anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido A β ⁴³ y la patología tau.

El foco se ha puesto en el desarrollo de inmunoterapias multiobjetivo contra la enfermedad de Alzheimer, la validación farmacogenética/farmacoepigénica del procedimiento de inmunización, el tratamiento profiláctico de pacientes genéticamente identificados en una fase presintomática, y la definición de criterios de valoración primarios en la prevención basados en biomarcadores⁴⁴.

En ensayos clínicos de pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana, la administración de anticuerpos anti-amiloides o anti-A β , anticuerpos diseñados para reconocer y unirse específicamente a la proteína β -amiloide, con el objetivo de facilitar su eliminación del cerebro, redujo el volumen de la placa, sugiriendo que las inmunoterapias pasivas pueden ser intervenciones prometedoras para modificar la enfermedad. Así entra en juego el aducanumab, del cual hablaremos con detalle posteriormente. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal teóricamente específico para los oligómeros solubles de la proteína A β . Otro candidato, BAN2401, más conocido como lecanemab, sobre el que también hablaremos con detenimiento, entró en un ensayo clínico de fase III en julio de 2020 y muestra una reducción significativa en los agregados de A β y la mejora de los síntomas clínicos⁴⁵. Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une a los agregados solubles de A β , tanto oligómeros como protofibrillas, con una alta selectividad sobre los monómeros y las fibrillas insolubles^{46,47,48,49}. Se ha demostrado mediante el uso de la versión murina de lecanemab en modelos animales tanto la reducción de las protofibrillas de A β y de la placa amiloide, como la prevención misma de la deposición de A β antes de que se desarrollen las placas^{46,47,50,51,52}. Una variante del péptido A β modificada postraduccionalmente que tiene un piroglutamato en el extremo N-terminal (pGlu3) es una diana de anticuerpos atractiva debido a su carácter neoepitótico y a su propensión a formar agregados oligoméricos neurotóxicos. En este sentido encontramos el PBD-C06, un anticuerpo dirigido al pGlu-A β , que podría sortear los problemas inflamatorios y de inmunogenicidad, y tiene un gran potencial para eliminar los agregados de A β más tóxicos, dando lugar

a una mejora en la cognición en pacientes con enfermedad de Alzheimer a dosis eficaces⁵³.

Actualmente se están evaluando diferentes variables para el diseño de una vacuna activa contra la enfermedad de Alzheimer; se han notificado unos 140 procesos de inmunización contra el depósito de A β como CAD 106 o ACI-24, y 25 contra tau como AADvac1 (también conocida como péptido Axón 108 conjugado con KLH), la denominada inmunoglobulina intravenosa (IVIg) o ACI-35. Una vacuna de ADN contra el trímero A β 42 puede suponer una vía de avance en la búsqueda de opciones factibles para la prevención de la enfermedad de Alzheimer o un medio para retrasar la progresión de la enfermedad³⁵. La vacunación dirigida únicamente a la proteína tau ha mostrado beneficios en algunos estudios con ratones, pero los estudios en humanos son limitados⁵⁴. Por ello en esta memoria nos centraremos en la terapia anti-A β .

Respecto a la inmunización activa, en 2002 se ensayó la primera vacuna activa contra la enfermedad de Alzheimer (AN1792) desarrollada por ELAN en Irlanda y Wyeth en Estados Unidos; se sometió a un ensayo clínico en fase IIa, pero se tuvo que suspender debido al desarrollo de meningoencefalitis en un 6% de los individuos^{56,57}. El seguimiento de los pacientes enrolados en el estudio sugirió en el análisis postmortem de los cerebros un potencial efecto sobre placas, por ello, de solventarse los graves efectos secundarios, se consideró una vía de alto interés. Más recientemente, se ha demostrado que una vacuna desarrollada contra el A β 1-15 expresado en células de levadura mejora la función cognitiva y disminuye la formación de placas y de daño neuronal en modelos animales⁵⁸.

Aunque las inmunoterapias activas están demostrando ser una vía prometedora hacia el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, pueden surgir problemas y complicaciones; como se ha descrito con la vacuna AN1792, la aparición de efectos adversos es una de las principales preocupaciones, ya que la hiper-reactividad es una posibilidad cuando se administra una inmunoterapia, pudiendo resultar más perjudicial que beneficiosa para el paciente al conducir a una mayor neurodegeneración a través de la indeseada activación inflamatoria. Además, es posible que se produzcan respuestas auto-reactivas de células T, lo que constituye un factor de seguridad crucial a vigilar.

Por último, destacar que parte del atractivo de las inmunoterapias es que se basan en el sistema inmunológico del paciente como tratamiento para la enfermedad; sin embargo, los pacientes en estadios avanzados de demencia suelen ser personas mayores, presentando sistemas inmunológicos más debilitados, ya sea por la edad o por estar inmunocomprometidos debido a comorbilidades, pudiendo provocar que la inmunoterapia de lugar a fallos. Así, la vacunación precoz, que previene la acumulación de placa antes de que se manifiesten los síntomas, puede ser más eficaz, a la vez que proporciona una justificación para el actual fracaso de las inmunoterapias A β en los ensayos, ya que éstas siempre se prueban en pacientes con enfermedad sintomática³⁵.

De este modo, al menos a corto plazo, se han concentrado los esfuerzos en el desarrollo de terapias pasivas por administración de anticuerpos anti-A β , y en ello hemos basado este trabajo de revisión.

3. OBJETIVOS:

Realizar una revisión bibliográfica sobre los tratamientos para la enfermedad de Alzheimer, principalmente en los basados en anticuerpos monoclonales anti-A β . Ante la cantidad ingente de literatura sobre el tema, nos hemos enfocado en la controversia surgida alrededor de la aprobación del aducanumab en junio de 2021, aprobación que se realizó bajo circunstancias excepcionales, y que sigue en cuestión, y en el anticuerpo lecanemab, que parece surgir como alternativa al aducanumab.

4. MATERIAL Y MÉTODOS:

4.1 Diseño:

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica mediante la búsqueda sistemática de estudios y artículos clínicos en las principales bases de datos como Medline (a través del buscador Pubmed), Embase o ClinicalTrials; La bibliografía de referencia se acotó y complementó con sugerencias del tutor del trabajo.

4.2 Estrategia de búsqueda:

Se realizaron diferentes búsquedas a lo largo de la elaboración del trabajo en las diferentes bases de datos mencionadas, aunque gran parte de los artículos seleccionados para la revisión fueron de Medline a través de PubMed. Se consideró adecuado el uso de los términos “Treatment Outcome”, “Alzheimer Disease”, “Aducanumab” y “Lecanemab”, empleándose como texto en los campos de registro del título y el resumen y como descriptores. Además se utilizaron los filtros “Free full text” para evitar trabajos a los que no tendríamos acceso y “Humans”. Así, la ecuación final de búsqueda resultó en: (Treatment Outcome[MeSH Terms] OR Treatment Outcome[Title/Abstract]) AND (Alzheimer Disease[MeSH Terms]) OR (Alzheimer disease[Title/Abstract]) AND (aducanumab[Title/Abstract]) OR (Lecanemab[Title/Abstract]) AND (Humans[Filter]) AND (Free Full Text[Filter]), ofreciendo 44 resultados.

Esta estrategia de búsqueda se adaptó al resto de bases de datos mencionadas. La búsqueda se realizó entre febrero y abril de 2023 y se completó, tal cual se ha comentado, con artículos sugeridos por el tutor y con el análisis del listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados.

