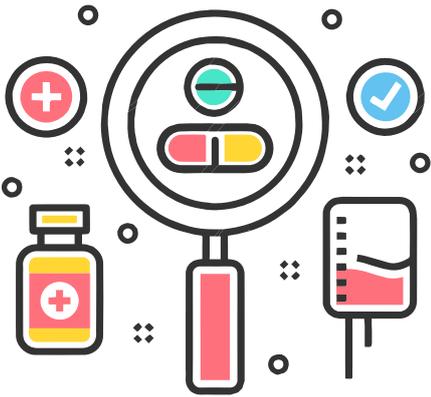




webinar

ENCUENTRO CON EXPERTOS



Actualización sobre tratamientos antiamiloides: lecanemab



Ponente:

Dra. Raquel Sánchez-Valle

Coordinadora del Grupo de estudio de Conducta y demencias de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Hospital Clínic de Barcelona

JUEVES 20 JUNIO DE 2024



Red de Agentes Activos en la
DETECCIÓN PRECOZ DEL
ALZHEIMER



POR SOLIDARIDAD
OTROS FINES DE INTERÉS SOCIAL

A continuación, presento a la experta que hoy nos acompaña, Raquel Sánchez Valle. Es neuróloga especializada en trastornos cognitivos y jefa del servicio de neurología de el Hospital Clínic de Barcelona y jefa del grupo de investigación en enfermedad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos del mismo centro. Actualmente es coordinadora del grupo de estudio de neurología de la conducta y demencias de la Sociedad Española de Neurología.

Bueno, muchas gracias a todos, muchas gracias a CEAFA por la invitación, y primero decir que ahora mismo ya no soy jefa de servicio de neurología, pero las demás cosas sí que sigo siendo.

Lo primero que quería decir es que cuando me plantearon la ponencia que fue ya hace bastantes meses, la Agencia Europea del Medicamento había anunciado que tendría una resolución sobre uno de los fármacos de los que hablaré que es Lecanemab, a 31 de marzo, pero realmente llegó el 31 de marzo y pasó el 31 de marzo y estamos ya en junio y todavía no tenemos una resolución de la Agencia Europea.

Habíamos planificado la ponencia para hablar ya de datos reales, de la agencia pero esto no lo tenemos todavía, y lo cierto es que no tenemos todavía una fecha concreta sobre cuándo podremos tener esta determinación, este resultado de la evaluación. Hay dos fármacos que es Lecanemab y Donanemab que se están evaluando a nivel de la Agencia Europea que después lo comentaré , pero digo no tenemos unas fechas cerradas para saberlo.

Esto es muy importante porque en España nosotros no podemos tratar a ningún paciente si la Agencia Europea no ha aprobado el fármaco, es decir alguno de estos fármacos ya está aprobado en Estados Unidos y en otros países, pero por mucho que están aprobados en otros países, que esto a veces es una pregunta frecuente en las consultas, nosotros no podemos tratar con estos fármacos. Incluso aunque el paciente se los quisiera comprar vía privada, el hecho de no estar aprobados en un espacio europeo hace que ni vía pública ni vía privada puedas disponer estos fármacos. No tenemos una fecha cerrada sobre la resolución de los fármacos antiamiloides por la agencia europea.

Es una proteína que todos tenemos, el amiloide, en la membrana de la neurona y que necesitamos para el funcionamiento normal de la neurona.

Voy a repasar un poco el conocimiento general que tenemos hasta el momento de los fármacos que actúan en este sentido.

Como introducción hablamos de fármacos antiamiloides y la primera pregunta que puede surgir es qué es el amiloide. Cuando hablamos de la amiloide, normalmente hablamos de unas proteínas que están en la membrana de las células y digamos que son proteínas que llamamos transmembranas porque atraviesan la

membrana en la parte extracelular y la parte intracelular. Es una proteína que todos tenemos, el amiloide, en la membrana de la neurona y que necesitamos para el funcionamiento normal de la neurona.

Hay dos tipos de amiloide: uno que llamamos no amiloidogénico, que quiere decir que es soluble, que se disuelve bien en el líquido extracelular e intracelular, y

otras formas que son amiloidogénicas, esta forma de la Beta que normalmente es una forma que es como pegajosa, es una proteína pegajosa que se queda enganchada y no es soluble en el líquido extracelular. Cuando se produce un exceso de estas formas amiloidogénicas en el procesamiento de la proteína amiloide, lo que acaba ocurriendo es que estas proteínas se depositan haciendo estas placas bastante densas al microscopio y que son placas que no son solubles y es como si fuera un pegote difícil de disolver en el cerebro de las personas que tienen Alzheimer. O también de las personas no solamente que tienen Alzheimer, sino esas personas que años antes de sufrir síntomas ya empiezan a desarrollar estos acúmulos que llamamos placas amiloides.

