

Το Lecanemab στη θεραπευτική της νόσου Alzheimer. Το πρώτο πλήρως εγκεκριμένο αντιαμυλοειδικό αντίσωμα

*Η Τριμελής Συντονιστική Επιτροπή του Κλάδου Νοητικών Διαταραχών και
Ανοιας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας:
Γεώργιος Παρασκευάς, Ελισσάβετ Καπάκη, Παρασκευή Σακκά*

Το Lecanemab (BAN2401) είναι ένα κλάσης IgG1 εξανθρωποποιημένο αντιαμυλοειδικό αντίσωμα, που συνδέεται περισσότερο ισχυρά με τα διαλυτά πρωτοΐνιδια του αμυλοειδούς πεπτιδίου Αβ [1].

Μελέτες φάσης 1 και 2.

Σε μια μελέτη φάσης 1 διάρκειας 4 μηνών, το αντίσωμα χορηγήθηκε σε δόση έως 10 mg/kg ενδοφλεβίως ανά δύο εβδομάδες σε ασθενείς με ήπιου ή μέτριου σταδίου νόσο Alzheimer (NA) και απεδείχθη ότι εισέρχεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και είναι καλά ανεκτό ακόμα και στην μεγαλύτερη δόση, με τα ποσοστά των σχετιζόμενων με το αμυλοειδές απεικονιστικών βλαβών (ARIA) να είναι παρόμοια με αυτά του placebo [2].

Σε μια μελέτη φάσης 2 διάρκειας 18 μηνών με πρωτοποριακό σχεδιασμό [3] και 5ετή ανοικτή επέκταση, δοκιμάστηκαν διάφορες δοσολογίες σε ασθενείς με ήπια άνοια ή ήπια νοητική διαταραχή, αμφότερες οφειλόμενες σε NA [4,5,6]. Στους ασθενείς που λάμβαναν την μέγιστη δόση των 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ενδοφλεβίως (αλλά όχι στις μικρότερες δόσεις), παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική επιβράδυνση στον βαθμό επιδείνωσης των επιδόσεων σε διάφορες νευροψυχολογικές κλίμακες της τάξης του 30% (ADCOMS) ή ακόμα και 47% (ADAS-Cog) και μείωση της απεικονιστικής συσσώρευσης αμυλοειδούς έως 93%, (80% έγιναν αρνητικοί για παρουσία αμυλοειδούς), συνοδευόμενη από αύξηση των επιπέδων του Αβ42 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Το κλινικό όφελος επιβεβαιώθηκε με πολλαπλές στατιστικές μεθόδους και με τη χρήση διάφορων νευροψυχολογικών δοκιμασιών [7]. Συνολικά, 10% των ασθενών παρουσίασε ARIA, που συνήθως ήταν ασυμπτωματικές και απέδραμαν εντός 4-12 εβδομάδων, ενώ σε φορείς APOE ε4 το ποσοστό αυτό ανερχόταν σε 15%. Μετά την διακοπή του φαρμάκου, το απεικονιστικό φορτίο του αμυλοειδούς παρέμενε σταθερά μειωμένο για τουλάχιστον 1 και σε μερικούς ασθενείς για 2 έτη μετά την διακοπή του φαρμάκου, όμως το κλινικό όφελος χανόταν [4,5,6].

