

ADUCANUMAB: ANTICUERPO MONOCLONAL PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

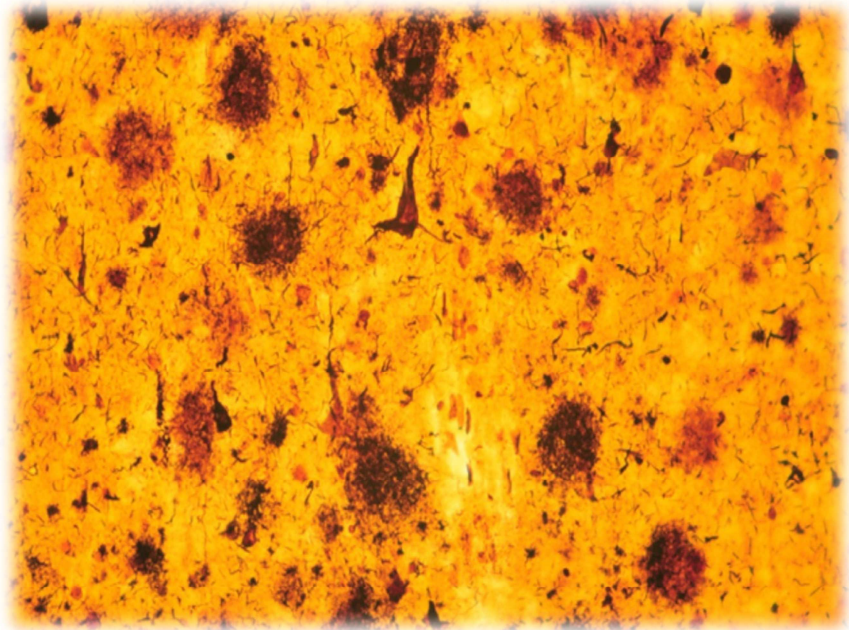


Imagen microscópica ([YANKNER LABORATORY¹](#)) de un corte de tejido cerebral (tratado con tinción para mejor resolución) de un paciente fallecido por demencia de alzhéimer. Se aprecian las placas de *oligómeros* insolubles de proteína β -*amiloide*. Se considera que los depósitos *amiloides* son la alteración bioquímica que subyace en la enfermedad de alzhéimer.

El 20 de marzo se han dado a conocer los resultados de un ensayo clínico con *aducanumab*, [anticuerpo monoclonal](#) para el tratamiento de la [enfermedad de alzhéimer](#). Las primeras conclusiones muestran un moderado enlentecimiento en la progresión de la sintomatología de la enfermedad.

Aducanumab, desarrollado por [Biogen Idec](#), podría convertirse en un verdadero *blockbuster* si los resultados de estos primeros estudios, realizados en un limitado número de pacientes, se consolidan en base a ensayos clínicos más extensos. Si finalmente se autorizase este fármaco, el primer anticuerpo monoclonal para la enfermedad de alzhéimer, se prevén unas ventas billonarias. Anticipándose a esta posibilidad, las acciones de *Biogen Idec* en el mercado continuo de *Wall Street* han aumentado alrededor de un

¹ *Yankner Laboratory* está adscrito a la universidad de *Harvard*.

50% desde el pasado mes de diciembre (2014), cuando el laboratorio avanzó algunos resultados esperanzadores.



El interés por conocer de primera mano los resultados de estos estudios clínicos han llevado a algunos inversores impacientes a desplazarse a Niza (Francia) para asistir a la [International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and Related Neurological Disorders](#).

Aducanumab (BIIB037) es un anticuerpo monoclonal humano tipo IgG₁ contra un *epitopo* (determinante antigénico) de la proteína β -*amiloide*. Fue desarrollado por la compañía biotecnológica [Neurimmune](#), en *Schlieren*, Confederación Helvética. *Aducanumab* se preparó a partir de donantes sanos con función cognitiva normal. Se buscaba que los pacientes tratados con *aducanumab* se tornasen refractarios a la aparición de depósitos de proteína *amiloide*, al mismo tiempo que se pudiesen reducir en número y extensión las placas *amiloides* ya formadas.