Estas placas amiloides evidentemente no son lo único que ocurre en los cerebros de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Hay una serie de procesos más complejos, pero cuando hablamos de la hipótesis amiloide la enfermedad de Alzheimer, de lo que estamos hablando es la teoría que dice que este acúmulo de estas placas digamos pegajosas, insolubles, de esta proteína amiloide, es un fenómeno inicial y fundamental en la enfermedad de Alzheimer. Sin que haya estas placas de amiloide no se produce la enfermedad de Alzheimer, aunque sabemos que para que realmente el sujeto tenga síntomas no solamente va a tener que tener estas placas, sino que van a producirse otra serie de elementos en cascada como acúmulo de la proteína Tau y sobre todo disfunción y pérdida neuronal.

Porque recordemos que los síntomas de los pacientes no vienen dados en sí por la placa sino por las consecuencias de la placa en la función neuronal. Y los síntomas vienen fundamentalmente por la disfunción y muerte de determinadas neuronas. Esta disfunción y muerte de las neuronas hace que no realicen adecuadamente su función y que den los síntomas. Cuando hablamos de fármacos antiamiloides estamos hablando de esta hipótesis amiloide como un elemento inicial y central en la patología de la enfermedad de Alzheimer, aunque no es el único ni es el que provoca directamente los síntomas.

Lo que sabíamos hasta hace bien poco es que había esta teoría amiloide que se conoce ya desde los años 90 del siglo XX y en cuanto se conoció se empezaron a desarrollar fármacos para intentar eliminar estas placas de amiloide desde finales de los años 90 principios de los años 2000. Llevamos más de 25 años

trabajando en fármacos que puedan estar dirigidos a eliminar estas formas de amiloide patológica, estas que son placas densas.

Y lo que sabíamos hasta hace bien poco es que era muy difícil. Realmente hubo diferentes tipos de fármacos que, a pesar de que tenían buenos resultados en estudios que llamamos preclínicos, que los estudios preclínicos son aquellos antes de que llegue

al humano, tanto en formas de in vitro de investigación como en animales, pues a pesar de todo ello veíamos que cuando llegábamos a la fase clínica, cuando lo probamos en pacientes, no tenían ningún efecto.

Llevamos más de 25 años trabajando en fármacos que puedan estar dirigidos a eliminar las placas de amiloide.

No tenían ningún efecto clínico, pero además también veíamos que no habían alterado la amiloide o sea que no solamente no habían producido el efecto que querían producir, porque evidentemente la teoría de los fármacos amiloides dice que para poder actuar lo que tienen que hacer es eliminar el amiloide. Si todos estos fármacos no conseguían eliminar el amiloide de forma relevante, era entre comillas lógico que no tuviera un efecto clínico.

Veníamos entonces de muchos años de resultados negativos con fármacos que estaban dirigidos a tratar estos acúmulos de amiloide. Pero ahora estamos en otra época totalmente diferente y es que ha habido tres fármacos, ahora comentaremos más detalles, que son derivados de aquellos fármacos que eran negativos, que han demostrado tener efecto tanto en la capacidad de eliminar amiloide como en elementos clínicos.

Hablaremos solamente nombraré la Aducanumab, que fue el primer fármaco que demostró en un estudio un efecto positivo. Pero ese estudio fue polémico porque eran dos estudios bastante parecidos y en uno fue resultado positivo y en otro fue negativo. Sí que es verdad que se había cambios en el diseño a lo largo del estudio de manera que se creía que los sujetos que participaban en el estudio inicial, recibieron al final más dosis de la que recibieron los que estaban en la otra rama del estudio y también coincidía que el que era positivo clínicamente, que este cambio cdr era el que marcaba el cambio positivo, realmente era el que eliminaba más amiloide.

Muchos autores o muchos investigadores y médicos consideraban que si un estudio era negativo y otro positivo, realmente había dudas sobre la eficacia. Aún así la agencia americana, la FDA, decidió aprobarlo de forma transitoria o acelerada porque creía que como la enfermedad de Alzheimer era una enfermedad huérfana de fármacos, merecía la pena correr cierto riesgo y aprobarlo transitoriamente para darles tiempo a la a la casa comercial para que aportasen más pruebas para demostrar la eficacia de este fármaco.

Ya digo la FDA hizo una aprobación especial para determinados fármacos que exigía un estudio para para acabar de confirmarlo, y la agencia europea dijo que realmente con un estudio negativo y otro positivo consideraba que no había suficientemente evidencia y no le dio ninguna oportunidad y el resultado de la evaluación de la agencia europea fue negativo. La agencia americana sí que dio un resultado una aprobación provisional a expensas de que hiciera un estudio más amplio que confirmase los hallazgos pero realmente recientemente la casa comercial decidió que no seguiría con ese estudio más grande pues vio que realmente había fármacos que estaban mejor posicionados que el suyo y que realmente aunque fuera positivo no tendrían cuota de mercado.

