



**Alzheimer's Disease
International**

The global voice on dementia

La decisión de la FDA de aprobar un nuevo tratamiento para la enfermedad de Alzheimer

Dra. Patrizia Cavazzoni, Directora del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA

La FDA ha aprobado hoy Aduhelm (aducanumab) para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de Alzheimer utilizando la vía de aprobación acelerada, en virtud de la cual la FDA aprueba un medicamento para una enfermedad grave o potencialmente mortal que puede aportar un beneficio terapéutico significativo con respecto a los tratamientos existentes cuando se demuestra que el medicamento tiene un efecto sobre un criterio de valoración sustitutivo que tiene una probabilidad razonable de predecir un beneficio clínico para los pacientes y sigue habiendo cierta incertidumbre sobre el beneficio clínico del medicamento.

Esta aprobación es significativa en muchos sentidos. Aduhelm es la primera terapia novedosa aprobada para la enfermedad de Alzheimer desde 2003. Y lo que es más significativo, Aduhelm es el primer tratamiento dirigido a la fisiopatología subyacente de la enfermedad de Alzheimer, la presencia de placas de beta amiloide en el cerebro. Los ensayos clínicos de Aduhelm fueron los primeros en demostrar que la reducción de estas placas -un hallazgo característico en el cerebro de los pacientes con Alzheimer- se traduce en una reducción del deterioro clínico de esta devastadora forma de demencia.

Somos conscientes de la atención que rodea a esta aprobación. Entendemos que Aduhelm ha atraído la atención de la prensa, de la comunidad de pacientes de Alzheimer, de nuestros funcionarios electos y de otras partes interesadas. Al estar en juego un tratamiento para una enfermedad grave que pone en peligro la vida, es lógico que tanta gente siguiera el resultado de esta revisión. Además, los datos incluidos en la presentación del solicitante eran muy complejos y dejaban dudas residuales sobre el beneficio clínico. Ha habido un considerable debate público sobre si Aduhelm debería ser aprobado. Como suele ocurrir cuando se trata de interpretar datos científicos, la comunidad de expertos ha ofrecido perspectivas diferentes.

Al final, hemos seguido nuestra línea de actuación habitual a la hora de tomar decisiones reguladoras en situaciones en las que los datos no son sencillos. Examinamos los resultados de los ensayos clínicos con un peine fino, solicitamos la opinión del Comité Consultivo de Medicamentos para el Sistema Nervioso Central y Periférico, escuchamos las perspectivas de la comunidad de pacientes y revisamos todos los datos pertinentes. Al final decidimos utilizar la vía de la aprobación acelerada, una vía destinada a proporcionar un acceso más rápido a terapias potencialmente valiosas para pacientes con enfermedades graves en las que existe una necesidad no satisfecha, y en las que se espera un beneficio clínico a pesar de una cierta incertidumbre residual con respecto a dicho beneficio. Al determinar que la solicitud cumplía los requisitos para la aprobación acelerada, la Agencia llegó a la conclusión de que los beneficios de Aduhelm para los pacientes con la enfermedad de Alzheimer superaban los riesgos de la terapia.

Lo que muestran los datos

El programa de desarrollo de Aduhelm en su fase final consistió en dos ensayos clínicos de fase 3. Un estudio cumplió el criterio de valoración principal, mostrando una reducción del deterioro clínico. El segundo ensayo no cumplió el criterio de valoración primario. Sin embargo, en todos

los estudios en los que se evaluó, Aduhelm redujo de forma consistente y muy convincente el nivel de placas amiloides en el cerebro de forma dependiente de la dosis y del tiempo. Se espera que la reducción de la placa amiloide se traduzca en una reducción del deterioro clínico.

Sabemos que el Comité Consultivo de Medicamentos para el Sistema Nervioso Central y Periférico, que se reunió en noviembre de 2020 para revisar los datos de los ensayos clínicos y discutir las pruebas que apoyan la solicitud de Aduhelm, no estuvo de acuerdo en que fuera razonable considerar el beneficio clínico del único ensayo exitoso como la principal evidencia que apoya la aprobación. La opción de la aprobación acelerada no fue discutida por el Comité Asesor. Como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento con Aduhelm ha demostrado claramente en todos los ensayos que reduce sustancialmente las placas de beta amiloide. Es razonablemente probable que esta reducción de las placas se traduzca en un beneficio clínico. Después de que el Comité Asesor proporcionara sus comentarios, nuestra revisión y deliberaciones continuaron, y decidimos que la evidencia presentada en la solicitud de Aduhelm cumplía con el estándar para la Aprobación Acelerada. Agradecemos al Comité Asesor su revisión independiente de los datos y su valioso asesoramiento.

Aprobación acelerada

La FDA instituyó su Programa de Aprobación Acelerada para permitir una aprobación más temprana de los medicamentos que tratan enfermedades graves y que satisfacen una necesidad médica no cubierta. La aprobación se basa en un criterio de valoración clínico sustitutivo o intermedio (en este caso, la reducción de la placa amiloide en el cerebro). Un criterio de valoración sustitutivo es un marcador, como una medición de laboratorio, una imagen radiográfica, un signo físico u otra medida que se cree que predice el beneficio clínico, pero que no es en sí mismo una medida del beneficio clínico. El uso de un criterio de valoración sustitutivo puede acortar considerablemente el tiempo necesario para recibir la aprobación de la FDA.

Las empresas farmacéuticas están obligadas a realizar estudios posteriores a la aprobación para verificar el beneficio clínico previsto. Estos estudios se conocen como ensayos confirmatorios de fase 4. Si el ensayo de confirmación no verifica el beneficio clínico previsto del fármaco, la FDA cuenta con procedimientos reguladores que podrían llevar a retirar el fármaco del mercado.

La devastación de la enfermedad de Alzheimer

Dicho todo esto, somos muy conscientes de la devastación gradual y acumulativa que provoca la enfermedad de Alzheimer, ya que los pacientes pierden la memoria y el funcionamiento cognitivo con el tiempo. En la fase avanzada de la enfermedad, las personas ya no pueden mantener una conversación ni responder a su entorno. Por término medio, una persona con Alzheimer vive entre cuatro y ocho años después del diagnóstico, pero algunos pacientes pueden vivir hasta 20 años con la enfermedad.

La necesidad de tratamientos es urgente: ahora mismo, más de 6 millones de estadounidenses viven con la enfermedad de Alzheimer y se prevé que esta cifra aumente a medida que la población envejezca. El Alzheimer es la sexta causa de muerte en Estados Unidos.

Aunque los datos de Aduhelm son complicados con respecto a sus beneficios clínicos, la FDA ha determinado que existen pruebas sustanciales de que Aduhelm reduce las placas de beta amiloide en el cerebro y que es razonablemente probable que la reducción de estas placas prediga importantes beneficios para los pacientes. Como resultado de la aprobación de Aduhelm por parte de la FDA, los pacientes con enfermedad de Alzheimer disponen de un nuevo tratamiento importante y crítico para ayudar a combatir esta enfermedad.

La FDA seguirá supervisando Aduhelm a medida que llegue al mercado y, en última instancia, a la cabecera del paciente. Además, la FDA exige a Biogen que realice un ensayo clínico posterior a la aprobación para verificar el beneficio clínico del medicamento. Si el fármaco no funciona como se pretende, podemos tomar medidas para retirarlo del mercado. Pero es de esperar que veamos

más pruebas del beneficio en el ensayo clínico y a medida que un mayor número de personas reciba Aduhelm. Como agencia, también seguiremos trabajando para fomentar el desarrollo de medicamentos para esta enfermedad catastrófica.