

Lecanemab (Leqembi™) en enfermedad de Alzheimer

**Revisión de evidencia de la Comisión Nacional de
Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia
Clínica (CONEDEC) para el Régimen de Acceso de
Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM)**

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°19

Fecha de realización: 29 de julio de 2023

Fecha de última actualización: 29 de julio de 2023



**Ministerio de Salud
Argentina**

CONCLUSIONES

La evidencia que sustenta la aprobación de comercialización acelerada por parte de los Estados Unidos de lecanemab para el tratamiento de personas con enfermedad de Alzheimer, con deterioro cognitivo leve o en la etapa de demencia leve de la enfermedad, se basa en un solo ensayo clínico aleatorizado de fase III. Este estudio mostró que su utilización, comparado con el uso de placebo, podría mejorar al mediano plazo algunas puntuaciones para la estadificación de la demencia y la disminuir las placas de A_β. No se halló evidencia sobre el real beneficio clínico que implicarían estas mejoras y si éstas se mantienen al largo plazo, como tampoco de beneficios sobre otros desenlaces clínicos relevantes para la patología. El tratamiento presentó reacciones adversas sustancialmente mayores respecto a placebo, relacionadas a la infusión y a anomalías en las imágenes por el amiloide con desenlaces serios en personas homocigotas para el alelo APOE ε4.

Es importante señalar que las personas incluidas en el estudios de fase III debían tener de 50 a 90 años de edad, diagnóstico deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer con probabilidad intermedia (cumplir con los criterios clínicos básicos del NIA-AA; tener una CDR de 0,5 y una puntuación de CDR Memory Box de 0,5 o más al inicio del estudio; e informar un historial de disminución de la memoria subjetiva con inicio gradual y progresión lenta durante el último año antes de la selección) y demencia leve de la enfermedad de Alzheimer (cumplir con los criterios clínicos básicos de NIA-AA para la demencia probable de la enfermedad de Alzheimer; y tener una puntuación de CDR global de 0,5 a 1,0 y una puntuación de cuadro de memoria de CDR de 0,5 o más al inicio del estudio).

No se hallaron evaluaciones económicas y recomendaciones para Argentina y la región. A un precio de adquisición anual por persona tratada de USD 26.100 (ARS 7.438.500), un estudio de costo-efectividad determinó que financiar el tratamiento para los Estados Unidos resultaría en valores superiores a los umbrales usualmente utilizados por ese país; mientras que un estudio para 27 países europeos estimó que financiar el tratamiento supondría consumir más de la mitad de los gastos farmacéuticos anuales totales de la Unión Europea.

GRUPO DE TRABAJO

Autor: Donato Manuel; González Lucas

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) con el objetivo de colaborar con el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) en la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga por el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales que no han sido autorizados aún para su comercialización, o se encuentran autorizados, pero no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC (Decreto 344/23) es un organismo descentrado, dependiente del Ministerio de Salud Nacional, que realiza evaluaciones y emite recomendaciones técnicas sobre la incorporación, desinversión, forma de uso, financiamiento y cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no transcurren por un proceso público colaborativo.

INTRODUCCIÓN

La demencia es un término general para un conjunto de síntomas causados por trastornos que afectan el cerebro y tienen un impacto en la memoria, el pensamiento, el comportamiento y las emociones.¹ La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia y es una enfermedad cerebral degenerativa mortal caracterizada por la pérdida progresiva de habilidades cognitivas como la memoria, el lenguaje, la navegación y la resolución de problemas, y la función física. Los cambios neuropatológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer son la aparición de placas difusas y neuríticas, marcadas por depósito extracelular de A_β y ovillos neurofibrilares, compuestos por la acumulación intracelular de proteína tau hiperfosforilada (p-tau), que se supone que conducen al daño y, finalmente, a la muerte de las neuronas.¹⁻³

Actualmente, se estima que 47 millones de personas viven con demencia en todo el mundo, y que ese número se triplicará (~131 millones) para el año 2050, donde se cree que la enfermedad de Alzheimer representa del 50 al 70% de las personas con demencia.⁴ Su diagnóstico se basa principalmente la evaluación clínica por profesionales especialistas, pruebas neuropsicológicas que requiere una neuroimagen y monitoreo de biomarcadores aceptados, por ejemplo, imágenes cerebrales como el uso de imágenes por resonancia magnética (IRM) o tomografía por emisión de positrones (PET) y proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR).^{4,5}