Entonces hablamos de Lecanemab que tiene un estudio con 1.900 pacientes que mostró resultados positivos estadísticos en los cambios de valoración en una escala que después comentaremos que la escala cdr, y después también mostró el resultado real del estudio, un 66% de sujetos al final del estudio tenían un pet negativo, es decir habían conseguido eliminar las placas de amiloide o por lo menos eliminarlas de una forma muy relevante. Y tenemos otro fármaco de otra casa comercial que es Donanemab que también tiene un estudio con 1.736 pacientes y que también mostró un efecto positivo a nivel clínico en la misma línea un porcentaje muy relevante de pacientes al final del estudio mostraron que se había eliminado el amiloide.

La eliminación de amiloides se mide a través de una prueba que se llama el pet de amiloide que es una prueba de medicina nuclear, un escáner, y cuantifica con un reactivo que se une a la placa de amiloide, y se puede cuantificar y se puede observar, cuánta carga de estas placas de amiloide tiene el sujeto.

No valora todos los tipos de amiloides pero sí estas placas digamos grandes, pegajosas, insolubles. Es decir, lo que vemos aquí es que realmente estos fármacos que han tenido efecto clínico han tenido un porcentaje de negativización del pet muy relevante. Estos resultados estarían de acuerdo con esta hipótesis amiloide que nos dice que realmente para que estos fármacos tengan efecto han de eliminar el amiloide. Si no son capaces de eliminar el amiloide, no tendrán un efecto clínico.

También podemos decir que este efecto clínico a lo largo de unos 18 meses, aproximadamente año y medio, no quiere decir que los pacientes mejorasen, lo que quiere decir es que siendo la enfermedad de Alzheimer una enfermedad progresiva, lo que demostraban estos fármacos que los pacientes que recibían el fármaco empeoraban menos de lo que hacían los que no tomaban este fármaco.

También es importante decir que estos pacientes que recibían el fármaco empeoraban menos, pero empeoraban. Porque evidentemente siguiendo la teoría amiloide mientras no eliminase el amiloide el fármaco realmente está haciendo poco efecto y tardas unos meses en eliminar el amiloide. Y por otro porque seguramente el amiloide no es el único contribuyente a los síntomas del paciente, porque ya se han establecido dos alteraciones neuropatológicas de acúmulo de proteína Tau, de pérdida neuronal, que pueden ser lo que llamamos amiloide independiente. Es decir que ya no estén directamente relacionados con la carga de amiloide, con la cantidad de amiloide que tiene el sujeto, si no con otro tipo de lesiones pueden tener una vida independiente.

Varios puntos importantes aquí. Los fármacos que han demostrado efecto clínico son aquellos que han mostrado un efecto relevante en la eliminación de la placa de amiloide. Cuando hablamos de efecto clínico estamos hablando que el paciente que recibe el fármaco empeora menos de lo que empeora el sujeto que no lo recibe y también lo que decimos es que empeora menos pero sigue empeorando a pesar del fármaco. Nosotros habíamos hablado de estas placas densas que se veían, pero hay otras formas de amiloide y realmente los que han mostrado más efecto clínico son aquellos que van contra las placas de amiloide frente a otros fármacos van a otras formas más solubles. Cuando analizas

todos los estudios que se han hecho con este tipo de fármacos, no solamente con estos tres, sino con otros similares, lo que se ve es que los que tienen más efectos son los que eliminan más amiloide, digamos reforzando esta teoría de que estos fármacos antiamiloides actúan eliminando la placa de amiloide. Cuanto más eliminas y cuanto antes lo hagas mejor o más efecto clínico.

Los fármacos que han demostrado efecto clínico son aquellos que han mostrado un efecto relevante en la eliminación de la placa de amiloide.

Cuando hablamos ya de fármacos concretos Lecanemab que es de una farma que se llama Eisai y hablamos de esta valoración que se llama “escala de de-

mencia clínica” que es una escala que valora diferentes aspectos de memoria, capacidad para realizar asuntos cotidianos, capacidad de participar en acciones, capacidad ejecutoria, lenguaje, etc... veíamos que a los 18 meses los pacientes que tomaban el fármaco seguían empeorando, pero hay un tiempo que tarda el fármaco en eliminar la placa de amiloide, pero declinaba digamos un 27% menos que los que no recibían el fármaco. Los pacientes que recibían el fármaco tardaban más tiempo en empeorar. Los pacientes que tomaban el fármaco tardaban más tiempo en empeorar que los que no lo tomaban. Y también lo que era muy manifiesto es que en el sujeto que no recibía el fármaco, ya tenía el mismo amiloide al final que al principio por el efecto placebo, pero vemos que el que recibía el Lecanemab había eliminado muchísima amiloide a lo largo de los 18 meses. También vemos que evidentemente la eliminación de amiloide es progresiva, digamos que durante los primeros meses evidentemente el sujeto sigue teniendo bastante amiloide en su cerebro y que tarda meses en eliminar el amiloide.