Μελέτη φάσης 3

Η Μελέτη “Clarity AD” ήταν πολυκεντρική μελέτη φάσης 3, διάρκειας 18 μηνών, στην οποία χορηγήθηκε η μέγιστη (σύμφωνα με τις προηγούμενες μελέτες) αποτελεσματική δόση 10 mg/kg (ή placebo) σε ενδοφλέβια έγχυση ανά 2 εβδομάδες, ακολουθούμενη από ανοικτή επέκταση 2 ετών. Οι ασθενείς είχαν ήπια συμπτωματική μορφή ΝΑ (ήπια άνοια ή ήπια νοητική διαταραχή). Στους 18 μήνες, το φάρμακο πέτυχε στατιστικώς σημαντική μείωση στην κλίμακα CDR-SB που αποτελούσε και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο κατά 0,37-0,45 μονάδες [8]. Στατιστικώς σημαντική ήταν και η διαφορά ως προς τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία (ADAS-cog, ADCOMS, ADCS-MCI-ADL και απεικονιστικό αμυλοειδικό φορτίο). Τα παραπάνω καταδεικνύουν όχι μόνο απομάκρυνση του αμυλοειδούς και όφελος στις νοητικές λειτουργίες, αλλά και όφελος στην καθημερινή λειτουργικότητα, που αντιστοιχεί σε μείωση του ρυθμού κλινικής επιδείνωσης κατά ~27% [9]. Στην αρχική 18μηνια, διπλή-τυφλή φάση της μελέτης τα ποσοστά ARIA ήταν για τύπου οιδήματος (ARIA-E) 12,6% (1,7% στο placebo) και για τύπου αιμορραγίας (ARIA-H) 14% (7,7% στο placebo). Σε περίπου 25% των ARIA υπήρξαν συμπτώματα, συνήθως ήπια, διαχειρίσιμα και παροδικά, με εξαίρεση 3 ασθενείς που είχαν σοβαρά συμπτώματα. Τα ποσοστά ARIA ήταν σαφώς περισσότερα στους φορείς και ιδιαίτερα στους ομοζυγότες APOE ε4 (1/3 αυτών). Το ποσοστό των θανάτων για το lecanemab ήταν 0,7%, παρόμοιο με αυτό του placebo (0,8%).

Τα παραπάνω αποτελέσματα έγιναν δεκτά με ικανοποίηση από την διεθνή επιστημονική κοινότητα, αλλά και με σκεπτικισμό ως προς θέματα ασφάλειας [10]. Πράγματι, κατά την ανοικτή επέκταση της μελέτης σημειώθηκαν 3 θάνατοι, που αφορούσαν όμως πολύ ειδικές περιπτώσεις ασθενών υπό αντιπηκτική αγωγή (arixaban), θρομβόλυση (t-PA), ή/και εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια [11-14].

Φτάνοντας στην πλήρη (οριστική) έγκριση

Κατά την διάρκεια των κλινικών μελετών και καθώς ανακοινώνονταν τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης 2, ήδη από το φθινόπωρο του 2021 οι υπεύθυνες φαρμακευτικές εταιρείες Eisai/Biogen είχαν αιτηθεί από τον FDA την άδεια χρήσης του lecanemab με την οδό της «ταχείας έγκρισης», στηριζόμενης στην απεικονιστική μείωση του αμυλοειδικού φορτίου [15]. Το γεγονός έγινε δεκτό με αρκετά σχόλια και αντικρουόμενες απόψεις από διάφορους επιστημονικούς κύκλους, ωστόσο στις 6 Ιανουαρίου 2023 ο FDA, στηριζόμενος ακριβώς στην ικανότητα απομάκρυνσης του αμυλοειδούς, προχώρησε στην «ταχεία έγκριση» του αντισώματος, υπό την εμπορική ονομασία Leqembi, για την θεραπεία της ήπιας νοητικής διαταραχής/ήπιας άνοιας οφειλόμενης σε ΝΑ [16]. Και πάλι υπήρξε συζήτηση [17,18] ή και

έντονος σκεπτικισμός [19] σχετικά με το αν η σχετικώς μέτρια αποτελεσματικότητα δικαιολογεί την αποδοχή των όποιων κινδύνων, ή ακόμα και την απώλεια των φυσιολογικών δράσεων του αμυλοειδούς [19]. Από την άλλη μεριά, δημοσιεύθηκαν οδηγίες για την ορθή χρήση του φαρμάκου [20] ενώ τον Μάρτιο του 2023, ο οργανισμός Veterans Health Administration των ΗΠΑ ανακοίνωσε ότι θα αποζημιώνει το φάρμακο στους ασφαλισμένους του σύμφωνα με τις ενδείξεις του FDA (ήπιες συμπτωματικές μορφές της ΝΑ) [21], **με εξαίρεση τους ομοζυγώτες του APOE ε4** [22].