Para el diagnóstico de demencia debido a la enfermedad de Alzheimer se utilizan las directrices del Instituto Nacional del Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA, su sigla del inglés *National Institute of Aging - Alzheimer's Association*) de los Estados Unidos.⁶ NIA-AA propone clasificar a las personas con demencia causada por enfermedad de Alzheimer en: (1) Demencia probable, (2) Demencia posible y (3) Demencia probable o posible con evidencia del proceso fisiopatológico de la enfermedad. Para la determinación de deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer, el NIA-AA propone clasificar a las personas en diferentes grupos según niveles de certeza sobre dos conjuntos criterios.⁷ El primer conjunto tiene en cuenta criterios clínicos básicos y criterios de investigación, mientras que el segundo conjunto de criterios incorpora el uso de biomarcadores basados en imágenes y mediciones del LCR. Los grupos según niveles de certeza comprenden: (1) Criterios clínicos básicos: personas que cumplen criterios clínicos básicos basados en las características del síndrome clínico y un examen de las posibles causas etiológicas del deterioro cognitivo, y los biomarcadores no aportarían información relevante; (2) Probabilidad intermedia: personas que cumplen criterios clínicos básicos pero además tiene un biomarcador positivo que refleja el depósito de A_β con un biomarcador no probado de lesión neuronal, o un biomarcador positivo que refleja lesión neuronal con un biomarcador no probado de A_β; (3) Alta probabilidad: personas que cumplen criterios clínicos básicos y además tiene biomarcadores positivos tanto para A_β como para lesión neuronal; y (4) Improbable: personas que tienen biomarcadores negativos tanto para A_β como para la lesión neuronal.

La enfermedad de Alzheimer es un término general para la pérdida de memoria y otras habilidades cognitivas lo suficientemente graves como para interferir con la vida diaria. El mayor factor de riesgo conocido es el aumento de la edad, donde la mayoría de las personas

con la enfermedad tienen 65 años o más. Es una enfermedad progresiva y en promedio se estima que una persona con Alzheimer vive de entre cuatro a ocho años después del diagnóstico, dependiendo de otros factores.⁸ Se han descripto 7 etapas clínicas de la enfermedad sin diferencias claras entre ellas. La Etapa 1 comprende el “Comportamiento externo normal” que es una fase temprana asintomática y donde solo una PET podría revelar si tienen Alzheimer, hasta una Etapa 7 de “Declive muy severo” donde la persona pierde muchas habilidades básicas y pueden desvanecerse.⁹

El Alzheimer no tiene cura, y el manejo farmacológico se enfoca en tratamientos que pueden retrasar temporalmente el empeoramiento de los síntomas de la demencia y mejorar la calidad de vida de las personas con la enfermedad y sus cuidadores. Recientemente se han desarrollado fármacos que demostrarían poder eliminar el A_β.

En este documento se plantea evaluar la eficacia y seguridad del uso de lecanemab (Leqembi™) en personas con la enfermedad de Alzheimer.

TECNOLOGÍA

Lecanemab (Leqembi™, Lecanemab-irmb) es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina gamma 1 (IgG1) humanizado dirigido contra formas solubles e insolubles agregadas de A_β.¹⁰ La acumulación de placas de A_β en el cerebro es una característica fisiopatológica definitiva de la enfermedad de Alzheimer, donde la utilización de este fármaco reduciría las placas de A_β.

Lecanemab consiste en una presentación de un vial de dosis única solución de 500 mg/5 ml (100 mg/ml) y 200 mg/2 ml (100 mg/ml). La dosis recomendada es de 10 mg/kg mediante infusión intravenosa con filtro en línea terminal de 0,2 micras de baja unión a proteínas, una vez cada dos semanas.¹¹ Antes de iniciar el tratamiento debe confirmarse la presencia de patología A_β y obtener una resonancia magnética cerebral en el último año para evaluar anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA) preexistentes. También se debe obtener una resonancia magnética antes de las infusiones 5, 7 y 14 para evaluar la presencia de ARIA.^{10,11}

Se encuentra autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) a partir de junio del 2023, mientras que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) actualmente lo está evaluando.^{11,12} La FDA autorizó su comercialización de forma acelerada en personas con Alzheimer y deterioro cognitivo leve o en etapa de demencia leve de la enfermedad, y la continuación de la aprobación para esta indicación puede depender de la verificación del beneficio clínico en un ensayo de confirmación.¹¹

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo del uso de lecanemab (Leqembi™) en enfermedad de Alzheimer.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 26 de julio de 2023. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (lecanemab [Supplementary Concept] OR leqembi[tiab] OR lecanemab-irmb[tiab] OR BAN2401[tiab] OR BAN 2401[tiab])

EVIDENCIA CLÍNICA

Se halló una revisión sistemática (RS) con metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) actualizada, junto con dos ECA en curso para la tecnología en la indicación evaluada (NCT04468659, NCT05269394) y un estudio observacional en curso (NCT05925621) aún sin resultados publicados.^{13,14}

Qiao y cols. publicaron en 2023 una RS con metaanálisis de ECA con el objetivo de evaluar la eficacia cognitiva y seguridad de lecanemab en adultos con enfermedad de Alzheimer.¹³ El metaanálisis incluyó cuatro ECA (uno de fase I, dos de fase II, y uno de fase III) que compararon lecanemab frente a placebo, e involucraron a 3.108 personas con Alzheimer temprano (1.695 grupos de lecanemab y 1.413 grupos de placebo) con A β positivo, y una puntuación global de la calificación clínica de demencia (CDR, su sigla del inglés *Clinical Dementia Rating*) de 0,5 o 1 según un subgrupo clínico (deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer o demencia leve relacionada con la enfermedad de Alzheimer).