Hablamos del otro fármaco, Donanemab, que es de otra casa comercial que se llama Lilly. Aquí el estudio es un poquito diferente. Ya hemos dicho que aparte del amiloide hay otra proteína relevante en la enfermedad de Alzheimer que es la proteína tau, que se cree que aparece como consecuencia del acúmulo de amiloide. El link entre una y otra no está todavía clarificado pero sí que los estudios nos dicen que aparece un poco más tarde que la amiloide. Este estudio lo que hizo es los que tenían poco tau y los que tenían mucho tau, la población combinada, se supone que los que tenían menos tau pues estaban en una fase más inicial. Y vemos que realmente en los dos grupos, tanto los que tenían menos tau como todos los sujetos del estudio, tenían menos declinar cuando acababa el estudio. Pero parece que si cogíamos aquellos sujetos que tenían menos tau, sugería que estaba en una fase biológicamente más inicial de la enfermedad el efecto era mayor. También lo mismo que los pacientes que recibían el Donanemab tardaban más tiempo en empeorar en esta escala, tanto el grupo global como el grupo con menos tau.

Y una cosa importante es que en el estudio con Donanemab a diferencia del Lecanemab, cuando un sujeto eliminaba todo el amiloide dejaba de recibir el fármaco. Es importante qué pasa si este fármaco a medida que ha eliminado amiloide y dejas de darlo, si la diferencia se hace cada vez más grande. Es decir, has eliminado el amiloide con lo cual el sujeto declina más lentamente que el que no le has eliminado. O bien si realmente al suspender el fármaco vuelve a estar al mismo nivel de placebo. O también si el fármaco se lo estás dando y el efecto es por otro mecanismo, a lo mejor daría igual si es al principio si al final.

Aquí lo que veíamos es que la diferencia entre el sujeto que recibía fármaco y el que no recibía fármaco se iba incrementando en el tiempo, sugiriendo que a más amiloide eliminado, más efecto tiene. Esto digamos se mantenía tanto en fase leve como en fases más avanzadas. También aquí en los sujetos que se negativizaban, que eliminaban toda la placa de medida por amiloide y que por tanto dejaban de recibir el fármaco, también se veía el mismo efecto, que seguían manteniendo esta diferencia con los que no lo habían recibido a pesar de que se dejase de dar el fármaco una vez eliminada toda la placa amiloide sugiriendo que el efecto está relacionado con la eliminación de placa de amiloide y no directamente con que si das o no el fármaco. En principio si has eliminado la placa de amiloide no haría falta que se siguiera dispensando el fármaco.

También hay mucha diferencia en la eliminación de amiloide entre los sujetos que estaban en grupo placebo que no recibían este fármaco y los que sí que lo habían recibido. El amiloide se mide con unas medidas en pet amiloide que se llama centiloides y digamos que si se mantenían estables, aquí había un cambio de unos 88 amiloides, que es una medida de cambio muy relevante con esta medida que medimos la carga de amiloide en el pet.

Evidentemente estos datos y estos fármacos como en cualquier otro fármaco no se ven exentos de efectos secundarios, y esto también es una de las polémicas que pueden acompañar estos fármacos. Unos efectos muy frecuentes de estos fármacos, son fármacos biológicos, al inyectarse, pues uno de cada cuatro personas aproximadamente en los dos fármacos tienen una reacción infusional, que puede ser como un cuadro de una tiritona o un malestar como si estuvieras incubando una gripe, y esto dura unas horas. Es realmente muy frecuente pero no es grave, es transitorio, y la mayor parte de las veces no hay que tratarlo y otras veces simplemente con tratarlos con paracetamol o algo parecido la persona que lo sufre mejora.

Los efectos secundarios es una de las polémicas que pueden acompañar estos fármacos.

Pero sí que hay dos efectos que preocupan y que también han saltado a los medios que son relevantes considerar y que pueden ocurrir. Pueden ocurrir en la enfermedad de Alzheimer sin fármacos, pero son mucho más frecuentes en los pacientes que reciben estos fármacos antiamiloides.

Uno es alteraciones en las resonancias relacionadas con los amiloides, que provoca microhemorragias y algunas veces puntuales hemorragias grandes, y otras son estos efectos de los antiamiloides en la resonancia con un efecto que llamamos de edema o de inflamación. Cualquiera de estos dos fenómenos puede ocurrir en el paciente con enfermedad de Alzheimer. Sabemos que el amiloide no solamente se deposita en el espacio extracelular fuera de las neuronas sino también se deposita en las paredes de los vasos. Cuando está allí el amiloide, al acumularse puede hacer que un vaso se rompa. Cuando se rompe un vaso pequeño es lo que llamamos microhemorragias que no tienen repercusión, no tiene síntomas, simplemente es un hallazgo radiológico. Pero evidentemente si se rompe un vaso de mayor tamaño puede provocar una hemorragia cerebral que puede ser grave.