El anticuerpo BIIB037 (*aducanumab*) se engarza con agregados de proteína β -*amiloide*, pero no con monómeros solubles de proteína β -*amiloide* (1→42)².

Durante experimentos realizados con roedores, solo se observaron hemorragias capilares (*microhemorragias*) cuando se inyectaban dosis de 500mg/Kg, superiores en dos órdenes de magnitud a las dosis precisas para la resolución de las placas de proteína *amiloide*.

² 1→42, hace referencia a que está formado por 42 aminoácidos.

La actitud de mundo médico y farmacéutico se mueve entre el optimismo, sobre todo porque podemos estar ante el primer medicamento de una nueva y prometedora línea de investigación, y la precaución, teniendo en cuenta que los estudios presentados se han diseñado para valorar la seguridad y tolerancia, y no para realizar una estimación de su eficacia frente al deterioro cognitivo. Además, no hay que olvidar experiencias previas con otros fármacos contra el alzhéimer, que mostraron esperanzadores resultados preliminares no consolidados durante los ensayos fase 3, la última etapa antes de su autorización por los Organismos Reguladores.

Entre los que manifiestan más entusiasmo se halla [Samuel Gandy](#), director del [Center for Cognitive Health](#), en el [Mount-Sinai Hospital](#), en *New York*, no involucrado en la realización del estudio. Declaró sentirse impresionado por los resultados del fármaco cuando se administró a las dosis máximas.

El pesimismo deriva de la experiencia reciente. [Johnson & Johnson](#) y [Pfizer](#) [interrumpieron los estudios con bapineuzumab](#), el anticuerpo monoclonal que desarrollaron conjuntamente, tras los desesperanzadores resultados de los estudios clínicos. La comunicación se realizó el 6 de agosto de 2012.

[Eli Lilly](#) también tuvo un revés con su anticuerpo monoclonal [solanezumab](#). Sin embargo, tras un análisis detallado, decidió continuar los estudios clínicos en el subgrupo de pacientes en fase temprana de la enfermedad.

El 16 de julio de 2014 [Roche Ltd](#) presentó³ los resultados de su ensayo clínico con [crenezumab](#). Este anticuerpo monoclonal fue desarrollado por la empresa helvética de biotecnología [AC Immune](#). [Roche Ltd](#). adquirió a [AC Immune](#) los derechos de comercialización.

El estudio con [crenezumab](#) fue fase 2, involucrando a 431 pacientes en enfermedad en estadios de leve a moderado. El brazo de tratamiento que recibió las dosis más elevadas logró una reducción del 16,8% en su deterioro cognitivo, usando la escala de valoración [ADAS-Cog](#)⁴. Esta mejora no tuvo significación estadística en relación al grupo [placebo](#). La disminución del declive cognitivo era del 35,4% cuando se valoraba un subgrupo de estudio con fases menos avanzadas de la enfermedad.

³ Durante la *Alzheimer's Association International Conference*, en Copenhague, Dinamarca.

⁴ [ADAS-Cog](#): *Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive*.

Crenezumab se está estudiando en un grupo poblacional que vive en un área de la municipalidad de Medellín (Colombia). Este grupo social, con relaciones de parentesco, son portadores de una [mutación genética que aumenta la prevalencia de demencia de alzhéimer](#) antes de la senectud.

Por otra parte la [Food and Drug Administration \(FDA\) norteamericana ha replanteado sus exigencias](#) para los potenciales nuevos fármacos contra la enfermedad de alzhéimer con objeto de estimular la investigación.

En el estudio con *aducanumab* se seleccionaron pacientes con pródromos de demencia o con presencia de placas *amiloídes* confirmadas por una técnica de imagen cerebral sofisticada. Existe la creencia que los fracasos con los anteriores anticuerpos monoclonales podrían estar relacionados, al menos en parte, con la inadecuada selección de los pacientes sujetos a estudio.