4.3 Selección final de los artículos:

Se escogieron para su lectura y estudio los artículos que, tanto en inglés como en castellano, se adecuaron a los objetivos de búsqueda, principalmente resultados del tratamiento de aducanumab y lecanemab en la enfermedad de Alzheimer. Se excluyeron aquellos trabajos que no eran de acceso libre, que no fueran realizados en humanos o que no se centraran en la enfermedad de Alzheimer.

5. RESULTADOS:

5.1 EL ADUCANUMAB, SU CONTROVERSIA Y FRACASO:

El aducanumab fue aprobado en junio de 2021 por la FDA (U.S. Food and Drug Administration) para el tratamiento del Alzheimer, lo que causó un gran revuelo y polémica. En Europa no se ha llegado a aprobar su uso.

En un primer ensayo aleatorizado, con doble ciego y controlado con placebo en fase Ib se demostró que el fármaco era efectivo a dosis altas para limpiar las placas cerebrales de β -amiloide en aproximadamente el 50% de los pacientes; tras estos resultados, en 2015 se iniciaron dos ensayos clínicos idénticos en fase III, ENGAGE y EMERGE⁵⁹, y el estudio PRIME en fase Ib, donde se compararon dosis bajas y altas del fármaco frente a placebo en pacientes con deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer o que presentaban enfermedad de Alzheimer leve. Sobre los dos primeros ensayos, presentaron un diseño prácticamente idéntico, siendo doble ciego y controlado por placebo, durando 78 semanas; Estos pacientes se seleccionaron con diagnóstico positivo mediante tomografía por emisión de positrones (PET amiloide), y dos tercios eran portadores del alelo apoE4⁵⁹. El resultado principal a valorar fue el efecto del fármaco en relación a la valoración clínica de demencia (del inglés Clinical Dementia Rating o CDR), una escala utilizada para evaluar la gravedad de la demencia y el deterioro cognitivo en los individuos utilizada comúnmente en estudios de investigación y entornos clínicos para evaluar y clasificar las etapas de demencia; esta varía de 0 a 3 con las siguientes clasificaciones: CDR 0 (sin demencia o cognición normal), CDR 0.5 (demencia muy leve o demencia cuestionable), CDR 1 (demencia leve), CDR 2 (demencia moderada) y CDR 3 (demencia severa). Además, fue evaluado el efecto que producía sobre biomarcadores del LCR o sobre las placas amiloide mediante PET. El ensayo ENGAGE no mostró efectos clínicos beneficiosos comparándolo frente a placebo; en este estudio participaron un total de 1647 pacientes, de los cuales 545 estuvieron recibiendo un máximo de 20 infusiones intravenosas de placebo, siendo estas administradas aproximadamente una vez cada cuatro semanas. Las dosis que recibieron los pacientes enrolados fueron en función de si eran portadores de apoE4 o no con tal de obtener información sobre cómo las variaciones genéticas dentro de este gen podrían influir en la respuesta a

aducanumab; para los portadores, la dosis baja fue de 3 mg/kg mientras que la dosis alta fue de 6 mg/kg; en los no portadores la dosis baja fue de 6 mg/kg mientras que la dosis alta fue de 10 mg/kg.

Pero el ensayo EMERGE sí que mostró resultados estadísticamente significativos con la dosis alta. En este estudio participaron 1638 pacientes, de los cuales 548 recibieron placebo siguiendo el mismo esquema del otro estudio. Del mismo modo que en el ensayo ENGAGE, las dosis que recibieron de nuevo dependieron de si los pacientes eran portadores de apoE4 o no⁶⁰. Cabe resaltar que el ensayo EMERGE se detuvo inicialmente debido a su aparente futilidad; sin embargo, fue reanudado posteriormente al observarse beneficios en el grupo al que se le administraba la dosis alta, por tanto, los sujetos del ensayo EMERGE fueron “desenmascarados” frente a la apariencia de que el ensayo no era útil, pero una revisión por parte de la FDA mostró que los efectos beneficiosos del fármaco eran aparentes antes del desenmascaramiento, ya que en el grupo de participantes en el que se administró la dosis alta la puntuación del cuestionario Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB, una escala numérica utilizada para cuantificar la diversa gravedad de los síntomas de la demencia) fue un 0,39 (22%) inferior en comparación con el grupo placebo, cumpliendo con el criterio principal de cambio respecto al valor inicial en la CDR-SB a los 18 meses de tratamiento.

Se trató de explicar el motivo por el que se habían obtenido resultados en un ensayo y en otro no, surgiendo dos hipótesis. Una fue que en el ensayo ENGAGE se encontraron con más outliers (pacientes que finalizaron el ensayo prematuramente), pues una vez eliminados los resultados de estos individuos en este ensayo, al compararlo con el otro se obtenían unos resultados más homogéneos, mostrando beneficios. La otra hipótesis fue que en el ensayo ENGAGE, los pacientes que recibieron las dosis más altas fueron menos, comparándolo con el ensayo EMERGE⁶¹. De este modo, se observó en ambos ensayos que en aquellos pacientes a los que se les había administrado al menos 14 dosis de la dosis más alta de aducanumab, mostraron resultados similares en cuanto al descenso de la progresión de la enfermedad según el CDR (30% en EMERGE y 27% en ENGAGE)⁶². En cuanto a los datos que arrojaron sobre los efectos adversos, los eventos de ARIA fueron los más importantes:

MEDIDA	GRUPO DE PARTICIPANTES Número de casos (incidencia)			
	Placebo (1076 participantes de los que 742 eran portadores de apoE4)	3 mg/kg (756 participantes de los que 756 eran portadores de apoE4)	6 mg/kg (392 participantes de los que 66 eran portadores de apoE4)	10 mg/kg (1029 participantes de los que 674 eran portadores de apoE4)
ARIA	111 (10,3%)	274 (36,2%)	104 (26,5%)	425 (41,3%)
ARIA-E	29 (2,7%)	223 (29,5%)	83 (21,2%)	362 (35,2%)
Portadores de apoE4	16 (2,2%)	223 (29,5%)	25 (37,9%)	290 (43,0%)
No portadores de apoE4	13 (3,9%)	No aplicable	58 (17,8%)	72 (20,3%)
ARIA-H	71 (6,6%)	141 (18,7%)	50 (12,8%)	197 (19,1%)
Portadores de apoE4	14 (1,9%)	91 (12,0%)	11 (16,7%)	129 (19,1%)
No portadores de apoE4	10 (3,0%)	No aplicable	12 (3,7%)	22 (6,2%)

TABLA 2: INCIDENCIA DE ARIA⁶⁰

Por tanto, podemos observar que la incidencia de ARIA en pacientes tratados con aducanumab fue superior en portadores de apoE4 que en no portadores.