Este fenómeno se produce en pacientes con Alzheimer de forma espontánea y cuando el paciente recibe un antiamiloides, el fármaco, el amiloide que está en la pared del vaso en esta limpieza del vaso, puede romperlo y también crear una hemorragia cerebral. Y la otra forma, lo que llamamos el área E que tiene un componente inflamatorio, que el cerebro del paciente reacciona frente a este movimiento de amiloide como si fuera una inflamación. Y evidentemente se produce de forma espontánea en algunas ocasiones, pero es más frecuente en los que habían tomado placebo, no es que fuera cero, porque en algunos casos también aquellos que no tomaban el fármaco podía pasar, pero evidentemente es mucho más frecuente en los pacientes que tomaban.

La mayoría de estos hallazgos se hacen en la resonancia precisamente porque en la gran mayoría de los sujetos, el paciente no tiene síntomas y simplemente

es un hallazgo que nosotros vemos en la resonancia. Pero evidentemente lo que nos preocupa es el porcentaje de sujetos que tiene síntomas y vemos que aproximadamente un 3% tenían síntomas de esta inflamación. También sabemos que hay un factor genético que se llama el apoe que es un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer. El 15% de la población de pacientes con Alzheimer que tienen dos copias, una heredada del padre y otra heredada de la madre, de esta apoe tiene un riesgo bastante incrementado de tener estos efectos negativos de estos fármacos.

Y entonces hablamos de decir ¿qué pacientes serían tributarios del tratamiento de estos fármacos?. Evidentemente cuando se hace un ensayo clínico se establecen una serie de criterios para poner al paciente en el estudio, pero eso no quiere decir que sean exactamente los mismos criterios que se utilicen a la hora de prescribir cuando un fármaco está aprobado.

Estos son datos americanos que es donde ya está el fármaco aprobado. Por consenso de diferentes médicos hicieron unas recomendaciones para decir qué tipo de pacientes debiera recibir estos fármacos, especialmente el Lecanemab, que es el que está aprobado actualmente en Estados Unidos. Lo que dicen estos criterios es que lo debieran de recibir pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia leve causada por la enfermedad de Alzheimer, en los que tengan demostrado que hay presencia de amiloide, bien por pet de amiloide bien por el estudio con LCR . En estos criterios a diferencia de el ensayo clínico, no pone un límite de edad, pero dice que realmente habría que revisar claramente la indicación por debajo de los 50 o por encima de los 90, porque digamos que en esas edades no hay evidencia puesto que no se incluyeron en los ensayos clínicos. Un test que se utiliza mucho en nuestro medio en España ellos lo recomendarían para sujetos que están por encima de 22, el tope son 30, por lo tanto entre 22 y 30 quiere decir por encima de 22 sabemos que también puede combinarse con fármacos que están ahora disponibles en farmacia como el donepezilo, rivastigmina o galantamina. Una cosa importante también es que son fármacos que hay que monitorizar que son intravenosos que hay que ir a hacer unos controles,

hay que tener un cuidador que asegure que el paciente tiene las medidas de seguridad y el tratamiento y que avise el equipo médico si hay síntomas raros que puedan estar indicando que el paciente sufre un efecto adverso.

Una cosa que es obvia pero que los autores la explicitan, es que la toma de decisiones ha de ser compartida entre el profesional, el paciente y la familia del paciente. Entre estos tres agentes han de determinar si lo que supone en sobrecarga para el paciente y la familia, porque

son fármacos que son intravenosos actualmente aunque posiblemente en un futuro no lo sean, hacen que el sujeto haya de ir uno o dos días al mes a ponerse el tratamiento en el hospital. Y por otra parte tienen una serie de riesgos asociados, de estas inflamaciones o hemorragias. Por otra parte, hay que tener claro que no son una cura sino que enlentecen la progresión, pero no curan ni detie-

El Lecanemab en Estados Unidos lo debieran de recibir pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia leve causada por la enfermedad de Alzheimer.

nen completamente la enfermedad. Esto hace que la toma de decisiones se tiene que individualizar en función los deseos del paciente y también de la familia.

Esto es lo que nos dicen los compañeros americanos y ¿qué pacientes no serían tributarios estos fármacos? Evidentemente aquellos que no tuvieran la enfermedad de Alzheimer. Estos fármacos son solo y exclusivamente para enfermedad de Alzheimer porque tratan la amiloide cerebral. En otras enfermedades que no tengan amiloide como puede ser la demencia fronto temporal o la enfermedad de parkinson, pues no tendría sentido ninguno dar este fármaco. También sabemos por estudios previos que cuando damos estos fármacos en fases avanzadas, en demencia moderada o severa, pierden su eficacia y por tanto tampoco estarían indicados. Cuando hay factores de riesgo en la resonancia, cuando ya hay muchas microhemorragias que se producen espontáneamente en un paciente, pensaríamos que no es un candidato ideal, puesto que con el fármaco le podrías provocar más hemorragias. También por lo mismo, para intentar minimizar los riesgos, si el sujeto tiene una historia de ictus reciente o también si tiene enfermedades psiquiátricas o médicas inestables que puedan interferir con el tratamiento o su seguimiento. También por la naturaleza biológica, ya que son tratamientos con anticuerpos, si el paciente está tomando tratamientos con otro tipo de fármacos relacionados como inmunopresores o inmunoglobulina, por la interferencia entre los dos tratamientos, no se recomendaría tratamiento con antiamiloides. Y por el riesgo que pueden tener de sangrado cerebral, aquellos pacientes que estén con fármacos que tengan más riesgo de sangrado cerebral, tampoco.