Los participantes del estudio de fase III (n=1.795) debían tener entre 50 a 90 años de edad y una severidad de la enfermedad de leve a moderada, donde no se estudió el fármaco en residentes de países de Latinoamérica.¹⁵ Debían tener diagnóstico deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer con probabilidad intermedia (cumplir con los criterios clínicos básicos del NIA-AA; tener una CDR de 0,5 y una puntuación de CDR Memory Box de 0,5 o más al inicio del estudio; e informar un historial de disminución de la memoria subjetiva con inicio gradual y progresión lenta durante el último año antes de la selección) y demencia leve de la enfermedad de Alzheimer (cumplir con los criterios clínicos básicos de NIA-AA para la demencia probable de la enfermedad de Alzheimer; y tener una puntuación de CDR global de 0,5 a 1,0 y una puntuación de cuadro de memoria de CDR de 0,5 o más al inicio del estudio).

El resultado principal fue el la CDR Sum of Boxes (CDR-SB), una puntuación validada para la estadificación de la demencia con una mayor utilidad respecto a CDR en el seguimiento de los cambios dentro y entre las etapas de la gravedad de la demencia.¹⁶ La puntuación clasifica: 0: normales; 0,5 a 4,0: deterioro cognitivo cuestionable; 0,5 a 2,5: deterioro cuestionable; 3,0 a 4,0: demencia muy leve; 4,5 a 9,0: demencia leve; 9,5 a 15,5: demencia moderada; y 16,0 a 18,0: demencia grave. Para el estudio de fase III (aproximadamente 77 % de los participantes) la puntuación media de CDR-SB al inicio del estudio fue de aproximadamente 3,2 (demencia muy leve) en ambos grupos. Hasta los 18 meses de seguimiento, lecanemab obtuvo una diferencia entre medias de -0,45 (IC 95%: -0,64 a -0,25; p < 0,00001; I² = 0%) frente a placebo. Lecanemab también obtendría otras diferencias estadísticamente relevantes frente a placebo para otras puntuaciones, como la puntuación compuesta de la enfermedad de Alzheimer (ADCOMS, su sigla del inglés *Alzheimer's Disease Composite Score*), la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog14, su sigla del inglés *Alzheimer's Disease Assessment Scale*), y la disminución de placas de A β . Para el estudio de fase III, los eventos adversos totales y los eventos adversos graves fueron ligeramente superiores en el grupo de lecanemab frente al de placebo. Se reportaron seis muertes en el grupo tratado con lecanemab y siete muertes en el grupo placebo, debido a infarto de miocardio, macrohemorragia cerebral, accidente cerebrovascular, insuficiencia respiratoria y COVID-19. Un total de 12,6 % de los participantes

en el grupo de lecanemab experimentaron ARIA debida a edema o derrame (ARIA-E) frente al 1,7 % del grupo placebo, y 17,3% presentaron microhemorragia cerebral o siderosis superficial localizada que refleja una hemorragia previa (ARIA-H) en comparación con 9,0 % en el grupo de placebo. Lecanemab provocó reacciones relacionadas con la infusión en el 26,4% de los participantes y anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide con edema o derrames en el 12,6 %.¹⁵

Reish y cols. publicaron en 2023 un caso de una persona fallecida con enfermedad de Alzheimer bajo tratamiento con lecanemab, que desarrolló múltiples hemorragias intracerebrales agudas después de la administración intravenosa del activador tisular del plasminógeno (t-PA) para el tratamiento de un síndrome de accidente cerebrovascular isquémico agudo.¹⁷ La persona tenía 65 años, era homocigoto para el alelo APOE ε4 y estaba participando en la fase aleatorizada del ensayo de lecanemab. Se desconoce la asignación del tratamiento en el ensayo y estaba participando de la fase abierta, en la que recibió tres infusiones de lecanemab, con la última perfusión administrada cuatro días antes del ictus. La autopsia mostró hemorragias intraparenquimatosas multifocales extensas, angiopatía amiloide cerebral, cambios neuropatológicos altos de la enfermedad de Alzheimer, y vasculitis histiocítica difusa con vasculopatía necrosante que implica el depósito de amiloide solo por dentro de las paredes de los vasos sanguíneos.

COSTOS

No se hallaron evaluaciones económicas para Argentina y la región.

Para los Estados Unidos, el Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER, su sigla del inglés *Institute for Clinical and Economic Review*) reportó para lecanemab, a un precio de adquisición anual por persona de 26.100 dólares estadounidenses (USD; equivalentes a ARS 7.438.500), una relación de costo-efectividad incremental de USD 208,000 para la perspectiva del pagador y USD 187,000 para la perspectiva de la sociedad frente al tratamiento de soporte (valores superiores a los umbrales usualmente utilizados de 50.000 a 200.000 USD).¹⁸ El análisis de impacto presupuestario (AIP) por paciente estimado por ICER, teniendo en cuenta la interrupción del tratamiento y las compensaciones de costos, fue de USD 102.000 a los cinco años.

Jönsson y cols. publicaron en 2023 un evaluación económica con el objetivo de estimar el impacto presupuestario neto de tratar con lecanemab a todos las personas con enfermedad de Alzheimer candidatas provenientes de 27 países de la Unión Europea.¹⁹ Para un total de aproximadamente 5,374,933 personas candidatas, que representan el 48 % de las personas con demencia por Alzheimer, se estimó un gasto de EUR 133 billones por año (más de la mitad de los gastos farmacéuticos anuales totales de la Unión Europea), a un precio de adquisición anual por persona de USD 26.500 (EUR 24.766).

RECOMENDACIONES

No se hallaron recomendaciones para Argentina y la región.

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) de Reino Unido actualmente está desarrollando su evaluación sobre la tecnología en la indicación mencionada.²⁰

El panel de expertos del ICER de los Estados Unidos destacó la incertidumbre sobre los beneficios clínicos reales de la tecnología y su valor comparativo respecto a otros tratamientos, y recomendó a aquellos que decidan financiar el fármaco diseñar una política clara de precios, acceso e investigación futura.¹⁸

REFERENCIAS

1. Alzheimer's Disease International. About Alzheimer's & Dementia. Published 2023. Accessed July 28, 2023. <https://www.alzint.org/about/>
2. Keene C.D, Montine T.J, DeKosky S.T, et al. UpToDate. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease. Published 2023. Accessed July 28, 2023. www.uptodate.com
3. Organización Mundial de la Salud. Demencia. Accessed July 28, 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
4. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*. 2019;Volume 14:5541-5554. doi:10.2147/IJN.S200490
5. Alzheimer's Association and the National Institute on Aging (NIA)/ Agency of the U.S. National Institutes of Health (NIH). Diagnostic Criteria & Guidelines. Alzheimer's Disease and Dementia. Published 2023. Accessed July 29, 2023. https://alz.org/research/for_researchers/diagnostic-criteria-guidelines
6. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. 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;7(3):263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
7. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. 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;7(3):270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
8. Alzheimer's Association. What is Alzheimer's? Alzheimer's Disease and Dementia. Published 2023. Accessed July 29, 2023. <https://alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers>
9. WebMD. Alzheimer's Disease Stages. WebMD. Accessed July 28, 2023. <https://www.webmd.com/alzheimers/alzheimers-disease-stages>
10. Hoy SM. Lecanemab: First Approval. *Drugs*. 2023;83(4):359-365. doi:10.1007/s40265-023-01851-2
11. Food and Drug Administration (FDA). Lecanemab (Leqembi™). Published 2023. Accessed July 26, 2023. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
12. EMA. European Medicines Agency (EMA). Lecanemab m(Leqembi™). European Medicines Agency. Published 2023. Accessed July 26, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=Lecanemab
13. Qiao Y, Chi Y, Zhang Q, Ma Y. Safety and efficacy of lecanemab for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1169499. doi:10.3389/fnagi.2023.1169499

14. ClinicalTrials.gov. Lecanemab. Published 2023. Accessed July 29, 2023.
<https://clinicaltrials.gov/search?intr=Lecanemab>
15. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948
16. O'Bryant SE. Staging Dementia Using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes Scores: A Texas Alzheimer's Research Consortium Study. *Arch Neurol.* 2008;65(8):1091. doi:10.1001/archneur.65.8.1091
17. Reish NJ, Jamshidi P, Stamm B, et al. Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. *N Engl J Med.* 2023;388(5):478-479. doi:10.1056/NEJMc2215148
18. Institute for Clinical and Economic Review. Beta-Amyloid Antibodies for Early Alzheimer's Disease. Published 2023. Accessed July 29, 2023.
<https://icer.org/assessment/alzheimers-disease-2022/>
19. Jönsson L, Wimo A, Handels R, et al. The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint. *Lancet Reg Health - Eur.* 2023;29:100657. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100657
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Project information | Lecanemab for treating mild cognitive impairment or mild dementia caused by Alzheimer's disease [ID4043]. Published 2023. Accessed July 29, 2023.
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11220>

*primero
la gente*



argentina.gob.ar/salud