En cuanto al estudio PRIME, consistió en un ensayo de fase Ib, aleatorizado, de 12 meses, doble ciego y controlado por placebo, de dosis múltiples de aducanumab, seguido por un estudio de extensión a largo plazo con dosis cegada de 42 meses, que se realizó en 33 sitios de EEUU. A los pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer prodrómica o leve y PET de A β visualmente positiva⁶³ se les administraron infusiones intravenosas mensuales de placebo o aducanumab a diferentes dosis durante un año siguiendo un diseño escalonado con grupos paralelos. Los grupos de tratamiento fueron: grupos 1-3 consistentes en aducanumab 1 mg/kg (n=30), aducanumab 3mg/kg (n=30) y placebo (n=20) en paralelo; cuando la inscripción fue abierta, los grupos 4 y 5 con aducanumab hasta 10 mg/kg (n=30) y placebo (n=10) se inscribieron en paralelo con los grupos 1- 3. Una vez completada la inscripción 1-5, comenzó la inscripción con los grupos 6 y 7 aducanumab hasta 30 mg/kg (n=30) dosis real 6 mg/kg y placebo (n=10). Inicialmente el ensayo se diseñó para administrar hasta 30 mg/kg, pero aparecieron casos de ARIA a la dosis de 10 mg/kg por lo que se decidió no aumentar la dosis. Además, los grupos de tratamiento estaban estratificados por estado de apoE4 al igual que los anteriores. Finalmente, los pacientes que completaron el período de doble ciego y que cumplían con ciertos criterios de elegibilidad ingresaron al estudio

de extensión a largo plazo. En cuanto a la seguridad, del mismo modo que en los anteriores ensayos, el principal efecto adverso surgido fue ARIA-E, siendo dependiente de la dosis y más común en portadores de apoE4. El tratamiento con aducanumab redujo las placas A β cerebrales medidas mediante imágenes PET de florbetapir F18 (agente radiofarmacéutico usado en PET para la detección de placas amiloides en el cerebro por su elevada especificidad para unirse al β -amiloide) de manera dependiente de la dosis y el tiempo⁶⁴.

Tras todo esto, en octubre de 2019, y antes de la aparición de las publicaciones científicas con los resultados de los ensayos, la compañía promotora de los ensayos, Biogen, anunció la solicitud de aprobación del aducanumab a la FDA, en base a unos análisis post hoc realizados con una inusual estrecha colaboración con la FDA⁶⁵, que mostraban un descenso del 22% en la puntuación del cuestionario CDR-SB entre los pacientes que recibieron dosis altas en el ensayo EMERGE, pero no en el ENGAGE. La única evidencia clara parecía un efecto en la evolución de las placas amiloides evaluadas por PET.

En noviembre de 2020 tuvo lugar la reunión del comité asesor de la FDA, en la que se preguntó a los 11 expertos externos si los datos de estos análisis eran suficientes para obtener la aprobación: diez votaron 'no', uno votó 'incierto' y ninguno votó 'sí'⁶⁶. Sin embargo posteriormente, en abril de 2021, un consejo interno de la FDA estimó que el efecto del aducanumab sobre las placas de β -amiloide (variable subrogada) podría enlentecer la progresión de la enfermedad de Alzheimer (beneficio clínico), cumpliendo así la exigencia para una 'aprobación acelerada', que requiere que el fármaco tenga un efecto en una variable subrogada que permita predecir, con una 'probabilidad razonable', un beneficio clínico⁶⁷. Finalmente, cinco miembros del consejo votaron a favor de la aprobación acelerada del aducanumab, uno se abstuvo y otro votó en contra⁶⁸, quedando sujeta dicha aprobación a la realización por parte de Biogen de un estudio 'confirmatorio' que 'verifique' la eficacia clínica del aducanumab. La ficha técnica inicial señalaba que el aducanumab estaba indicado para pacientes en cualquier estado evolutivo de enfermedad de Alzheimer, pero en los ensayos clínicos sólo se incluyeron pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o con deterioro cognitivo leve por enfermedad de Alzheimer. Esto provocó una

indignación generalizada en el campo, ante la cual la FDA actuó corrigiendo este error y, un mes después, limitó el fármaco a la población incluida en los ensayos⁶⁹.

El 17 de diciembre de 2021, seis meses después de que el aducanumab fuese autorizado por la FDA en Estados Unidos⁶⁹, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) rechazó la autorización de su uso y comercialización para el tratamiento de pacientes diagnosticados de Alzheimer, al considerar que la relación beneficio-riesgo para el paciente era negativa; indicando que el mecanismo de acción consistente en la reducción de las placas de amiloide no se acompañaba de una mejoría clínica en pacientes diagnosticados de Alzheimer leve. Además, se señaló que no mostraba ser suficientemente seguro, existiendo pacientes que presentaban imágenes cerebrales con anormalidades sugestivas de inflamación o sangrado que serían difícilmente supervisadas y tratadas en la práctica clínica⁷⁸.

Esta decisión trajo una serie de consecuencias a nivel mundial: el 22 de diciembre, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de Inglaterra decidió suspender la evaluación de dicho medicamento⁷⁹. Por otro lado, un grupo de expertos concluyó que sería prematuro que Health Canada, la agencia reguladora canadiense, autorizase el aducanumab⁷⁰ (Chertkow et al., 2021), y en Australia se llegó a la misma conclusión⁷¹.

En Estados Unidos, la situación es bastante compleja ya que, en septiembre de 2021, y por primera vez, miembros del Congreso solicitaron directamente a la agencia reguladora americana (FDA) datos e informes sobre el proceso de autorización del aducanumab, debido a sospechas de anormalidades en el proceso de revisión de este medicamento⁷². Paralelamente, la acogida del aducanumab en el mercado americano fue tan nefasta que, ante la falta de ventas, Biogen redujo su precio en diciembre casi en un 50%, de 56.000 a 28.200 dólares.

A día de hoy, en el registro americano (clinicaltrials.gov), hay registrados doce ensayos clínicos (completados, prematuramente concluidos o en marcha) donde se incluyen los pacientes tratados con este anticuerpo monoclonal según la ficha técnica autorizada en Estados Unidos⁶⁹, por lo que cabe esperar nuevos resultados en un futuro que arrojen claridad a su situación.

5.2 COMPARATIVOS CON EL ADUCANUMAB:

La empresa farmacéutica Lilly inició el 26 de octubre de 2021 un ensayo de fase III comparando aducanumab con donanemab (también conocido como N3pG), otro anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que reconoce A β 42 (p3-42), una modificación de piroglutamato en la posición 3 de la secuencia del A β (pGlu3), y que se ha comprobado agrega a las placas de amiloide. El fundamento de este anticuerpo monoclonal es que es necesario atacar la placa depositada para eliminar la carga amiloide existente del cerebro, en lugar de simplemente prevenir la deposición de nuevas placas o el crecimiento de placas existentes⁷³. El ensayo comparativo se realizó en 200 pacientes, donde las medidas de resultado primarias donanemab versus aducanumab fueron:

- Porcentaje de participantes que alcanzan la eliminación completa de la placa de amiloide en PET medido con florbetapir F18 (superioridad, es decir, cuál de los dos es más eficaz a la hora de eliminar completamente la placa de amiloide).
- Porcentaje de participantes que alcanzan la eliminación completa de la placa de amiloide en la exploración PET medido con florbetapir F18 en la subpoblación de estudio (superioridad).

Algunas de las medidas de resultado secundarias donanemab versus aducanumab fueron:

- Cambio absoluto medio desde el inicio en la placa de amiloide cerebral en la exploración PET con Florbetapir F18 (Superioridad) a los 6, 12 y 18 meses.
- Tiempo para alcanzar la eliminación completa de la placa de amiloide.
- Porcentaje de participantes que alcanzan la eliminación completa de la placa de amiloide en la PET con florbetapir F18 (superioridad) a los 12 y 18 meses⁷⁷.

Tras realizar el estudio, Eli Lilly and Company anunció que donanemab había alcanzado los objetivos primarios y secundarios del estudio clínico de fase III Trailblazer-Alz 4, tras el análisis de la variable principal a los 6 meses. “El objetivo de este primer estudio comparativo era responder a preguntas importantes sobre

potenciales diferencias en la reducción de placa amiloide con ambos tratamientos”, afirmaba el Dr. Mark Mintun, vicepresidente del área terapéutica de dolor y neurodegeneración de Eli Lilly and Company; y añadía “Además, es importante destacar que se trata del primer estudio en el que se obtuvieron tasas de las conocidas como ARIA de forma paralela, usando métodos idénticos para su evaluación en la misma cohorte de pacientes, demostrando que no hay relación entre la tasa de eliminación de la placa amiloide y la tasa de incidencia de ARIA”. En los resultados de la segunda variable primaria, la eliminación de placa amiloide del cerebro, definida como la reducción de los niveles de la placa por debajo de 24,1 centiloideas, se consiguió en un 37,9% de los pacientes tratados con donanemab (25 de 66), frente al 1,6% de los pacientes tratados con aducanumab (1 de 64) tras 6 meses de tratamiento. El 38,5% de los pacientes tratados con donanemab (10 de 26) alcanzaron la eliminación de la placa amiloide, en comparación con el 3,8% de los pacientes tratados con aducanumab (1 de 26) a los 6 meses. Además, dentro de los objetivos secundarios clave, donanemab demostró reducir los niveles de placa amiloide en el cerebro en un 65,2% en comparación con el nivel inicial, frente al 17% logrado por aducanumab a los 6 meses⁸⁰.

Por otro lado, como parte del acuerdo de comercialización con la FDA, Biogen y Eisai se comprometieron a realizar un ensayo clínico de fase IV, post-autorización, frente a placebo, que debería confirmar la eficacia clínica del aducanumab. Biogen anunció en diciembre de 2021 que este ensayo se iniciaría en junio de 2022, incluyendo en este 1.300 casos a los que se seguirá durante 18 meses. Se espera que el ensayo esté concluido en junio de 2026.

5.3 EL LECANEMAB, ¿UNA ESPERANZA DE FUTURO?

Este fármaco fue bien tolerado en un primer estudio en fase I, con una exposición proporcional a la dosis⁷⁴, dando pie al inicio de un estudio de fase IIb de prueba de concepto y de eficacia en función de la dosis para evaluar los efectos del anticuerpo en sujetos con deterioro cognitivo leve producido por la enfermedad de Alzheimer y demencia leve por Alzheimer. El uso de la metodología bayesiana con un criterio de valoración primario de 12 meses en este estudio de 18 meses pretendía ofrecer la oportunidad de pasar lo antes posible a la fase III si se cumplía un criterio de éxito riguroso temprano en cualquier análisis intermedio; o simplemente proceder según

el protocolo a la aleatorización completa y finalización del estudio a los 18 meses en caso de no cumplir dicha condición.

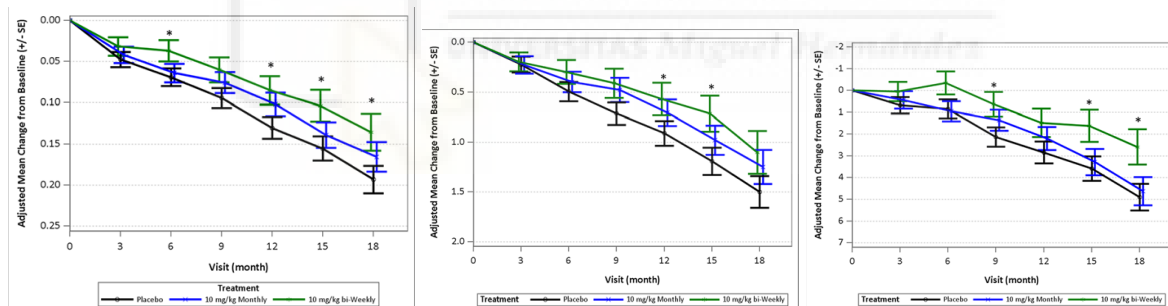
Como se ha comentado, se dividió a los participantes en dos subgrupos: deterioro cognitivo leve debido a Alzheimer y demencia leve por Alzheimer; se confirmó la presencia de amiloide en todos los participantes mediante PET amiloide o valores de A β 42 en LCR para determinar su elegibilidad. El criterio de valoración primario fue el cambio al valor basal a los 12 meses en ADCOMS, el cual consta de 4 ítems en la subescala cognitiva de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer, 2 ítems del miniexamen del estado mental y los 6 ítems de suma de cajas de clasificación de demencia clínica⁷⁵.

Finalmente, un total de 854 recibieron tratamiento aleatorizado (609 pacientes lecanemab y 245 placebo) entre diciembre de 2012 y noviembre de 2017, en 117 centros de Norteamérica, Europa y la región de Asia-Pacífico.

Aunque la dosis quincenal de 10 mg/kg de lecanemab se identificó como la dosis diana ED90 (dosis del fármaco que produce efecto terapéutico en el 90% de los pacientes), no recibió el mayor número de sujetos, ya que tras una revisión exhaustiva de los datos una autoridad reguladora solicitó que los portadores de apoE4 (homocigotos y heterocigotos) dejaran de recibir la dosis quincenal de 10 mg/kg de lecanemab en adelante, y este enfoque se adoptó para todas las aleatorizaciones posteriores. Al mismo tiempo se solicitó que se suspendiera la administración del fármaco del estudio, sin excepción, a todos los portadores de apoE4 (homocigotos y heterocigotos) que fueron aleatorizados a la dosis quincenal de 10 mg/kg y llevaban menos de 6 meses en el estudio. Debido a esto, el grupo de lecanemab 10 mg/kg quincenal tuvo menos sujetos en comparación con el de 10 mg/kg mensual con un porcentaje menor de portadores de apoE4 (30%) en comparación con todos los demás grupos de tratamiento. Por lo demás, las características demográficas y basales fueron similares entre los grupos de tratamiento, exceptuando un mayor número de varones en el grupo de lecanemab en comparación con el placebo (54% frente a 42%).

Se produjeron interrupciones en el 23,7% de los sujetos tratados con placebo y en el 36% de los tratados con lecanemab. Las interrupciones se debieron mayormente a

eventos ARIA-E que dieron lugar a la interrupción según el protocolo, y por la aplicación de la solicitud de la Autoridad Reguladora mencionada. Las interrupciones debidas a efectos adversos fueron similares entre placebo y lecanemab⁷⁶. El análisis primario a los 12 meses de tratamiento para todos los pacientes indicó que la dosis de 10 mg/kg quincenal tenía un 64% de probabilidad de mejorar clínicamente a los pacientes respecto al placebo, con un 25% menos de declive en ADCOMS, no alcanzando el umbral de probabilidad pre-especificado en los objetivos primarios establecido en un 80%. En los análisis convencionales, lecanemab mostró una reducción dependiente de la dosis en el cambio respecto al valor basal en ADCOMS a los 18 meses con un 30% menos de deterioro cognitivo, en comparación con placebo con 10 mg/kg quincenales. y un 15% con los 10 mg/kg mensuales. Lecanemab redujo el deterioro clínico en CDR-SB, con un 26% menos de deterioro en la dosis quincenal y un 17% en la mensual en comparación con placebo. La dosis quincenal de lecanemab redujo el deterioro clínico en ADAS-Cog14 (la escala para la evaluación de las alteraciones cognitivas) durante 18 meses, con un 47% menos de declive en comparación con placebo⁷⁶.



FIGURAS 1,2 y 3: EVALUACIONES DE EFICACIA. 1: Cambio respecto al valor basal para dosis quincenales y mensuales de 10 mg/kg en ADCOMS. 2: Resultados para las dosis quincenales y mensuales de 10 mg/kg en CDR-SB. 3: Resultados para dosis quincenales y mensuales de 10 mg/kg en ADAS-Cog14. Tomadas de Swanson et al⁷⁶.

En noviembre de 2022 Biogen publicó los resultados del estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, de fase III confirmatorio global en el que participaron 1795 personas con enfermedad de Alzheimer temprana (grupo lecanemab: 898; grupo placebo: 897) realizado en 235 centros alrededor de América del norte, Europa, y Asia. Los participantes fueron aleatorizados 1:1 para

recibir placebo o lecanemab 10 mg/kg intravenoso cada dos semanas, y la aleatorización se estratificó según el subgrupo clínico (deterioro cognitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Alzheimer leve), presencia o ausencia de medicación sintomática de enfermedad de Alzheimer aprobada concomitante en línea de base (como inhibidores de la acetilcolinesterasa, memantina o ambos), estado de apoE4 y región geográfica. El criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio a los 18 meses en CDR-SB, la escala cognitiva y funcional global; además, se evaluaron en sub-estudios opcionales los cambios longitudinales en la patología de tau del cerebro, medidos por PET de tau y biomarcadores de patología de enfermedad de Alzheimer en el LCR. El cambio medio de CDR-SB desde el inicio a los 18 meses fue de 1,21 y 1,66 para los grupos de lecanemab y placebo, respectivamente. El tratamiento con lecanemab produjo resultados muy significativos desde el punto de vista estadístico, reduciendo el deterioro clínico en la escala cognitiva y funcional global, en comparación con el placebo a los 18 meses en -0,45, lo que representa una desaceleración del 27% de la disminución cognitiva. A partir de los seis meses (diferencia: -0,17), y aumentando la diferencia absoluta con el tiempo en todos los puntos temporales cada 3 meses, el tratamiento mostró cambios estadísticamente significativos en CDR-SB desde el inicio en comparación con el placebo.

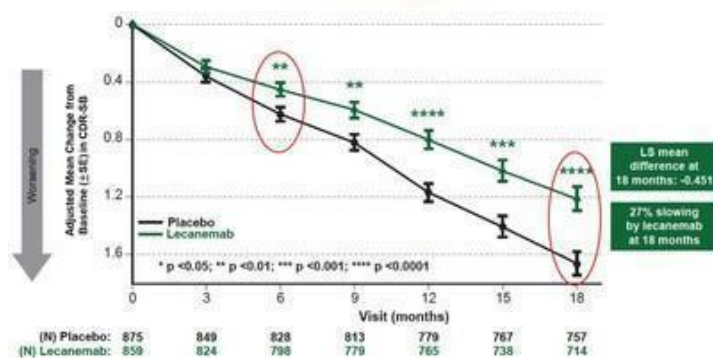


FIGURA 4: RESULTADOS DE EFICACIA DE CLARITY AD. Imagen tomada de la web de Biogen⁸¹.

En el subestudio de PET amiloide, el tratamiento con lecanemab mostró una reducción estadísticamente significativa en la carga de placa amiloide en todos los puntos de tiempo a partir de los 3 meses. El cambio medio en Centiloids a los 18 meses fue -55,5 y 3,6 para los grupos de lecanemab y placebo, respectivamente;

redujo la disminución de la función cognitiva en un 26 % en ADAS-Cog14 a los 18 meses. En la evaluación de ADCOMS, lecanemab ralentizó la progresión de la enfermedad en un 24 % a los 18 meses.

Los eventos adversos más comunes (menos del 10 %) en el grupo de lecanemab fueron reacciones a la infusión (lecanemab: 26,4 %; placebo: 7,4 %), ARIA-H (microhemorragias cerebrales combinadas, macrohemorragias cerebrales y siderosis superficial; lecanemab: 17,3 %; placebo: 9,0 %), ARIA-E (edema/derrame; lecanemab: 12,6 %; placebo: 1,7 %) y dolor de cabeza (lecanemab: 11,1 %; placebo: 8,1 %). Las reacciones a la infusión fueron en su mayoría de leves a moderadas (grado 1-2: 96 %) y ocurrieron con la primera dosis (75 %). En general, el perfil de incidencia de ARIA de lecanemab estuvo dentro de las expectativas según los resultados del ensayo de fase II⁸¹. Estos resultados parecen más sólidos y esperanzadores que los derivados de los estudios con aducanumab.

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

Frente a la marcada importancia que supone la lucha contra la enfermedad de Alzheimer, se puede afirmar que se ha explorado una nueva línea de fármacos, los anticuerpos monoclonales anti-A β , que han mostrado potencial para el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, si bien es cierto que han abierto una nueva ventana, los estudios analizados en este trabajo indican que es necesario seguir investigando para extraer todo su potencial, obtener más evidencias y optimizar el protocolo terapéutico. Estos anticuerpos anti-A β presentan un mecanismo de acción que rompe que todos los anteriores (y actuales) usados ante esta patología, dejando de tratar las consecuencias para pasar a intentar tratar una posible causa; significando esto una gran ventaja terapéutica. Cabe resaltar que sigue en discusión la hipótesis que el amiloide sea la causa principal de la enfermedad de Alzheimer, dado el fracaso de terapias anteriores contra el A β .

En general, estos fármacos presentan un perfil de seguridad bastante aceptable, presentando efectos adversos a la dosis máxima que revierten con la retirada del tratamiento. La siguiente dosis no presenta efectos adversos atribuibles al tratamiento, manteniendo la eficacia. Destacar los eventos de ARIA que presentan

asociados en gran parte al uso de este tipo de fármacos (tanto a ARIA-E como ARIA-H), que a pesar de ser esperados han de ser tenidos en cuenta.

Centrándonos en aducanumab, a nivel farmacocinético es necesario realizar más ensayos clínicos ya que como referencias sólo encontramos los ensayos clínicos y de seguridad EMERGE y ENGAGE, donde se administraron dosis durante 18 meses; a pesar de ello podemos afirmar con los datos actuales que la dosis óptima es la de 10 mg/kg. Además, hay que resaltar la importancia de ser portador o no de apoE4 a la hora de aplicarlo en tratamiento, ya que la incidencia de efectos adversos en los portadores resulta ser mayor. En el estudio PRIME los resultados fueron similares, no superándose la dosis de 10 mg/kg.

Aún así, a día de hoy, aducanumab no resulta un fármaco muy prometedor de cara al futuro, ya que a pesar de su aprobación por la FDA, ha quedado suspendida su aprobación en el resto del mundo, y está teniendo una escasa acogida en el mercado estadounidense. Además, recientes comparaciones con otros anticuerpos anti-A β como la del donanemab, citada aquí, lo ponen en evidencia, mostrando este mayor eficacia y una reducción del tiempo de espera para los resultados.

En este contexto surge el lecanemab, del cual se determina 10 mg/kg intravenoso cada dos semanas como la dosis óptima y se realizan varios ensayos clínicos valorados a los 18 meses. Estos reflejaron resultados bastante esperanzadores, destacando el hecho de que en la evaluación de ADCOMS ralentizó la evolución de la enfermedad en un 24%, suponiendo esto una gran noticia que se debe seguir investigando y sometiéndose a estudios y ensayos clínicos.

En conclusión, con esta nueva línea de tratamientos se ha hallado un enfoque diferente para tratar esta enfermedad, y pese a que el aducanumab tal vez no sea el fármaco definitivo, sí que ha abierto un abanico de posibilidades para tratar de encontrar un tratamiento eficaz para la enfermedad de Alzheimer, surgiendo fármacos como el lecanemab o donanemab que arrojan esperanza para lograr poner fin a esta patología que supone un problema de salud global.

7. **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016 Jul 30;388(10043):505-17. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1. Epub 2016 Feb 24.
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan;9(1):63-75.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
3. Bright Focus Foundation. Alzheimer's overview. 2021. Disponible en: <https://www.brightfocus.org/alzheimers/overview>.
4. Alzforum. Mutations. 2022. Disponible en: <https://www.alzforum.org/mutations>.
5. Lanoiselée HM, Nicolas G, Wallon D, Rovelet-Lecrux A, Lacour M, Rousseau S, Richard AC, Pasquier F, Rollin-Sillaire A, Martinaud O, Quillard-Muraine M, de la Sayette V, Boutoleau-Bretonniere C, Etcharry-Bouyx F, Chauviré V, Sarazin M, le Ber I, Epelbaum S, Jonveaux T, Rouaud O, Ceccaldi M, Félician O, Godefroy O, Formaglio M, Croisile B, Auriacombe S, Chamard L, Vincent JL, Sauvée M, Marelli-Tosi C, Gabelle A, Ozsancak C, Pariente J, Paquet C, Hannequin D, Campion D; collaborators of the CNR-MAJ project. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med*. 2017 Mar 28;14(3):e1002270. doi: 10.1371/journal.pmed.1002270.
6. Small SA, Duff K. Linking Abeta and tau in late-onset Alzheimer's disease: a dual pathway hypothesis. *Neuron*. 2008 Nov 26;60(4):534-42. doi: 10.1016/j.neuron.2008.11.007.
7. Lambert MA, Bickel H, Prince M, Fratiglioni L, Von Strauss E, Frydecka D, Kiejna A, Georges J, Reynish EL. Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. *Eur J Neurol*. 2014 Apr;21(4):563-9. doi: 10.1111/ene.12325. Epub 2014 Jan 13.

8. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 Apr 21.
9. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21.
10. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):280-92. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003. Epub 2011 Apr 21.
11. Kivipelto M, Solomon A. Cholesterol as a risk factor for Alzheimer's disease - epidemiological evidence. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2006;185:50-7. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00685.
12. Kalaria RN. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000 Mar-Apr;21(2):321-30. doi: 10.1016/s0197-4580(00)00125-1.
13. Luchsinger JA, Mayeux R. Cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2004 Jul;6(4):261-6. doi: 10.1007/s11883-004-0056-z.

14. Regalado Doña PJ, Azpiazu Artigas P, Sánchez Guerra ML, Almenar Monfort C. Factores de riesgo vascular y enfermedad de Alzheimer [Vascular risk factors and Alzheimer's disease]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009 Mar-Apr;44(2):98-105. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2008.12.004. Epub 2009 Mar 5.
15. de Bruijn RF, Bos MJ, Portegies ML, Hofman A, Franco OH, Koudstaal PJ, Ikram MA. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med*. 2015 Jul 21;13:132. doi: 10.1186/s12916-015-0377-5.
16. Genin E, Hannequin D, Wallon D, Sleegers K, Hiltunen M, Combarros O, Bullido MJ, Engelborghs S, De Deyn P, Berr C, Pasquier F, Dubois B, Tognoni G, Fiévet N, Brouwers N, Bettens K, Arosio B, Coto E, Del Zompo M, Mateo I, Epelbaum J, Frank-Garcia A, Helisalmi S, Porcellini E, Pilotto A, Forti P, Ferri R, Scarpini E, Siciliano G, Solfrizzi V, Sorbi S, Spalletta G, Valdivieso F, Vepsäläinen S, Alvarez V, Bosco P, Mancuso M, Panza F, Nacmias B, Bossù P, Hanon O, Piccardi P, Annoni G, Seripa D, Galimberti D, Licastro F, Soininen H, Dartigues JF, Kamboh MI, Van Broeckhoven C, Lambert JC, Amouyel P, Campion D. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry*. 2011 Sep;16(9):903-7. doi: 10.1038/mp.2011.52. Epub 2011 May 10.
17. Guerreiro R, Hardy J. Genetics of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2014 Oct;11(4):732-7. doi: 10.1007/s13311-014-0295-9.
18. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry*. 2015 Jan 1;77(1):43-51. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.05.006. Epub 2014 May 17.
19. Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Aug 19;10(9):698-712. doi: 10.1038/nrd3505.
20. Boyle PA, Wilson RS, Yu L, Barr AM, Honer WG, Schneider JA, Bennett DA. Much of late life cognitive decline is not due to common neurodegenerative

- pathologies. *Ann Neurol.* 2013 Sep;74(3):478-89. doi: 10.1002/ana.23964. Epub 2013 Jul 10.
21. Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Shikamoto Y, Tsuchiya K, Yagishita S, Beach T, Rogers J, Schwab C, McGeer PL. Distinct isoforms of tau aggregated in neurons and glial cells in brains of patients with Pick's disease, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.* 2001 Feb;101(2):167-73. doi: 10.1007/s004010000283.
22. de Dios C, Bartolessis I, Roca-Agujetas V, Barbero-Camps E, Mari M, Morales A, Colell A. Oxidative inactivation of amyloid beta-degrading proteases by cholesterol-enhanced mitochondrial stress. *Redox Biol.* 2019 Sep;26:101283. doi: 10.1016/j.redox.2019.101283. Epub 2019 Jul 25.
23. Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature.* 2013 Sep 5;501(7465):45-51. doi: 10.1038/nature12481.
24. Bermejo P, Martín-Aragón S. Enfermedad de Alzheimer. La nutrición como factor protector. *Farmacia Profesional.* 2008;22(5):54-8.
25. Boada M. Protocol per al tractament de la malaltia de L'Alzheimer. Societat Catalana de Neurologia. 2004.
26. Rayner AV, O'Brien JG, Schoenbachler B. Behavior disorders of dementia: recognition and treatment. *Am Fam Physician.* 2006 Feb 15;73(4):647-52. Erratum in: *Am Fam Physician.* 2006 Dec 15;74(12):2024. Schoenbachler, Ben [corrected to Schoenbachler, Ben].
27. Muñoz Giménez N, Mora Corberá E. Tratamientos farmacológicos de la enfermedad de Alzheimer. Estudio comparativo de uso en la Comunidad de Aragón. 2010.
28. Flicker L. Acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *BMJ.* 1999 Mar 6;318(7184):615-6. doi: 10.1136/bmj.318.7184.615.

29. Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*. 1982 Jul 30;217(4558):408-14. doi: 10.1126/science.7046051.
30. Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, Burns AS, Holmes C, Jacoby R, Johnson T, Knapp M, Lindesay J, O'Brien JT, Wilcock G, Katona C, Jones RW, DeCesare J, Rodger M; CALM-AD Trial Group. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2007 Oct 4;357(14):1382-92. doi: 10.1056/NEJMoa066583.
31. Zhou L, Barão S, Laga M, Bockstael K, Borgers M, Gijzen H, Annaert W, Moechars D, Mercken M, Gevaert K, De Strooper B. The neural cell adhesion molecules L1 and CHL1 are cleaved by BACE1 protease in vivo. *J Biol Chem*. 2012 Jul 27;287(31):25927-40. doi: 10.1074/jbc.M112.377465. Epub 2012 Jun 12. Erratum in: *J Biol Chem*. 2012 Sep 28;287(40):33719. Gevaer, Kris [corrected to Gevaert, Kris].
32. Vassar R. BACE1 inhibitor drugs in clinical trials for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2014 Dec 24;6(9):89. doi: 10.1186/s13195-014-0089-7.
33. Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, Kieburtz K, He F, Sun X, Thomas RG, Aisen PS; Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee; Siemers E, Sethuraman G, Mohs R; Semagacestat Study Group. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):341-50. doi: 10.1056/NEJMoa1210951.
34. Strömberg K, Eketjäll S, Georgievska B, Tunblad K, Eliason K, Olsson F, Radesäter AC, Klintonberg R, Arvidsson PI, von Berg S, Fälting J, Cowburn RF, Dabrowski M. Combining an amyloid-beta (A β) cleaving enzyme inhibitor with a γ -secretase modulator results in an additive reduction of A β production. *FEBS J*. 2015 Jan;282(1):65-73. doi: 10.1111/febs.13103. Epub 2014 Nov 7.