¿Y cómo está ahora el estado de aprobación de los antiamiloides en la enfermedad de Alzheimer? Aducanumab se aprobó provisionalmente en USA, en Estados Unidos, no se aprobó en Estados en la Unión Europea. Se aprobó de manera provisional en Estados Unidos para que la farmacéutica pudiera realizar o darle tiempo para realizar un estudio más amplio para confirmar la eficacia estudio, que la farmacéutica ha decidido no realizar y por tanto entendemos que perderá esta aprobación en los próximos meses. Lecanemab sí que está aprobado en Estados Unidos desde el año pasado, también en Japón y en China, y se está evaluando en otros países. En Estados Unidos se ha aprobado

la resolución que estaba esperada para 31 de marzo, pero actualmente no se dispone una fecha. Lo que sí que sabemos por los compañeros es que aunque fue aprobado el año pasado, el inicio de los tratamientos está siendo muy gradual, más lento de los esperado, porque por una parte son tratamientos complejos que requieren de una evaluación completa del enfermo, de confirmar que se trata de que tienen amiloide

Lecanemab sí está aprobado en Estados Unidos desde el año pasado, también en Japón y en China, y se está evaluando en otros países.

en su cerebro, que sean pacientes en fases muy iniciales, sin otros elementos que hagan que aumenten el riesgo que tiene este tratamiento, porque son tratamientos que se han de poner en un hospital de día, vía intravenoso, que han de hacerse una serie de controles de resonancia para identificar si hay estos cambios de edema o microhemorragias.

Y también hay que decir que requiere de un personal entrenado, tanto médicos como enfermeras, que actualmente es limitado también Estados Unidos, porque es un área del conocimiento que en Estados Unidos se consideraba que es una enfermedad poco rentable para los médicos y los enfermeros y por tanto hay pocos especialistas en esta enfermedad. En el grueso de la población evidentemente sí que hay especialistas en los grandes centros, pero cuando piensas en un país de casi 500 millones de habitantes pues realmente faltan muchos médicos especialistas.

Respecto al Donanemab está en evaluación en Estados Unidos por la agencia americana, que tiene un comité asesor que opina sobre los resultados del fármaco y es verdad que es público ya el informe que ha hecho el comité asesor y votó 11 a 0 a favor, es decir, que los 11 miembros del comité asesor consideró que había que aprobar este fármaco. Esta opinión del comité asesor no es vinculante, quiere decir que la agencia americana puede tomar una decisión que no sea la misma del comité asesor, pero viendo la contundencia realmente lo esperable es que la agencia americana en las próximas semanas, meses apruebe este fármaco.

También está siendo evaluado a nivel europeo pero no tenemos hoy al menos una fecha prevista de cuándo han de resolver la agencia europea respecto a este fármaco. Mientras no tengamos la aprobación de la agencia europea no podremos prescribir a nuestros pacientes, aunque incluso hubiera pacientes que estuvieran dispuestos a pagarse ellos el tratamiento importado de Estados Unidos, porque la importación no está permitida mientras no haya la aprobación de la agencia europea.

Si la agencia europea durante el 2024 decidiese aprobar uno o dos de estos fármacos, a partir de entonces entrarían en negociaciones a nivel de las agencias nacionales. En este caso la agencia española de medicamento. Entonces ya estaríamos hablando de discutir si la sanidad española, el sistema nacional de salud pagaría por estos fármacos, cuánto pagaría y en qué condiciones lo haría.

Recientemente está en los medios que realmente la agencia española está tardando últimamente bastante tiempo, incluso 2 años, en fijar el precio y permitir la comercialización de estos fármacos innovadores en España. Esperemos que, en caso que la Unión Europea apruebe alguno de estos fármacos, uno o los dos, realmente la agencia sea más ágil y podamos disponer del fármaco antes de estos dos años que nos están diciendo que están tardando alguno de los fármacos que se han aprobado en la agencia en la Unión Europea y que están pendientes de la aprobación en la agencia española.