Στις 6 Ιουλίου 2023, ο FDA, με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης φάσης 3 “Clarity AD” όπου τεκμηριώνεται και κλινικό όφελος, μετέτρεψε την «ταχεία έγκριση» σε πλήρη (οριστική) έγκριση κατά τον «παραδοσιακό» τρόπο [23]. Το National Institute of Aging (NIA) των ΗΠΑ, χαιρέτησε την έγκριση αυτή ως επιστέγασμα δεκαετιών έρευνας στο αντικείμενο των ανοιών [24], ενώ διεθνείς οργανισμοί [25] και ακαδημαϊκά κέντρα [26] παρουσίασαν με κριτικό τρόπο τις ιδιότητες, ενδείξεις και περιορισμούς του φαρμάκου. Από τις 6 Ιουλίου 2023, τα Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) ανακοίνωσαν ευρεία κάλυψη του φαρμάκου στους ασφαλισμένους του Medicare με ποσοστό συμμετοχής 20% για τους τυπικούς ασφαλισμένους, **υπό την προϋπόθεση ότι ο θεράπων ιατρός αποτελεί μέλος μιας ευρύτερης ομάδας ειδικών και καταχωρεί τα δεδομένα των συγκεκριμένων ασθενών σε ηλεκτρονική καταγραφή των αποτελεσμάτων της θεραπείας** [27]. Η προϋπόθεση αυτή είχε προταθεί και από τις οδηγίες σωστής χρήσης [20] και είναι επιθυμητή πρακτική σε παρόμοιες θεραπευτικές επιλογές.

Συμπεράσματα

Η οριστική (πλήρης) έγκριση του Lecanemab από τον FDA των ΗΠΑ συνιστά έναν σταθμό, καθώς το αντίσωμα αυτό αποτελεί πλέον την πρώτη πλήρως εγκεκριμένη «τροποποιητική» θεραπεία της ΝΑ. Παρ’ όλα αυτά, το Lecanemab δεν οδηγεί σε αναστροφή της εξέλιξης της νόσου, αλλά επιτυγχάνει μια ήπια-μέτρια επιβράδυνση στον ρυθμό επιδείνωσης. Η χορήγηση δεν είναι δύσκολη, απαιτεί όμως ενδοφλέβια έγχυση κάθε 2 εβδομάδες, με συχνή απεικονιστική παρακολούθηση (MRI) για το ενδεχόμενο ARIA [28]. Το κόστος είναι δυσβάσταχτα υψηλό [29] και φαίνεται να ανέρχεται για το φάρμακο μόνο σε 24.766 ευρώ, χωρίς να υπολογίζονται οι υποδομές, το απαραίτητο εξειδικευμένο προσωπικό για τις εγχύσεις, το κόστος των βιοδεικτών και των επαναλαμβανόμενων MRI. Τόσο οι οδηγίες του SPC του φαρμάκου [28], όσο και οι δημοσιευθείσες οδηγίες σωστής χρήσης [20,22], θα πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά με σκοπό την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (που μπορεί να υπάρξουν και πολύ σπάνια να είναι σοβαρές).

Σημειώνεται ότι την στιγμή που γράφεται αυτό το κείμενο (22 Ιουλίου 2023) η εγκριτική απόφαση αφορά μόνον στις ΗΠΑ (FDA) και η ασφαλιστική κάλυψη (Veterans Health Administration, Medicare) πάλι στις ΗΠΑ. Η ενδεχόμενη έγκριση από τον EMA στην Ευρώπη και ο επακόλουθος τρόπος και βαθμός ασφαλιστικής κάλυψης στις διάφορες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης δεν έχουν υπάρξει ακόμα και οι αποφάσεις αναμένονται.

Βιβλιογραφία

- [1] Tucker S, Möller C, Tegerstedt K, et al. The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- β protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice. *J Alzheimers Dis.* 2015;43:575-588.
- [2] 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;8(1):14
- [3] 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.* 2016;2(1):1-12.
- [4] Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RY, 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.
- [5] McDade E, Cummings JL, Dhadda S, Swanson CJ, Reyderman L, Kanekiyo M, Koyama A, Irizarry M, Kramer LD, Bateman RJ. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alzheimers Res Ther.* 2022 Dec 21;14(1):191.
- [6] Honig LS, Barakos J, Dhadda S, Kanekiyo M, Reyderman L, Irizarry M, Kramer LD, Swanson CJ, Sabbagh M. ARIA in patients treated with lecanemab (BAN2401) in a phase 2 study in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2023;9(1):e12377.
- [7] Dhadda S, Kanekiyo M, Li D, Swanson CJ, Irizarry M, Berry S, Kramer LD, Berry DA. Consistency of efficacy results across various clinical measures and statistical methods in

- the lecanemab phase 2 trial of early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):182.
- [8] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 5;388(1):9-21
- [9] <https://www.alzforum.org/therapeutics/leqembi>
- [10] <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/dare-we-say-consensus-achieved-lecanemab-slows-disease>
- [11] <https://www.alzforum.org/news/research-news/should-people-blood-thinners-forego-leqembi>
- [12] Reish NJ, Jamshidi P, Stamm B, Flanagan ME, Sugg E, Tang M, Donohue KL, McCord M, Krumpelman C, Mesulam MM, Castellani R, Chou SH. Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. *N Engl J Med.* 2023;388(5):478-479
- [13] Sabbagh M, van Dyck CH. Response to: Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. *N Engl J Med.* 2023;388(5):480.
- [14] Piller C. Report on trial death stokes Alzheimer's drug fears. *Science.* 2023;380(6641):122-123.
- [15] <https://www.alzforum.org/news/research-news/lecanemab-follows-aduhelms-path-accelerated-approval>
- [16] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-disease-treatment>
- [17] Reardon S. FDA approves Alzheimer's drug lecanemab amid safety concerns. *Nature.* 2023;613(7943):227-228.
- [18] Mahase E. Alzheimer's disease: FDA approves lecanemab amid cost and safety concerns. *BMJ.* 2023;380:73.
- [19] Atwood CS, Perry G. Playing Russian Roulette with Alzheimer's Disease Patients: Do the Cognitive Benefits of Lecanemab Outweigh the Risk of Edema, Stroke and Encephalitis? *J Alzheimers Dis.* 2023;92(3):799-801.
- [20] Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, Hendrix S, Selkoe D, Weiner M, Petersen RC, Salloway S. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10(3):362-377.

- [21] Tanne JH. Lecanemab: US Veterans Health Administration will cover cost of new Alzheimer's drug. *BMJ*. 2023;380:628.
- [22] https://www.va.gov/formularyadvisor/DOC_PDF/CFU_Lecanemab-irmb_LEQEMBI_CFU.pdf
- [23] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-converts-novel-alzheimers-disease-treatment-traditional-approval>
- [24] <https://www.nia.nih.gov/news/nia-statement-report-lecanemab-reducing-cognitive-decline-alzheimers-clinical-trial>
- [25] <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/lecanemab-leqembi>
- [26] <https://depts.washington.edu/mbwc/news/article/lecanemab#:~:text=What%20is%20the%20controversy%20about,of%20ARIA%20are%20not%20clear>.
- [27] <https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/statement-broader-medicare-coverage-leqembi-available-following-fda-traditional-approval>
- [28] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269s001lbl.pdf
- [29] Jönsson L, Wimo A, Handels R, Johansson G, Boada M, Engelborghs S, Frölich L, Jessen F, Kehoe PG, Kramberger M, de Mendonça A, Ousset PJ, Scarmeas N, Visser PJ, Waldemar G, Winblad B. The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;29:100657.