35. Valiukas Z, Ephraim R, Tangalakis K, Davidson M, Apostolopoulos V, Feehan J. Immunotherapies for Alzheimer's Disease-A Review. *Vaccines (Basel)*. 2022 Sep 14;10(9):1527. doi: 10.3390/vaccines10091527.
36. Uddin MS, Kabir MT, Mamun AA, Barreto GE, Rashid M, Perveen A, Ashraf GM. Pharmacological approaches to mitigate neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jul;84:106479. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106479. Epub 2020 Apr 27.
37. Counil H, Krantic S. Synaptic Activity and (Neuro)Inflammation in Alzheimer's Disease: Could Exosomes be an Additional Link? *J Alzheimers Dis*. 2020;74(4):1029-1043. doi: 10.3233/JAD-191237.
38. Papatriantafyllou M. Immunotherapy: Immunological bullets against Alzheimer's disease. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jan;13(1):2-3. doi: 10.1038/nri3368. Epub 2012 Dec 7.
39. Louveau A, Harris TH, Kipnis J. Revisiting the Mechanisms of CNS Immune Privilege. *Trends Immunol*. 2015 Oct;36(10):569-577. doi: 10.1016/j.it.2015.08.006.
40. Unger MS, Li E, Scharnagl L, Poupardin R, Altendorfer B, Mrowetz H, Hutter-Paier B, Weiger TM, Heneka MT, Attems J, Aigner L. CD8+ T-cells infiltrate Alzheimer's disease brains and regulate neuronal- and synapse-related gene expression in APP-PS1 transgenic mice. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:67-86. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.070. Epub 2020 May 29.
41. Schettlers STT, Gomez-Nicola D, Garcia-Vallejo JJ, Van Kooyk Y. Neuroinflammation: Microglia and T Cells Get Ready to Tango. *Front Immunol*. 2018 Jan 25;8:1905. doi: 10.3389/fimmu.2017.01905.
42. Monsonogo A, Nemirovsky A, Harpaz I. CD4 T cells in immunity and immunotherapy of Alzheimer's disease. *Immunology*. 2013 Aug;139(4):438-46. doi: 10.1111/imm.12103.

43. Kabir MT, Uddin MS, Mathew B, Das PK, Perveen A, Ashraf GM. Emerging Promise of Immunotherapy for Alzheimer's Disease: A New Hope for the Development of Alzheimer's Vaccine. *Curr Top Med Chem.* 2020;20(13):1214-1234. doi: 10.2174/1568026620666200422105156.
44. Cacabelos R. How plausible is an Alzheimer's disease vaccine? *Expert Opin Drug Discov.* 2020 Jan;15(1):1-6. doi: 10.1080/17460441.2019.1667329. Epub 2019 Sep 17.
45. Söllvander S, Nikitidou E, Gallasch L, Zyśk M, Söderberg L, Sehlin D, Lannfelt L, Erlandsson A. The A β protofibril selective antibody mAb158 prevents accumulation of A β in astrocytes and rescues neurons from A β -induced cell death. *J Neuroinflammation.* 2018 Mar 28;15(1):98. doi: 10.1186/s12974-018-1134-4.
46. Tucker S, Möller C, Tegerstedt K, Lord A, Laudon H, Sjö Dahl J, Söderberg L, Spens E, Sahlin C, Waara ER, Satlin A, Gellerfors P, Osswald G, Lannfelt L. The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- β protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(2):575-88. doi: 10.3233/JAD-140741.
47. Sehlin D, Hedlund M, Lord A, Englund H, Gellerfors P, Paulie S, Lannfelt L, Pettersson FE. Heavy-chain complementarity-determining regions determine conformation selectivity of anti-a β antibodies. *Neurodegener Dis.* 2011;8(3):117-23. doi: 10.1159/000316530. Epub 2010 Aug 13.
48. Sehlin D, Englund H, Simu B, Karlsson M, Ingelsson M, Nikolajeff F, Lannfelt L, Pettersson FE. Large aggregates are the major soluble A β species in AD brain fractionated with density gradient ultracentrifugation. *PLoS One.* 2012;7(2):e32014. doi: 10.1371/journal.pone.0032014. Epub 2012 Feb 15.
49. Magnusson K, Sehlin D, Syvänen S, Svedberg MM, Philipson O, Söderberg L, Tegerstedt K, Holmquist M, Gellerfors P, Tolmachev V, Antoni G, Lannfelt L, Hall H, Nilsson LN. Specific uptake of an amyloid- β protofibril-binding antibody-tracer in A β PP transgenic mouse brain. *J Alzheimers Dis.* 2013;37(1):29-40. doi: 10.3233/JAD-130029.

50. Lacor PN, Buniel MC, Chang L, Fernandez SJ, Gong Y, Viola KL, Lambert MP, Velasco PT, Bigio EH, Finch CE, Krafft GA, Klein WL. Synaptic targeting by Alzheimer's-related amyloid beta oligomers. *J Neurosci*. 2004 Nov 10;24(45):10191-200. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3432-04.2004.
51. Englund H, Sehlin D, Johansson AS, Nilsson LN, Gellerfors P, Paulie S, Lannfelt L, Pettersson FE. Sensitive ELISA detection of amyloid-beta protofibrils in biological samples. *J Neurochem*. 2007 Oct;103(1):334-45. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04759.x. Epub 2007 Jul 10.
52. Lord A, Gumucio A, Englund H, Sehlin D, Sundquist VS, Söderberg L, Möller C, Gellerfors P, Lannfelt L, Pettersson FE, Nilsson LN. An amyloid-beta protofibril-selective antibody prevents amyloid formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2009 Dec;36(3):425-34. doi: 10.1016/j.nbd.2009.08.007. Epub 2009 Aug 22.
53. Hettmann T, Gillies SD, Kleinschmidt M, Piechotta A, Makioka K, Lemere CA, Schilling S, Rahfeld JU, Lues I. Development of the clinical candidate PBD-C06, a humanized pGlu3-A β -specific antibody against Alzheimer's disease with reduced complement activation. *Sci Rep*. 2020 Feb 24;10(1):3294. doi: 10.1038/s41598-020-60319-5.
54. Wisniewski T, Drummond E. Developing therapeutic vaccines against Alzheimer's disease. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(3):401-15. doi: 10.1586/14760584.2016.1121815. Epub 2015 Dec 11.
55. Ishiura S, Yoshida T. Plant-based vaccines for Alzheimer's disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2019;95(6):290-294. doi: 10.2183/pjab.95.020.
56. Barrera-Ocampo A, Lopera F. Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease? *Colomb Med (Cali)*. 2016 Dec 30;47(4):203-212.
57. Adeloye OO, David OB, Idowu O. Amyloid- Immunotherapy on Alzheimer disease: Prevention and Therapeutic Target. *J Dermatol Res Rev Rep*. 2020.
58. Liu DQ, Lu S, Zhang L, Huang YR, Ji M, Sun XY, Liu XG, Liu RT. Yeast-Based A β 1-15 Vaccine Elicits Strong Immunogenicity and Attenuates

Neuropathology and Cognitive Deficits in Alzheimer's Disease Transgenic Mice. *Vaccines* (Basel). 2020 Jul 1;8(3):351. doi: 10.3390/vaccines8030351.

59. Schneider L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2020 Feb;19(2):111-112. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30480-6. Epub 2019 Dec 4.
60. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, Suhy J, Forrestal F, Tian Y, Umans K, Wang G, Singhal P, Budd Haeberlein S, Smirnakis K. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2022 Jan 1;79(1):13-21. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.4161.
61. Kuller LH, Lopez OL. ENGAGE and EMERGE: Truth and consequences? *Alzheimers Dement*. 2021 Apr;17(4):692-695. doi: 10.1002/alz.12286. Epub 2021 Mar 3.
62. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, Suhy J, Forrestal F, Tian Y, Umans K, Wang G, Singhal P, Budd Haeberlein S, Smirnakis K. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2022 Jan 1;79(1):13-21. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.4161.
63. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R, Salloway S, Chen T, Ling Y, O'Gorman J, Qian F, Arastu M, Li M, Chollate S, Brennan MS, Quintero-Monzon O, Scannevin RH, Arnold HM, Engber T, Rhodes K, Ferrero J, Hang Y, Mikulskis A, Grimm J, Hock C, Nitsch RM, Sandrock A. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016 Sep 1;537(7618):50-6. doi: 10.1038/nature19323.
64. Sevigny J, Suhy J, Chiao P, Chen T, Klein G, Purcell D, Oh J, Verma A, Sampat M, Barakos J. Amyloid PET Screening for Enrichment of Early-Stage Alzheimer Disease Clinical Trials: Experience in a Phase 1b Clinical Trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016 Jan-Mar;30(1):1-7. doi: 10.1097/WAD.0000000000000144.

65. Alexander GC, Emerson S, Kesselheim AS. Evaluation of Aducanumab for Alzheimer Disease: Scientific Evidence and Regulatory Review Involving Efficacy, Safety, and Futility. *JAMA*. 2021 May 4;325(17):1717-1718. doi: 10.1001/jama.2021.3854.
66. Perlmutter JS. FDA's green light, science's red light. *Science*. 2021 Jun 25;372(6549):1371. doi: 10.1126/science.abk0575
67. Rubin R. Recently Approved Alzheimer Drug Raises Questions That Might Never Be Answered. *JAMA*. 2021 Aug 10;326(6):469-472. doi: 10.1001/jama.2021.11558.
68. Herper M, Garde D, Feuerstein A. Newly disclosed FDA documents reveal agency's unprecedented path to approving Aduhelm. *STAT*. 2021. Disponible en:
https://www.statnews.com/2021/06/22/documents-reveal-fda-unprecedented-aduhelm-decision/?utm_source=STAT+Newsletters&utm_campaign=1f75a4c3ff-MR_COPY_02&utm_medium=email&utm_term=0_8cab1d7961-1f75a4c3ff-153195846
69. Dal-Ré R. Aprobación del aducanumab para la enfermedad de Alzheimer en Estados Unidos: la claudicación de la ciencia [Aducanumab approval for Alzheimer's disease in the USA: the surrender of science]. *Rev Neurol*. 2021;73(8):296-297. Spanish. doi: 10.33588/rn.7308.2021378.
70. Chertkow H, Rockwood K, Hogan DB, Phillips N, Montero-Odasso M, Amanullah S, Black S, Bocti C, Borrie M, Feldman H, Freedman M, Hsiung R, Kirk A, Masellis M, Nygaard H, Rajji T, Verret L. Consensus Statement Regarding the Application of Biogen to Health Canada for Approval of Aducanumab. *Can Geriatr J*. 2021 Dec 1;24(4):373-378. doi: 10.5770/cgj.24.570.
71. Gleason A, Ayton S, Bush AI. Does the FDA-approved Alzheimer drug aducanumab have a place in the Australian pharmacopoeia? *Med J Aust*. 2022 Mar 7;216(4):172-174. doi: 10.5694/mja2.51408. Epub 2022 Feb 9.

72. Cohrs R. Congress demands documents from FDA on controversial approval of Biogen's Alzheimer's drug. 2021. Disponible en: https://www.statnews.com/2021/09/02/congress-demands-documents-fda-biogens-alzheimers-drug/?utm_source=STAT+Newsletters&utm_campaign=e76899bab0-MR_COPY_01&utm_medium=email&utm_term=0_8cab1d7961-e76899bab0-153195846.
73. Demattos RB, Lu J, Tang Y, Racke MM, DeLong CA, Tzaferis JA, Hole JT, Forster BM, McDonnell PC, Liu F, Kinley RD, Jordan WH, Hutton ML. A plaque-specific antibody clears existing β -amyloid plaques in Alzheimer's disease mice. *Neuron*. 2012 Dec 6;76(5):908-20. doi: 10.1016/j.neuron.2012.10.029.
74. Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G, Basun H, Lannfelt L. Safety and tolerability of BAN2401--a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimers Res Ther*. 2016 Apr 6;8(1):14. doi: 10.1186/s13195-016-0181-2.
75. Satlin A, Wang J, Logovinsky V, Berry S, Swanson C, Dhadda S, Berry DA. Design of a Bayesian adaptive phase 2 proof-of-concept trial for BAN2401, a putative disease-modifying monoclonal antibody for the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2016 Feb 4;2(1):1-12. doi: 10.1016/j.trci.2016.01.001.
76. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, Lannfelt L, Bradley H, Rabe M, Koyama A, Reyderman L, Berry DA, Berry S, Gordon R, Kramer LD, Cummings JL. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther*. 2021 Apr 17;13(1):80. doi: 10.1186/s13195-021-00813-8. Erratum in: *Alzheimers Res Ther*. 2022 May 21;14(1):70.
77. ClinicalTrials.gov. A Study of Donanemab (LY3002813) Compared With Aducanumab in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease. 2021. última actualización 2023. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05108922>

- 78.EMA. Refusal of marketing authorisation for Aduhelm (aducanumab). EMA/750220/2021. 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/refusal-marketing-authorisation-aduhelm-aducanumab_en.pdf.
- 79.NICE. Aducanumab for treating mild cognitive impairment and mild dementia caused by Alzheimer's disease [ID3763]. 2021. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/in-development/gid-ta10739>.
80. Pharma Market. Donanemab se muestra superior a aducanumab-avwa en un estudio pionero que compara ambos fármacos para tratar las fases tempranas del alzhéimer. 2023. Disponible en: <https://www.phmk.es/i-d/donanemab-se-muestra-superior-a-aducanumab-avwa-en-un-estudio-pionero-que-compara-ambos-farmacos-para-tratar-las-fases-tempranas-del-alzheimer>
81. Biogen. Eisai Presents Full Results of Lecanemab Phase 3 Confirmatory Clarity Ad Study for Early Alzheimer's Disease At Clinical Trials On Alzheimer's Disease (Ctad) Conference. 2022. Disponible en: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/eisai-presents-full-results-lecanemab-phase-3-confirmatory>
82. Liss JL, Seleri Assunção S, Cummings J, Atri A, Geldmacher DS, Candela SF, Devanand DP, Fillit HM, Susman J, Mintzer J, Bittner T, Brunton SA, Kerwin DR, Jackson WC, Small GW, Grossberg GT, Clevenger CK, Cotter V, Stefanacci R, Wise-Brown A, Sabbagh MN. Practical recommendations for timely, accurate diagnosis of symptomatic Alzheimer's disease (MCI and dementia) in primary care: a review and synthesis. J Intern Med. 2021 Aug;290(2):310-334. doi: 10.1111/joim.13244. Epub 2021 Mar 31.