En resumen, el Lecanemab y Donanemab, son los primeros fármacos que muestran un efecto clínico y en biomarcadores, es decir, que eliminan la placa amiloide. No parece haber efecto clínico de estos fármacos si no consiguen la eliminación de amiloide, un efecto que además ha de ser relevante, que prácticamente han de eliminar la placa de amiloide que puede detectar el pet amiloide. Pero también sabemos que solamente eliminar el amiloide cerebral no consigue revertir los síntomas ni parar la evolución de la enfermedad, lo que hace es enlentecer la evolución de la enfermedad y por los datos tenemos, eliminar la placa de amiloides en estadios más tardíos, posiblemente no tenga efecto. Y esto pone de relevancia que en caso de aprobarse estos fármacos tendríamos que disponer de un diagnóstico no solamente certero que confirmase que hay amiloide en el

cerebro de estos pacientes sino también muy precoz para empezar a tratar a los pacientes lo antes posibles.

Tienen efectos secundarios relevantes, puesto que las reacciones infusionales son frecuentes en un cuarto de los pacientes, pero son leves. Y estas altera-

Lecanemab y Donanemab son los primeros fármacos que muestran un efecto clínico y en biomarcadores que eliminan la placa amiloide.

ciones que vemos en la resonancia la mayor parte de los casos son asintomáticas, pero hay un porcentaje de un 3% que son sintomáticos. Y nos preocupan especialmente las hemorragias grandes porque digamos son un riesgo incluso de muerte y aunque sean poco frecuentes, son relevantes para explicar a los pacientes y para que se tome en cuenta en la toma de decisiones.

También es verdad que estos estudios tienen una duración limitada y no tenemos datos más allá de los 18, 24 meses y lo que nos gustaría saber es qué pasa con estos pacientes realmente a los 5 años o a los 6 años. Pero no tenemos estos datos y serán datos que iremos adquiriendo a medida que vaya pasando el tiempo con sujetos que ya estén tratados dentro del ensayo clínico incluso en la práctica clínica habitual en Estados Unidos con estos fármacos. En los próximos meses se decidirá su aprobación a nivel de la Unión Europea.

Y nada, simplemente me despido y doy las gracias a CEFA y a todos ustedes por haber estado escuchándome.

Preguntas

En primer lugar, creo que has hablado en una parte del tema genético y hay una pregunta, ¿es recomendable que los descendientes de pacientes con enfermedad de Alzheimer se hagan algún tipo de prueba e iniciar algún tipo de tratamiento?

Actualmente solamente se recomienda el estudio genético para una forma que es poco frecuente pero que existe en la enfermedad de Alzheimer, que se llama la forma autosómica dominante o la forma familiar, y que son sujetos que normalmente inician los síntomas a los 30 a los 40, 50 años y que tienen antecedentes en bisabuelos, abuelos, padres, tíos que tienen la enfermedad. Pero para la enfermedad de Alzheimer más convencional, la que es la más frecuente, la que se inicia pues con una media de 70 y pico años aunque puede haber otro caso en la familia, pero que no hay esta transmisión de bisabuelos, abuelos, padres, hijos... no se recomienda la realización de ningún tipo de estudio ni de prueba genética ni ningún otro tipo de estudio.

Por el momento no se recomienda iniciar ningún tipo de tratamiento a personas que no tengan síntomas. Esto puede ser que llegue un momento que sea diferente, pero ahora mismo ni siquiera en Estados Unidos, que están aprobados estos fármacos, se inicia el tratamiento si el sujeto no tiene ya los síntomas de la enfermedad. Por tanto actualmente ya digo para estas formas más habituales de enfermedad de Alzheimer no se recomienda ningún tipo de prueba.

Perfecto, creo que ha quedado claro. Durante toda tu exposición has estado hablando de los amiloides, y preguntan si el colesterol es igual a amiloides en vasos sanguíneos.

No, el colesterol es una grasa, el amiloide es una proteína, pero aparte de todo son diferentes elementos. Realmente el amiloide está más imbricado en la pared, el colesterol normalmente está en la superficie interna no del vaso pero son dos cosas diferentes.

Perfecto. Como has dicho que uno de los tratamientos está aprobado en Estados Unidos, preguntan si sabes cuánto cuesta el tratamiento para el paciente allí en Estados Unidos y si se podría estimar cuál podría ser el coste en Europa

A ver en Estados Unidos el coste del fármaco son 26.000 dólares anuales. Ya sabéis que Estados Unidos tiene una medicina privada y depende un poco de la cobertura sanitaria de que seguro tenga el paciente, porque hay cobertura completa, cobertura incompleta, y otras alguna incluso que no lo financia. Pero el coste del fármaco en sí serían 26.000 dólares. Aquí el coste en Europa no lo podemos saber, pero los fármacos en Estados Unidos siempre son más caros que en España. Evidentemente hasta que no se inicien las negociaciones de las farmacéuticas correspondientes, si la agencia europea la aprueba, no podríamos saber cuál es el coste. Se habla de que más de 1.000 euros por mes, serían 12.000 euros al año. Hay una frontera como un poco psicológica para este número, pero evidentemente esto es puramente especulativo porque lo desconocemos totalmente.

Muy bien. Preguntan: ¿Hay alguna prueba efectiva que pueda facilitarnos de forma anticipada una respuesta a la duda de si estamos en riesgo de padecer la enfermedad? ¿Podría realizarse por privado de forma voluntaria sin necesidad de una recomendación médica?

Quizás sí es simplemente riesgo y no se tienen síntomas, ahora mismo no hay ninguna prueba que esté indicada para valorar este riesgo. Ya digo que esto puede ser que evolucione y en unos años cambie, pero ahora mismo ni por lo privado ni por lo público está recomendado realizar ninguna prueba para valorar un riesgo, porque es un riesgo entre comillas, es un riesgo que no se puede asegurar. Excluyendo aquellos casos poco frecuentes pero que existen de formas genéticas que se dan de bisabuelos, abuelos, padres, hijos... el resto es un riesgo. Si tienes diabetes, colesterol, si eres sedentario, si eres obeso... tienes más riesgo de enfermedad de Alzheimer, pero esto te lo puedo decir yo sin hacerte ninguna prueba. Pero que haya una prueba para decirte si tú lo vas a tener o no lo vas a tener o qué porcentaje de riesgo tienes, actualmente no tenemos ninguna prueba que nos lo va a decir perfecto.

Otra pregunta, viendo que algún tratamiento ha sido aprobado inicialmente en Estados Unidos, en Japón, que uno de ellos fue también rechazado en Europa, ¿qué diferencia hay de criterios a la hora de aprobar un medicamento, de forma sustancial, entre Estados Unidos y Europa? ¿En Europa son más restrictivos, es solo un tema médico, un tema económico?

La agencia europea no valora lo económico porque realmente los que pagan son las agencias nacionales, los países, no es Europa. Pero sí que es verdad que en general

la agencia europea es más conservadora que la agencia americana. Los criterios en general son un poquito diferentes, son más conservadores, normalmente necesitan más estudios en la agencia Europea y cuando hay dudas la agencia europea es un poco más conservadora. El caso típico fue Aducanumab, que la agencia americana lo aprobó de forma provisional porque es verdad que no había evidencia contundente, pero aún y todo, prefirió porque había un poco de evidencia, y la agencia europea dijo que como solamente era un poco prefería decir que no. También una parte importante es la agilidad de las dos agencias que lo estamos viendo, la agencia americana es mucho más rápida que la agencia europea en evaluar los fármacos y dar respuesta. Y también una cosa que a mí me gusta de la agencia americana, de la FDA, es que publica todo lo que dicen los comités asesores, mientras que aquí realmente no sabemos, la información no llega tanto. No digo que no se haga bien, digo simplemente pues que no se comparte esta información, con lo cual muchas veces estamos especulando que está pasando, cuando por ejemplo la FDA sí que publica los informes detallados de su comité de asesores y todo el mundo sabe quiénes son los asesores y si pueden tener conflictos de interés etc...

Quizás un poco más de transparencia que vendría bien a los miembros científicos. No quiere decir que lo hagan mal, eh, simplemente que un proceso un poco diferente.

Preguntan: ¿Alimentos concretos que puedan ayudar a la acumulación al freno del amiloide?

Que sepamos hasta el momento no. Lo que se está discutiendo más es el hábito de sueño. Parece que durante el sueño podría ser también, entre otras funciones, podría tener un efecto de eliminar proteínas patológicas entre ellas el amiloide. Y hay estudios aunque no está confirmado 100%, que digamos que las personas que tienen un sueño reparador podrían favorecer la limpieza durante la noche de la amiloide. Pero son estudios que tampoco tienen una contundencia, aunque hay algún estudio en este sentido. Pero a nivel de alimentación que yo conozca no hay ningún estudio que haya demostrado influencia de alimentación en acúmulo de amiloide.

Preguntan: ¿Quiénes hemos tenido un tratamiento con Aducanumab tenemos la posibilidad de tener algún otro tratamiento? Entiendo que se refiere a través de un ensayo clínico.

Es probable que lo excluyan para el resto de los ensayos clínicos. Pero si se aprobase el fármaco, alguno de los fármacos, y se demostrase que sigue persistiendo amiloide porque no se ha eliminado completamente creo que sí que podría recibirlo perfectamente. Lo que sería más difícil es que pudiera entrar en un ensayo clínico.



**CONFEDERACIÓN
ESPAÑOLA DE
ALZHEIMER**

C/ Pedro Alcatarena nº 3 Bajo. 31014 Pamplona (Navarra)

T: 948 17 45 17 | E: ceafa@ceafa.es

[f facebook.com/CEAFA](https://www.facebook.com/CEAFA) [t twitter.com/AlzheimerCEAFA](https://twitter.com/AlzheimerCEAFA)

www.ceafa.es