El ensayo, cuyos resultados se presentaron el viernes, 20 de marzo de 2015, incluyó a 166 pacientes, distribuidos de manera aleatoria en varios grupos, tratados con distintas dosis de *aducanumab* junto con un grupo control, que recibió placebo. Los pacientes de los distintos brazos tratados con *aducanumab* no solo mostraron un menor deterioro de las funciones cognitivas, sino que el número y extensión de sus placas *amiloídes* se redujo de manera significativa.

Además, cuanto más elevada fue la dosis administrada, más evidente fue la mejoría, clínica y bioquímica, una prueba de que los resultados son achacables al fármaco y no a otras circunstancias.

Una de las escalas más usuales en la valoración de pacientes con demencia de alzhéimer es la M.M.S.E. ([Mini-Mental State Examination](#)). Los pacientes del estudio del grupo placebo empeoraron su puntuación al cabo de 1 año en 3,14 puntos, mientras los grupos tratados con dosis medias de *aducanumab* empeoraron 0,75 puntos, y los que fueron tratados con la dosis más elevada solo perdieron 0,58 puntos. Las diferencias en relación al grupo placebo fueron estadísticamente significativas con cualquiera de las dosis de *aducanumab*.

Con otras escalas de medición que combinan parámetros de función cognitiva y «actividades de la vida diaria», los pacientes del grupo [placebo](#) empeoraron un promedio de 2,04 puntos, mientras el empeoramiento fue de solo 0,59 puntos en el grupo que recibió la dosis más elevada de *aducanumab* (diferencia estadísticamente significativa).

Los resultados parecen más impactantes si se considera que la disminución del declive cognitivo es de aproximadamente el 70%.

Un efecto adverso importante con *aducanumab* fue un tipo de inflamación cerebral designado como ARIA (acrónimo de [*Amyloid-Related Imaging Abnormalities*](#)), cuyos síntomas más característicos son cefalea, diarrea y vértigo. Este efecto adverso no parece estar relacionado con la dosis usada.

Cuando se empleó la dosis más alta de *adacatumab*, la incidencia de este síndrome adverso fue del 55% entre los pacientes con [predisposición genética para enfermedad de alzhéimer](#), cuyos primeros síntomas se manifiestan 1 o 2 décadas antes que en el promedio de la población; un 35% de estos pacientes abandonaron el ensayo por esta razón. La incidencia de ARIA entre los pacientes sin predisposición genética fue del 17%; y el porcentaje de los que interrumpieron el estudio fue del 8%.

Según el laboratorio, *Biogen Idec*, la inflamación cerebral se podría controlar con solo disminuir la dosis prescrita. De hecho en los grupos de estudio tratados con las dosis más bajas no se produjeron abandonos de tratamiento.

Los primeros resultados del [estudio clínico fase 3](#) con *adacatumab* se prevén para finales del año 2016.

INFORMACIÓN ADICIONAL: CLASIFICACIÓN ENSAYOS CLÍNICOS

1º/ Ensayo clínico fase 1:

- a. Número limitado de participantes (voluntarios sanos).
- b. Evalúa: seguridad, rango de dosis seguras, tolerancia.

2º/ Ensayo clínico fase 2:

- a. Mayor número de participantes (voluntarios sanos).
- b. Evalúa: seguridad y potenciales efectos adversos.
- c. Se determinan las dosis para estudios fase 3.

3º/ Ensayo clínico fase 3:

- a. Grupos numerosos de pacientes.
- b. Evalúa: eficacia a la dosis establecida, efectos adversos, resultados comparativos frente a otros tratamientos (grupos control).

4º/ Ensayo clínico fase 4:

- a. Todos los usuarios del medicamento.
- b. Evalúa: efectos adversos de baja incidencia o debidos al uso durante tratamientos prolongados.

Zaragoza, 22 de marzo de 2015

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza