

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-444/V1/08052026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de donanemab (Kisunla®) indicado para el tratamiento de pacientes adultos con un diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve y demencia leve debida a la enfermedad de Alzheimer (enfermedad de Alzheimer sintomática temprana) que son heterocigotos o que no son portadores de apolipoproteína E $\epsilon 4$ (ApoE $\epsilon 4$) con patología amiloide confirmada

Fecha de publicación: 08 de mayo de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción	1
2.- Datos de la autorización de comercialización	3
3.- Discusión	4
4.- Conclusión	22
5.- Grupo de expertos	24
6.- Referencias	25

1.- Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por un deterioro cognitivo y funcional insidioso y progresivo que representa alrededor del 50-75 % de todos los casos de demencia (1). Se caracteriza por pérdidas y deterioro de la memoria, a menudo acompañadas de síntomas neuropsiquiátricos como depresión, agitación y pérdida de independencia (2). La EA es la causa más común de demencia entre los adultos mayores, una enfermedad crónica de evolución lenta pero progresiva y, en última instancia, es mortal. La duración media desde el inicio de los síntomas hasta el fallecimiento oscila entre 8 y 12 años.

La EA se caracteriza por la presencia de placas extracelulares que contienen amiloide y ovillos neurofibrilares (NFT, del inglés, *neurofibrillary tangle*) hiperfosforilados intracelulares que contienen tau en el tejido cerebral (2, 3). La fase preclínica de la EA es la fase celular. Alteraciones en neuronas, microglía y astrogliá impulsan la progresión insidiosa de la enfermedad antes de que se observe deterioro cognitivo. La neuroinflamación, ciertos mecanismos inmunológicos, las alteraciones vasculares, el envejecimiento y la disfunción del sistema glinfático actúan de forma anticipada o paralela a la acumulación de β -amiloide en este panorama de enfermedad celular (4, 5). El β -amiloide induce, a través de una vía desconocida, la propagación de la patología tau, que se asocia con la aparición de marcadores de necrosis en neuronas que presentan degeneración granulovacuolar (6, 7). En las etapas sintomáticas de la EA, el deterioro cognitivo ha



mostrado una correlación más fuerte con la tau patológica en forma de NFT intracelular que con la carga amiloide cerebral (8, 9, 10).

Los pacientes progresan desde una cognición normal hasta un deterioro cognitivo leve (MCI, del inglés, *Mild Cognitive Impairment*) debido a la EA, seguido de una gravedad creciente de la demencia EA (leve, moderada y grave). El MCI debido a la EA es una fase predemencial de la EA, caracterizada por el desarrollo de problemas de memoria notables (amnésica) o deterioro del juicio o la toma de decisiones (no amnésica), que no afecta la independencia de las capacidades funcionales, no cumple los criterios de demencia y se sospecha que la EA es su etiología (11). Posteriormente aparecen alteraciones del lenguaje, de la capacidad visual-espacial, y pensamiento lógico. En las fases avanzadas existe un deterioro funcional grave, trastornos psiquiátricos y del comportamiento, y pérdida completa de la autonomía hasta el fallecimiento.

Según la literatura, los factores de riesgo más importantes para la EA son la edad avanzada, la posesión de al menos un alelo APOE ϵ 4, el sexo femenino después de los 80 años, así como factores de riesgo cardiovascular y estilo de vida poco saludable. A nivel genético, APOE ϵ 4 sigue siendo el loci de mayor factor de riesgo conocido para Alzheimer esporádico, y APOE ϵ 2 el de protección (12). Otras mutaciones raras, pero altamente penetrantes, que provocan Alzheimer de inicio temprano son mutaciones en APP, PSEN1 y PSEN2. Se han identificado otros loci en el genoma, a través de GWAS (del inglés, *Genome-Wide Association Studies*), y por lo general contribuyen como poligenes junto con la exposición a determinados factores ambientales (13).

El Informe Mundial sobre el Alzheimer (14) afirma que en 2021 más de 50 millones de personas en todo el mundo padecían demencia. En este informe, en Europa, se estimó que 10,5 millones de personas vivían con demencia y se espera que este número se triplique en 2050 debido al envejecimiento poblacional. Un estudio español del año 2017 estimaba, que en la población europea la prevalencia era de un 5,05 %, y la incidencia de 11,08 casos por cada 1000 personas-año (15). La prevalencia aumenta considerablemente con la edad, aproximadamente, entre los 65-69 años de 1-2 %; entre los 70-79 años de 2-6 %; y entre los 80-85 años a más del 10-30 %. Según un estudio del año 2018 realizado en EE. UU. (16), la prevalencia de la MCI se estimó en 2017 en alrededor del 6,7 % entre los 60-64 años, del 8,4 % entre los 65-69 años, del 10,1 % entre los 70-74, del 14,8 % entre los 75-79, y del 25,2 % entre los 80-84.

Para el diagnóstico temprano de EA, en Europa, se llevan a cabo evaluaciones cognitivas y funcionales y evaluaciones de biomarcadores (17, 18, 19). Las evaluaciones cognitivas y funcionales constituyen herramientas valiosas para la detección y el seguimiento clínico de la enfermedad; sin embargo, se centran principalmente en la identificación de síntomas y en la valoración de la gravedad, sin permitir una atribución directa a la fisiopatología subyacente. La escala MMSE (*Mini-Mental State Examination*) evalúa el rendimiento cognitivo global, que suele progresar a razón de 3-4 puntos anuales en ausencia de tratamiento. Por otro lado, se dispone de otras escalas que no miden rendimiento cognitivo directo, sino gravedad y estadio clínico funcional, integrando el impacto del deterioro en la vida diaria del paciente, como son la *Global Deterioration Scale* (GDS), el *Clinical Dementia Rating* (CDR) y la *Functional Assessment Staging Test* (FAST). En este contexto, el análisis de biomarcadores a través de neuroimagen, neuropsicológicos, bioquímicos y genéticos, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y las pruebas plasmáticas permiten un diagnóstico más preciso. Además, recientemente se ha planteado la caracterización biológica en base a la expresión de biomarcadores según NIA-AA (20) (del inglés, *National Institute on Aging-Alzheimer Association*), que clasifica los pacientes según la presencia de amiloide (A), tau (T) y neurodegeneración (N).

Los objetivos principales del tratamiento de EA son reducir el deterioro cognitivo y funcional, promover la independencia funcional, prevenir o controlar alteraciones neuropsiquiátricas disruptivas y mejorar o mantener la calidad de vida de las personas con EA. Entre las opciones de tratamiento no farmacológico (21, 22, 23) se incluyen intervenciones multimodales y cambios en el estilo de vida (por ejemplo, nutrición sana y equilibrada, ejercicio físico, entrenamiento cognitivo y actividades sociales, así como gestión del riesgo vascular y metabólico), pueden contribuir a prevenir el deterioro cognitivo y la demencia.

En lo que respecta a las opciones farmacológicas, la EA cursa con dos características bioquímicas principales, el déficit de acetilcolina y el incremento de glutamato, por lo que los tratamientos desarrollados se han dirigido a estas vías. En cuanto al estándar terapéutico farmacológico para pacientes con EA temprana, las guías europeas ofrecen recomendaciones diferenciales según el estadio de la enfermedad y según su indicación autorizada. La mayoría de las guías europeas (24, 25, 26, 27, 28) recomiendan tratamientos farmacológicos solo para la demencia y no incluyen recomendaciones para el tratamiento farmacológico del MCI (29), ya que no están autorizados en dicha indicación. En la EA, y únicamente para el tratamiento sintomático de la enfermedad se dispone de inhibidores de la colinesterasa (IACE) como donepezilo (30), la rivastigmina (31) y la galantamina (32) (autorizadas en EA de leve-moderadamente grave). Además, se dispone del antagonista del receptor N-metil-D-aspartato, la memantina, autorizada para el tratamiento de pacientes adultos con EA de moderada a grave (33). A nivel nacional, para el MCI debido a EA, según expertos en la enfermedad se recomienda un abordaje multidisciplinar ya que se considera al MCI un síndrome heterogéneo que se debe abordar con estrategias no farmacológicas y farmacológicas (entre las que se encuentran un control de factores de riesgo vascular y evitar la iatrogenia). En este sentido, cabe mencionar que los estudios pivotaes de IACE no incluyeron pacientes con MCI debido a la EA y por tanto no está recogido en FT, pero es habitual su uso fuera de FT una vez confirmado que el MCI es causado por la EA.

Actualmente, la investigación se centra en comprender la fisiopatología de la EA mediante el abordaje de varios mecanismos, como el metabolismo anormal de la proteína tau, el β -amiloide, la respuesta inflamatoria y el daño colinérgico y por radicales libres, con el objetivo de desarrollar tratamientos eficaces capaces de detener o modificar el curso de la enfermedad. De reciente autorización son varias terapias antiamiloides, lecanemab y donanemab, anticuerpos monoclonales (AcMo) anti- β -amiloide que favorecen la eliminación de depósitos amiloides cerebrales. Donanemab (Kisunla®) (34), el medicamento objeto de evaluación en este IPT fue autorizado en septiembre de 2025 para el tratamiento de pacientes adultos con un diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve y demencia en estado leve debida a la enfermedad de Alzheimer (enfermedad de Alzheimer sintomática temprana) que son heterocigotos o que no son portadores de APOE ϵ 4 con patología amiloide confirmada. Previamente había sido autorizado en abril de 2025 lecanemab (35), medicamento cuya indicación difiere con la de donanemab en que el estado leve debido a EA se explica como EA incipiente. Estos medicamentos se consideran opciones terapéuticas al mismo nivel (Ver Tabla 1). Ambos medicamentos fueron sometidos a un procedimiento de re-examinación por parte del CHMP (del inglés, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) tras una primera opinión negativa por razones de seguridad. Estos medicamentos introducen un nuevo enfoque terapéutico desde el punto de vista mecanístico, aunque con beneficios clínicos modestos. Su acción se limita a la reducción de la carga amiloide, no se disponen de datos consistentes a largo plazo y no abordan de forma integral los mecanismos fisiopatológicos complejos subyacentes de la enfermedad, como la patología tau, la neuroinflamación o la neurodegeneración progresiva. Por lo que, en la actualidad, a pesar de la autorización de estos medicamentos antiamiloides, aún no existen terapias autorizadas que modifiquen la evolución clínica de la enfermedad a largo plazo, hecho que constituye una importante necesidad médica no cubierta para los pacientes con EA.

2.- Datos de la autorización de comercialización

Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) (34) y el Resumen Público de las Características del Producto (EPAR) (36) de donanemab (Kisunla®), publicados en la web de la Comisión Europea. El medicamento fue autorizado por la Comisión Europea el 24/09/2025, conforme al marco regulatorio vigente de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y al Reglamento (CE) N° 726/2004, con una autorización completa para el tratamiento de pacientes adultos con un diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve y demencia en estado leve debida a la enfermedad de Alzheimer (enfermedad de Alzheimer sintomática temprana) que son heterocigotos o que no son portadores de APOE ϵ 4 con patología amiloide confirmada, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el CHMP.

La decisión de autorización ha sido ampliamente debatida. El CHMP tuvo una opinión negativa de autorización en marzo de 2025, justificándose esta decisión en que la magnitud del efecto de donanemab no superaba las preocupaciones en materia de seguridad. En julio de 2025, tras una reexaminación, se recomendó su autorización en una población restringida del ensayo *TRAILBLAZER-ALZ 2*. En el EPAR de donanemab, y en este artículo de opinión (37) se resumen, analizan e interpretan los aspectos que fueron considerados por la EMA para la autorización de lecanemab y donanemab en Alzheimer temprano, entre otros se menciona que la relación beneficio-riesgo requiere una consideración cuidadosa basada en la evidencia disponible para la evaluación de la eficacia de estos medicamentos, así como algunas de las medidas para garantizar su uso seguro.

La evaluación del balance beneficio riesgo se basa en los resultados del *TRAILBLAZER-ALZ-2* (NCT04437511), se trata del ensayo clínico (EC) pivotal, de fase 3, controlado con placebo, doble ciego, en paralelo, de 76 semanas de duración (~18-19 meses) con una fase de extensión abierta (de hasta 78 semanas de duración, ~10-20 meses).

3.- Discusión

La EA es una enfermedad neurodegenerativa, y mortal. La práctica terapéutica en la EA no ha cambiado de forma significativa en los últimos años, sigue siendo un campo donde es necesario una mayor investigación y recursos. Sin embargo, en general, se puede decir que ha habido avances importantes en el diagnóstico, terapias farmacológicas y enfoques integrales o combinados, pero no existe todavía una cura ni un tratamiento que detenga o retrase de forma substancial la enfermedad.

La mayoría de los tratamientos disponibles hasta el momento se han utilizado para el tratamiento sintomático (problemas de memoria o funcionales) sin actuar sobre la causa subyacente de la EA, que es la degeneración neuronal. Estos incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina. Recientemente han surgido terapias dirigidas a alguno de los mecanismos patológicos de la enfermedad, entre los que se encuentra donanemab, AcMo (en solución para perfusión) que reconoce con alta afinidad una forma modificada de beta amiloide truncada en el extremo N-terminal, localizada en concentraciones bajas en las placas de beta-amiloide del cerebro, aunque no se ha detectado en plasma ni LCR.

La eficacia y seguridad de donanemab han sido evaluadas a través del EC *TRAILBLAZER-ALZ 2* (38, 39), un EC de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en paralelo, de 76 semanas de duración con una fase de extensión abierta. En el *TRAILBLAZER-ALZ 2* se aleatorizaron 1736 pacientes para recibir 700 mg de donanemab cada 4 semanas durante las 3 primeras dosis, y después, donanemab 1400 mg cada 4 semanas o placebo durante 76 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir donanemab (n = 860) o placebo (n = 876). El estudio de donanemab se diseñó con un criterio estricto de parada por aclaramiento amiloide, basado en el cambio ciego a placebo según el resultado de PET amiloide a las 24, 52 y 76 semanas (1 PET < 11CL o 2 PETs consecutivos entre 11-25 CL) o como máximo, a los 18 meses. El programa de desarrollo clínico incluyó otro estudio de fase 2 que se considera de soporte, con un diseño similar al de fase 3, estudio *AACC*, *TRAILBLAZER-ALZ* (40), sin embargo, este estudio no se considera sustituto de los EC requeridos en replicado como estudios confirmatorios en EA según la guía metodología de la EMA (41). Estos estudios se suelen solicitar con el fin de reducir la incertidumbre y aumentar la robustez de los resultados y requisitos regulatorios en esta área terapéutica. Replicar resultados reduce el riesgo de error de tipo I, aumenta la robustez del tamaño del efecto; permite demostrar la correlación entre la variable subrogada y la variable clínica, y permite probar la reproducibilidad de los resultados en poblaciones heterogéneas, como es el caso, en poblaciones con distinto genotipo APOE ε4.

Tal como se indicó durante la evaluación del medicamento por el CHMP y el posterior procedimiento de reexaminación, la indicación propuesta experimentó diversas modificaciones que afectaron tanto a los requisitos regulatorios como a la población diana. Inicialmente, la indicación abarcaba a toda la población con patología amiloide confirmada, independientemente del genotipo. La primera evaluación concluyó en un balance beneficio-riesgo desfavorable,

fundamentado principalmente en consideraciones de seguridad relevantes en el subgrupo de pacientes homocigóticos APOE $\epsilon 4$, junto con una limitada magnitud del efecto clínico observado en la población global y la incertidumbre sobre su relevancia clínica. Tras la reexaminación, el solicitante excluyó de la indicación a la población homocigótica para APOE $\epsilon 4$. El solicitante presentó análisis adicionales de eficacia en la subpoblación de no portadores y portadores heterocigotos de APOE $\epsilon 4$. Asimismo, se aportaron datos de seguimiento a largo plazo (periodo de extensión doble ciego aleatorizado) hasta las 78 semanas de duración, lo que permitió una reevaluación del balance beneficio-riesgo del medicamento con resultado favorable. Tanto lecanemab como donanemab han sido dos medicamentos autorizados por la EMA tras unos procedimientos especialmente controvertidos y largos.

El grupo Internacional de estudio de Alzheimer (42) recomienda que el diagnóstico se base en consideraciones de deterioro cognitivo y biomarcadores positivos para EA. Un aspecto relevante en el abordaje del Alzheimer ha sido la introducción de herramientas que permiten diagnosticar el Alzheimer en fases muy tempranas (incluso antes de que los síntomas sean evidentes). Esto incluye técnicas de imagen como PET para detectar depósitos de amiloide o cambios metabólicos en el cerebro y biomarcadores en LCR. Los biomarcadores en plasma, en este caso, aunque son prometedores, aún no han cumplido los criterios de validación clínica y se consideran herramientas complementarias.

En el EC *TRAILBLAZER-ALZ 2*, los pacientes incluidos presentaban una edad entre 60-85 años, con una puntuación MMSE (del inglés *Mini Mental State Examination*) de 20-28, un cambio gradual y progresivo en la función de la memoria, observado por el paciente o un informante durante al menos 6 meses, y evidencia de depósito de tau y depósito de beta-amiloide, observada mediante PET. Sin embargo, no se requirió un diagnóstico clínico formal de MCI debido a EA o EA leve, ni una puntuación CDR (del inglés, *Clinical Dementia Rating*) de 0,5-1 para ingresar al estudio. Los pacientes únicamente debían de presentar deterioro objetivo de memoria episódica. Esto es importante, porque en la práctica clínica, un diagnóstico de MCI debido a EA o EA leve siempre se realizará junto con el examen neurológico, una evaluación neuropsicológica y, si están disponibles, los valores de imágenes (PET) y de laboratorio. El solicitante justificó la falta de un diagnóstico clínico con el argumento de que el 96,7 % de los pacientes del EC tenían una puntuación CDR al inicio de 0,5 o 1, puntuación que en la práctica clínica es consistente con MCI o demencia EA leve. Por otro lado, la patología $A\beta$ se determinó mediante lectura visual utilizando marcadores de PET de $A\beta$ según el marcaje de cada trazador, y la evidencia de patología tau mediante lectura visual utilizando marcadores de PET tau. El Titular de Autorización de Comercialización (TAC) no ha incluido los niveles de tau como un criterio de indicación, aunque sí que deja a criterio clínico que se tenga en cuenta a la hora del tratamiento debido a las diferencias observadas. Sin embargo, durante el EC sí se generaron dos subpoblaciones (aleatorizadas 1:1) de pacientes en estudio (pacientes con carga media-baja de tau) y población global (población con niveles bajos-intermedios de tau más población con niveles elevados de tau). En los pacientes con presencia de tau patológica en niveles elevados, no se observaron diferencias significativas entre el tratamiento con donanemab y placebo. Además, en relación con los tratamientos concomitantes, se permitió la inclusión de pacientes que estuvieran recibiendo IACE (donepezilo, rivastigmina o galantamina) o memantina, siempre que hubieran mantenido una dosis estable durante al menos 1 mes antes de la visita 2 y que se mantuvieran en dosis estables durante el periodo doble ciego. Asimismo, se requirió que el resto de los tratamientos concomitantes no relacionados con la EA se mantuvieran en dosis estables con las mismas condiciones. Entre los criterios de exclusión, cabe mencionar que éstos se dirigieron a evitar la inclusión de pacientes con riesgo previo de ARIA (del inglés, *Amyloid-Related Imaging Abnormalities*, anomalías que aparecen en neuroimágenes cerebrales) o sangrados cerebrales anteriores. Estos criterios restringen de forma importante la aplicabilidad externa de los resultados. En la práctica clínica, muchos pacientes con Alzheimer temprano presentan comorbilidad vascular, cambios de sustancia blanca o antecedentes cerebrovasculares, que aquí quedan excluidos. Por lo tanto, la población del ensayo era más joven, más sana y menos compleja que la población real, lo que puede sobreestimar la tolerabilidad y subestimar los riesgos en la vida real. En este sentido, se aleatorizó en el ensayo sólo al 21,1 % de la población evaluada para su inclusión (1736 de 8240 pacientes). Además, no se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con donanemab en pacientes con

EA moderada, síndromes atípicos de EA (enfermedad de Alzheimer sin predominio de memoria), EA autosómica dominante o adultos con síndrome de Down.

En una enmienda del protocolo, el criterio de valoración principal del estudio se cambió de CDR-SB (del inglés, *Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes*) a iADRS (del inglés, *Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale*) mientras el estudio estaba en curso. CDR-SB es una escala global que combina aspectos cognitivos y funcionales del paciente con EA temprana, que cuantifica la gravedad del deterioro cognitivo y funcional sumando las puntuaciones de seis dominios evaluados, y cada dominio puntúa de 0 a 3, y la suma total (CDR-SB) oscila entre 0 y 18 puntos. En esta escala, puntuaciones más elevadas se asocian con un mayor grado de deterioro. La iADRS es un criterio de valoración compuesto por una escala cognitiva y funcional, que fue desarrollada por el solicitante y que fue validada científicamente por el solicitante y avalada finalmente por el CHMP (tras una asesoría por parte de la EMA) como variable principal, pero de la cual hay que tener en cuenta que la experiencia regulatoria es escasa. Esta escala iADRS un criterio de valoración compuesto por una escala cognitiva y funcional, que incluye elementos de la escala ADAS-Cog13 (cognición) y ADCS-iADL (funcionalidad), y cuyos valores pueden variar de 0 a 144. Entre las variables secundarias se incluyeron medidas cognitivas, funcionales y biomarcadores de la enfermedad. Como variables secundarias clave se evaluaron la escala CDR-SB, la puntuación ADAS-Cog13 (del inglés, *Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale 13*) (para medir la función cognitiva), la escala de actividades de la vida diaria del estudio cooperativo de la EA para el deterioro cognitivo leve (ADCS- iADL, del inglés *Alzheimer's Disease Cooperative Study instrumental Activities of Daily Living*) y valores MMSE. Con respecto a las escalas utilizadas, otra escala ampliamente utilizada en práctica clínica, y que no se incorporó al análisis de detección temprana del MCI y centrada en el aspecto cognitivo (no a nivel funcional como CDR-SB) es el *Montreal Cognitive Assessment test* (MoCA). Además, hay que considerar que en el estudio pivotal no se incluyeron resultados que evaluaran los síntomas neuropsiquiátricos/conductuales. Por lo tanto, no se puede establecer un posible efecto del donanemab sobre los síntomas neuropsiquiátricos/conductuales.

El análisis principal de eficacia se realizó en la población denominada de eficacia, que fueron aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento o placebo y que tuvieron medidas post-basales tras el tratamiento. La población de estudio ideal hubiera sido la población ITT (del inglés, *intention-to-Treat*). En este caso, esto supone un sesgo importante, que podría haber sobrestimado la eficacia, ya que hubo un número no desdeñable de interrupciones del tratamiento que además difirió entre brazos, así como pérdidas de seguimiento (con un porcentaje de entorno al 20-25 % de los pacientes con datos faltantes en la semana 76) y como las diferencias entre tratamientos no eran tan grandes, estas diferencias se podrían haber explicado con los datos faltantes. En los análisis de sensibilidad realizados, utilizando un modelo conservador de manejo de datos faltantes (en particular muertes e interrupciones por ARIA), no había diferencias significativas entre brazos en la variable principal y secundarias. En la reexaminación los datos, además, se proporcionaron según una evaluación ITT, por lo que esta preocupación estaría mayormente resuelta. El plan de análisis estadístico preespecificado fue cumplido y controló la probabilidad de falsos positivos al evaluar múltiples endpoints.

Con respecto al brazo comparador del EC *TRAILBLAZER-ALZ 2* que fue el brazo placebo, se considera apropiado ya que los tratamientos sintomáticos autorizados se pudieron utilizar de forma concomitante si los pacientes estaban bajo un régimen estable, y su uso fue equilibrado en los distintos brazos del EC. No obstante, el diseño hubiera sido más adecuado, si para cada subgrupo clínico (MCI o EA leve) se hubiera utilizado el comparador autorizado en la UE en cada estadio de la enfermedad. No obstante, en la práctica clínica puede haber un uso heterogéneo de medicación sintomática entre países y se considera que implementar esta medida conlleva dificultades de incorporación de pacientes al EC. El hecho de que se permitiera el uso de tratamientos sintomáticos de EA refleja la práctica clínica real, pero dificulta la atribución de los efectos observados únicamente a donanemab. Por ello se reconoce la pertinencia de haber utilizado la presencia o ausencia de medicación sintomática como criterio de estratificación, por su potencial efecto en retraso del deterioro cognitivo y actividades del día a día.

El estudio de donanemab se diseñó con un criterio estricto de parada basado en el aclaramiento de amiloide, lo que implicaba un cambio a placebo de forma ciega en los pacientes tratados con donanemab que alcanzaban ciertos umbrales de reducción de placas de amiloide, medido por PET de amiloide. Estos pacientes eran cambiados a placebo si cumplían cualquiera de estos dos criterios a las semanas 24, 52 o 76: 1) si su nivel de amiloide en el cerebro era menor a 11 centiloides en cualquier escaneo PET, o 2) si el nivel de amiloide estaba entre 11 y 25 centiloides en dos escaneos consecutivos. Un umbral de 24,1 centiloides indicaba una reducción del 75 % en la carga de amiloide cerebral. En el subgrupo de pacientes con tau intermedio, el porcentaje de pacientes tratados con donanemab que alcanzaron aclaramiento amiloide (es decir, menos de 24,1 centiloides) fue del 32,5 % en la semana 24; del 69,5 % en la semana 52 y del 80,8 % en la semana 76. Además, aproximadamente el 74 % de los pacientes con tau intermedio y el 69 % de los pacientes en la población general alcanzaron reducciones significativas de amiloide PET que cumplen con los criterios predefinidos del protocolo de tratamiento basados en reducción del amiloide en el contexto de los criterios de parada. En FT, el tratamiento no se describe como indefinido, sino como un tratamiento de duración limitada en el tiempo y un esquema guiado por la carga amiloide: la administración puede interrumpirse cuando el paciente alcanza los criterios de eliminación de amiloide definidos en el ensayo clínico; o con una duración máxima del tratamiento, es decir 18 meses que no deberán superarse, aunque no se confirme el aclaramiento de las placas amiloides. Además, se indica que se debe considerar interrumpir permanentemente el tratamiento antes de cumplirse los 18 meses máximos de tratamiento si los pacientes progresan a EA moderada.

Al inicio del estudio, los pacientes presentaban de 59 a 86 años de edad, con una edad media (Desviación Estándar, DE) de 73 (6,2) años; con un peso basal medio (DE) de 71,7 kg (15,7), con un cambio gradual y progresivo en la función de memoria durante al menos 6 meses y con una puntuación media (DE) en el MMSE de 22,29 (3,88) que variaba en un rango de 20 y 38. Al inicio del estudio, el 59,4 % presentaron una puntuación en el MMSE < 24. El 57,4 % de los pacientes fueron mujeres, el 91,5 % blancos, el 5,7 % de origen étnico hispano o latino, el 6,0 % asiáticos y el 2,3 % negros. Del total de pacientes aleatorizados, el 29 % fueron no portadores de APOE ϵ 4, el 54 % fueron heterocigotos y el 17 % homocigotos. El 55,6 % de los pacientes estaba en tratamiento con IACE y, el 20,3 % con memantina. El 61,0 % de los pacientes estaba en tratamiento con IACE o memantina. La media (DE) de centiloides de amiloide al inicio del estudio fue de 102,5 (34,5). El 68,2 % y el 31,8 % de los pacientes se encontraban en los niveles bajos-intermedios y elevados de tau, respectivamente. En total, el 24,7 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento en el estudio. De ellos, el 29,3 % fueron pacientes del grupo de donanemab y el 20,1 % pacientes del grupo placebo.

Con respecto al efecto de las medidas de eficacia evaluadas, tanto la variable principal como las variables secundarias clave mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al valor basal a las 76 semanas. No obstante, en todas ellas, la magnitud del beneficio clínico fue muy modesta. En la población general con un método conservador para el manejo de los datos faltantes, la diferencia entre donanemab y placebo en el cambio respecto al basal fue de 2,38 (IC 95 %: 0,985; 3,782) en la iADRS y de -0,61 (IC 95 %: -0,850; -0,366) en la CDR-SB. En la población restringida indicada (heterocigotos y no portadores APOE ϵ 4) tras la reexaminación, las diferencias observadas fueron de 2,65 (IC 95 %: 1,04; 4,26) en la variable iADRS, de -0,69 (IC 95 %: -0,95; -0,43) en CDR-SB, de -1,35 (IC 95 %: -2,19; -0,51) en ADAS-Cog13 y de 1,46 (IC 95 %: 0,50; 2,42) en ADCS-iADL.

La relevancia clínica de la reducción de 2,65 puntos en la puntuación iADRS con donanemab fue cuestionada en el dossier, este cambio se considera de poca magnitud, ya que la escala puede abarcar valores de 0 a 144. Expertos clínicos de neurología expresaron que no había experiencia regulatoria previa con esta escala, lo cual en sí mismo ya supone una limitación. Además, indicaron que las diferencias mínimas clínicamente relevantes estimadas en la literatura son de al menos 5 y 9 puntos para el MCI por EA y la demencia en estado leve respectivamente (43) y de al menos 3,2 puntos según el laboratorio, por lo que la diferencia en la reducción se considera modesta y de relevancia clínica incierta. Además, la progresión media en pacientes con EA suele ser \approx 6-7 puntos en iADRS en 18 meses. En lo que respecta a la variable CDR-SB, variable utilizada como variable primaria por otros desarrollos clínicos, y en este caso como secundaria, cabe mencionar que en EA existe una progresión natural aproximada de 1 punto de CDR-SB por año, y de 1,5-1,6 en 18

meses. Con donanemab se observaron valores en esta puntuación de -0,69 en 18 meses. Un valor umbral de 0,5 ha sido considerado como el valor mínimo regulatorio, y aunque en este sentido, si se supera este umbral, la reducción del deterioro conseguida es modesta, y se encuentra por debajo del límite considerado por muchos expertos suficiente como diferencia mínima clínicamente importante que estaría cercana a 1. Aunque existe mucha discusión de cuales deben considerarse las diferencias mínimas clínicamente importantes, se han notificado que podrían ser de promedio 1 para pacientes con MCI y entre 1-2 en demencia por EA leve. En este sentido, además, cabe mencionar que una significación estadística no es suficiente para demostrar un beneficio clínico significativo (ni en el caso de la variable principal ni en la secundaria clave CDR-SB que se han considerado en este párrafo, ni en el resto de las secundarias clave). Se debe demostrar una relevancia clínica, no es suficiente con valores de p ; las agencias reguladoras y las agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (HTA, del inglés, *Health Technology Assessment*) exigen efectos que sean relevantes para el paciente y capaces de modificar las decisiones de práctica clínica y ser informativas de las etapas posteriores. Así se ha dejado de manifiesto en el Reglamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (44). En este sentido, además, cabe mencionar que, en la reexaminación, se presentaron análisis de respondedores, con *hazard ratios* para la progresión clínica (definida como un determinado empeoramiento en escalas como iADRS o CDR-Global) en la población restringida. Si bien estos análisis mostraron reducciones relativas del riesgo estadísticamente significativas, la magnitud del efecto en términos absolutos es considerablemente más discreta. En la población restringida, donanemab redujo un 38 % el riesgo relativo de progresión al siguiente estadio clínico medida en la puntuación global del CDR (HR = 0,623 (IC 95 %: 0,506; 0,766)); y utilizando un umbral de 7,5 de significancia clínica, donanemab redujo un 31 % el riesgo relativo medido en la variable iADRS (HR = 0,692; IC 95 %: 0,576; 0,832) y con un umbral de 9,5, redujo un 34 % el riesgo relativo (HR = 0,659; IC 95 %: 0,520; 0,835). La diferencia absoluta en el número de pacientes que experimentaron un evento clínico entre donanemab y placebo es, en la mayoría de las comparaciones, del orden de aproximadamente un 10 % a los 480 días. Esto implica que, pese a la significación estadística observada, el beneficio clínico en términos de pacientes adicionales que evitan la progresión es limitado. Dicho de otro modo, el efecto relativo puede parecer importante desde el punto de vista estadístico, pero el impacto absoluto sobre la proporción de pacientes que se benefician es más discreto.

En cuanto a la farmacodinámica, el cambio con respecto al valor basal en la PET de amiloide medido en centiloideas, el porcentaje de pacientes tratados con donanemab que alcanzaron aclaramiento amiloide (es decir, menos de 24,1 centiloideas) en el estudio fue del 32,5 % en la semana 24; del 69,5 % en la semana 52 y del 80,8 % en la semana 76 en la población indicada. La diferencia entre donanemab y placebo en el cambio del nivel basal de amiloide en la semana 76 fue estadísticamente significativo en la población indicada (- 89,24 centiloideas). Con donanemab se ha establecido una prueba formal del mecanismo de acción, y una demostración de correlación entre los cambios de carga en proteína β -amiloide y los cambios en la función cognitiva a nivel individual en las variables CDR-SB e iADRS en el estudio de fase 3. No se ha establecido una relación clara entre el genotipo APOE y la mejora cognitiva o funcional. En los pacientes portadores de APOE $\epsilon 4$ se hubiera esperado que donanemab fuera más efectivo a nivel clínico (heterocigotos y homocigotos) porque presentan más agregados solubles de $A\beta$ tóxicos. Sin embargo, los resultados del EC pivotal han indicado menos beneficio en estos pacientes. En los análisis de sensibilidad realizados en la población total frente a la heterocigotos y no portadores y los no portadores, la diferencia media ajustada a las 76 semanas en la variable iADRS fue de 2,44 en la población total (valor de $p = 0,0007$); del 2,70 en los heterocigotos y los no portadores (valor de $p = 0,0010$) y del 3,24 en los no portadores (valor de $p = 0,0179$); y con respecto a la variable CDR-SB, las diferencias medias ajustadas fueron de -0,62 (valor de $p < 0,0001$), del -0,70 (valor de $p < 0,0001$); y del -0,72 (valor de $p = 0,0049$) respectivamente. Estos datos contrastan con los resultados obtenidos en los análisis de reducción de la placa β -amiloide, con diferencias medias ajustadas en el PET de amiloide, donde la diferencia media ajustada fue de -86,37 (valor de $p < 0,0001$) en la población total; de -89,25 (valor de $p < 0,0001$) en la población de pacientes heterocigotos y no portadores; y de -94,04 (valor de $p < 0,001$) en los pacientes no portadores. Estos datos generan incertidumbre sobre la relación entre reducción de amiloide y resultados clínicos ya que los cambios fueron mayores en no portadores que en portadores.

Estos resultados (y observaciones similares realizadas tras el tratamiento con lecanemab) parecen indicar que la correlación clínica debe medirse mejor en base a la carga de amiloide y no tanto en base al genotipo APOE ϵ 4. En consonancia, se dispone de un análisis *post-hoc* (45) donde se determina la correlación entre los niveles de amiloide post-tratamiento y su relación con los resultados clínicos en pacientes tratados con donanemab en el ensayo clínico *TRAILBLAZER-ALZ 2*. La reducción en los niveles de amiloide tras el tratamiento con donanemab se correlaciona con una progresión clínica más lenta, medida por el índice iADRS ($R^2 = 0,73$; IC 95 %: 0,37; 0,97) y el índice CDR-SB ($R^2 = 0,87$; IC 95 %: 0,70; 0,97), así como con disminuciones en p-tau217 ($R^2 = 0,86$; IC 95 %: 0,73; 0,97), p-tau181 ($R^2 = 0,88$; IC 95 %: 0,77; 0,97) y GFAP ($R^2 = 0,87$; IC 95 %: 0,76; 0,97). No se observó correlación entre el valor de amiloide post-tratamiento y el NfL ($R^2 = 0,03$; IC 95 %: 0,00; 0,54). Como consecuencia, la problemática reside en conocer si amiloide es el único factor patológico clave o si hay otros mecanismos, como la tau o la neuroinflamación, que deben ser abordados simultáneamente.

Se proporcionaron análisis preespecificados en otros subgrupos en la población global en la variable iADRS y CDR-SB. Estos subgrupos incluyeron: edad (< 65 años, \geq 65 años), sexo, grupo étnico-racial (blancos, negros, asiáticos), estado funcional basal (según MCI), genotipo APOE ϵ 4, uso de tratamiento concomitante, índice de masa corporal (IMC) y niveles de tau por PET al estado basal. No se observaron diferencias relevantes en subgrupos.

Los niveles de tau se evaluaron como subgrupos preespecificados (pero no ajustados por multiplicidad) según nivel basal de patología tau (tau bajo/medio vs tau alto), determinado por PET de tau cuantitativa. En la población con niveles bajos-intermedios de tau (588 pacientes con donanemab frente a 594 pacientes con placebo), utilizando un método conservador para el manejo de los datos faltantes, la diferencia de medias ajustadas (SD) entre donanemab y placebo fue de 3,15 (32,2 %) (IC 95 %: 1,738; 4,557) con iADRS, y de -0,61 (32,0 %) (IC 95 %: -0,891; -0,330) con CDR-SB en la semana 76. En un análisis *post-hoc* en la población con niveles elevados de tau (271 pacientes con donanemab frente a 281 pacientes con placebo), utilizando un método conservador para el manejo de los datos faltantes, la diferencia de medias ajustadas entre donanemab y placebo fue de 0,41 (2,1 %) (IC 95 %: -2,518; 3,338) en iADRS, y de -0,54 (16,0 %) (IC 95 %: -1,014; -0,066) en CDR-SB en la semana 76. Estos resultados podrían indicar que el beneficio clínico está principalmente sustentado en la población con niveles de tau bajo/intermedio, que corresponde a fases más tempranas dentro del espectro de Alzheimer precoz. La menor respuesta en la población con niveles de tau alta es coherente con una enfermedad más avanzada y mayor carga neurodegenerativa, donde la eliminación de amiloide puede tener menor impacto clínico.

En la primera opinión del CHMP se insistió en el hecho de que era difícil valorar el efecto del tratamiento más allá de las 76 semanas del estudio pivotal. Por ello, durante la reexaminación, en el EPAR la compañía presentó un análisis destinado a estimar posibles efectos modificadores de la enfermedad a largo plazo mediante un modelo mixto de efectos latentes aplicado a las trayectorias longitudinales de la escala CDR-SB, que sitúa a los pacientes en una escala temporal predictiva de progresión en base a los resultados modelizados hasta las 76 semanas. Este enfoque permitió simular la eficacia del inicio del tratamiento en distintos momentos del curso de la enfermedad frente a una población no tratada, estimándose que comenzar en los percentiles 25, 50 y 75 de progresión basal se asociaría con retraso relativos a la progresión del 60 %, 33 % y 17 %, respectivamente, y que, bajo un supuesto de atenuación progresiva del beneficio acumulado, la extrapolación a largo plazo situaría el retraso en la progresión hasta demencia grave (CDR-SB = 16) en aproximadamente 26,1 meses, 10,8 meses y 5,5 meses para esos mismos percentiles. No obstante, estas estimaciones posteriores al periodo controlado no proceden de una comparación aleatorizada mantenida en el tiempo y, por tanto, están sujetas a incertidumbre metodológica, de modo que el peso principal de la valoración beneficio-riesgo de la autorización de comercialización cayó en los resultados observados durante el periodo doble ciego del estudio pivotal. Estas estimaciones son también muy difíciles y complejas de considerar desde el punto de vista de HTA. En ningún caso se puede asumir que la trayectoria de la enfermedad continua con la misma pendiente, por lo que los datos proporcionados se consideran de soporte y exploratorios. Por otro lado, se ha publicado un análisis realizado por la compañía, del seguimiento de los pacientes tratados más allá del periodo controlado de 76 semanas (46), los

pacientes que continuaron en el período de extensión hasta tres años mantuvieron una ralentización del deterioro clínico en la escala CDR-SB frente a una cohorte externa ponderada de ADNI (estudio observacional, denominado *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*), con una diferencia de -1,2 puntos en quienes iniciaron donanemab desde el principio (early-start) y de -0,8 puntos a las 76 semanas en quienes comenzaron más tarde (delayed-start). Además, los pacientes tratados precozmente presentaron un menor riesgo de progresión global en la CDR-Global a lo largo de tres años (HR = 0,73; valor de $p < 0,001$) en comparación con los de inicio diferido. Más del 75 % de los pacientes evaluados mediante PET alcanzaron eliminación de amiloide a las 76 semanas de iniciar tratamiento, y la modelización con los datos de extensión estimó una reacumulación mediana lenta, de aproximadamente 2,4 centiloideas por año. No se identificaron nuevas señales de seguridad respecto al perfil previamente conocido, y los beneficios clínicos se observaron incluso en pacientes que completaron el tratamiento en un tiempo limitado (por ejemplo, a las 52 semanas). Estos datos sugieren un efecto mantenido tras la finalización de la dosificación, sin embargo, estos datos no tienen el mismo peso metodológico que un ensayo controlado y se consideran de soporte.

En términos de seguridad, la seguridad de donanemab se ha evaluado en un total de 853 pacientes adultos que recibieron al menos una dosis de donanemab. De estos, 710 pacientes pertenecían a la población indicada (heterocigotos y no portadores de APOE $\epsilon 4$). Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia fueron ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) y cefalea (14,6 %). Los eventos adversos graves más importantes fueron: ARIA-E grave (1,3 %), ARIA-H grave (0,3 %) e hipersensibilidad grave, incluidas las Reacciones Relacionadas con la Infusión (RRI) (0,4 %). La reacción anafiláctica fue poco frecuente (0,4 %).

Donanemab puede causar ARIA, eventos adversos caracterizados como ARIA con edema (ARIA-E), que se puede observar en la RMN como edema cerebral o derrames en surcos cerebrales, y ARIA con depósitos de hemosiderina (ARIA-H), lo que incluye microhemorragias y siderosis superficial. Los motivos de la primera resolución negativa de autorización de donanemab en relación con la seguridad se basan en la aparición de ARIA en una proporción significativa de los pacientes tratados y en las consecuencias clínicas derivadas, que, aunque infrecuentes, pueden ser graves y potencialmente mortales.

El porcentaje de participantes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 13,1 % en el grupo tratado con donanemab, comparado con 4,3 % en el grupo placebo. Salvo en los acontecimientos de ARIA, el perfil de seguridad fue similar en todos los genotipos, y por lo general, la incidencia y gravedad de ARIA-E y ARIA-H aumenta con el número de alelos APOE $\epsilon 4$. Aunque las dosis a administrar son fijas, los APOE $\epsilon 4$ homocigotos parece que tienen una mayor vulnerabilidad vascular amiloide y una mayor probabilidad de que la rápida eliminación de amiloide inducida por donanemab desestabilice la pared vascular. Por tanto, la misma dosis produce un efecto biológico más arriesgado en ellos, especialmente en las fases iniciales del tratamiento (47). Tras la reexaminación, el solicitante proporcionó un análisis *post-hoc* en función del genotipo y se restringió el tratamiento a pacientes que no fueran homocigotos APOE $\epsilon 4$.

A modo descriptivo y dada la importancia de estos acontecimientos, se observó ARIA-E en el 20,6 % de la población propuesta para la indicación tratada con donanemab, frente al 1,8 % de los pacientes tratados con placebo. Los homocigotos APOE $\epsilon 4$ presentaron una mayor incidencia de ARIA-E (41,3 % frente al 3,4 % del grupo placebo). Tras la eliminación de los homocigotos APOE $\epsilon 4$ de los análisis, la incidencia se redujo a la mitad en ambos grupos de tratamiento. La incidencia de ARIA-E en la extensión a largo plazo, que incluye a pacientes tratados con donanemab, así como a pacientes tratados con placebo que cambiaron a donanemab durante la extensión, fue consistente con la del período controlado con placebo. La mayoría de los casos de ARIA-E se produjeron durante las primeras 24 semanas de tratamiento y no aumentaron con un tratamiento más prolongado de hasta 36 meses en el período combinado del período de extensión. La mayoría de los eventos se resolvieron en una mediana de 2 meses (tiempo medio de resolución: 72,4 días). En la población indicada propuesta, la incidencia de ARIA-E grave y ARIA-E sintomática fue del 1,3 % (0 % con placebo) y del 5,6 % (0 % con placebo), y ninguna de las dos aumentó teniendo en cuenta el período de extensión. Del

total de eventos, 9 fueron graves (6 %) y 40 sintomáticos (27 %). Dos de los eventos graves resultaron en un desenlace mortal. Ambos pacientes eran heterocigotos APOE $\epsilon 4$ y se notificaron con ARIA-E grave; uno de ellos también presentaba ARIA-H grave y posibles factores de riesgo basales (p. ej., hipertensión). El otro EAG mortal se produjo al inicio de una insuficiente monitorización por RMN. Se observaron recurrencias de ARIA-E en uno de cada cuatro (24,3 %) pacientes en tratamiento con donanemab y ARIA-E previo.

Se observó ARIA-H en el 27,6 % de los pacientes de la población indicada propuesta tratados con donanemab en comparación con el 12,2 % de los pacientes del grupo placebo. La mayoría de los eventos de ARIA-H fueron asintomáticos (96 %), y solo el 4 % fueron sintomáticos. Los síntomas de ARIA-H no se registraron sistemáticamente, ya que era difícil distinguirlos de ARIA-E cuando ARIA-E y ARIA-H coexistían. Se notificó ARIA-H aislada (en ausencia de ARIA-E) con una incidencia similar para donanemab y placebo en la población indicada propuesta (12,4 % y 11,5 %), mientras que la ARIA-H concurrente con ARIA-E se observó con mayor frecuencia con donanemab que con placebo (12,7 % frente a 0,4 %). En general, según los resultados radiográficos, casi la mitad de los eventos de ARIA-H (46 %) fueron concurrentes con ARIA-E. La mayoría de los (primeros) eventos de ARIA-H se notificaron en las 24 semanas posteriores al tratamiento, aunque también se observó ARIA-H aislada durante todo el período de tratamiento. La incidencia de ARIA-H en el período de extensión fue ligeramente superior a la del período controlado (34,2 %). De la totalidad de los eventos ARIA-H en la población indicada propuesta, 2 fueron graves (0,3 %) y 8 sintomáticos (1,1 %). Ambos EAG ARIA-H fueron mortales, incluyendo un paciente (heterocigoto APOE $\epsilon 4$) con ARIA-E grave y ARIA-H grave concurrente (que fue re-expuesto a donanemab a pesar de estos hallazgos), y otro paciente (no portador de APOE $\epsilon 4$) que falleció tras un ictus hemorrágico (hallazgo basal de siderosis superficial más posibles factores de riesgo vascular, p. ej., hipertensión). Se observaron recurrencias de ARIA-H en más de uno de cada tres (35,9 %) pacientes en tratamiento con donanemab y ARIA-H previo.

La mayoría de los primeros acontecimientos radiográficos de ARIA en los estudios controlados con placebo ocurrieron al principio del tratamiento (en las 24 semanas posteriores al inicio del tratamiento), aunque se puede producir ARIA en cualquier momento y los pacientes pueden sufrir más de un acontecimiento. Por lo que, entre las medidas de minimización de riesgos propuestas, el solicitante propuso que antes de iniciar el tratamiento con donanemab se debe obtener una RMN antes de iniciar el tratamiento con donanemab (en los 6 meses anteriores) para evaluar si hay ARIA preexistente. Se debe realizar una RM antes de la administración de la 2ª dosis (al 1er mes), antes de la 3ª dosis (a los 2 meses), antes de la 4ª dosis (a los 3 meses) y antes de la 7ª dosis (a los 6 meses). Se debe realizar una RM adicional al año del tratamiento (antes de la 12ª dosis) en pacientes con factores de riesgo de ARIA, como los heterocigotos de APOE $\epsilon 4$ y/o pacientes con acontecimientos previos de ARIA en una fase anterior del tratamiento. En caso de que un paciente experimente síntomas que sugieran la presencia de ARIA en algún momento durante el tratamiento, se debe realizar una evaluación clínica que incluya una RMN. Una preocupación importante es que la incidencia y las consecuencias de ARIA en la práctica clínica pueden ser más graves. En particular si en algunos entornos, existen dificultades para la implementación completa de las medidas de minimización de riesgos propuestas, si la población de pacientes tratada presenta más comorbilidades que la población del ensayo clínico y si los médicos clínicos son menos expertos que los que participaron en el ensayo aleatorizado.

En el EC *TRAILBLAZER-ALZ 6* se evaluó un régimen de titulación modificado, que difirió del régimen estándar solo en las tres primeras dosis de donanemab. Es decir, en lugar de tres dosis de 700 mg, la dosificación comenzaba con 350 mg, seguida de 700 mg como 2ª dosis y 1050 mg como 3ª. La variable principal del estudio fue la proporción de pacientes con algún acontecimiento de ARIA-E en la semana 24. Los resultados mostraron que el 14 % de los pacientes que recibieron el régimen de titulación modificado, en comparación con el 24 % que recibieron 700/700/700 mg, seguido de 1 400 mg cada 4 semanas, experimentaron ARIA-E en la semana 24, con un riesgo relativo 41 % menor. En la semana 52, en la población indicada propuesta, la incidencia de ARIA-E fue un 5,7 % menor en el grupo de titulación modificada que en el grupo de dosis estándar (14,7 % frente a 20,4 %), lo que representa una reducción del riesgo relativo del 28 %. También se observó una reducción del riesgo relativo del 30 % con el régimen de titulación modificado en comparación con el régimen estándar para ARIA-H concurrente con ARIA-E (incidencia: 9,9 % frente a 14 %). Se observó una

disminución en las ARIA-H asociadas a ARIA-E (9,9 % frente a 14,0 %), sin embargo, se observó un incremento en las ARIA-H aisladas con el régimen modificado (14,1% frente a 9,7%). Con el régimen modificado se observaron 2 casos de hemorragia intracraneal > 1 cm frente a 1 caso con el régimen estándar. Este régimen es el que se adoptó como régimen de dosis recomendado.

En el EC pivotal (*TRAILBLAZER-ALZ 2*) hubo más muertes en el grupo de donanemab que en el placebo (1,9 % frente a 1,1 %). Seis de los siete casos de muerte relacionados con ARIA (4 eventos) o hemorragia intracerebral (3 eventos) en la población total del ensayo pivotal se produjeron en heterocigotos para APOE4 y solo uno en un no portador de APOE ε4. Las cuatro muertes relacionadas con ARIA-E y ARIA-H se presentaron como radiográficamente graves (3 de 4 casos), fueron sintomáticas y, en tres de ellas, se reportaron antecedentes de hipertensión o empeoramiento de la hipertensión durante el tratamiento con donanemab (48, 49). De las tres muertes relacionadas con hemorragias cerebrales, dos se produjeron después del tratamiento con trombolíticos para el ictus. El efecto de la medicación antitrombótica (incluyendo aspirina, antiagregantes plaquetarios no aspirina y anticoagulantes) sobre la ARIA-H y la gravedad de la macrohemorragia no reveló un patrón claro diferente al observado para los antitrombóticos en general. No obstante, el inicio del tratamiento trombolítico en pacientes tratados con donanemab sigue siendo motivo de preocupación. Cualquier intervención que modifique la vasculatura cerebral (ya sea de la fibrina, por ejemplo, el tPA o del amiloide, los anticuerpos anti-amiloide) puede inducir microhemorragias o edema. Sin embargo, existe un riesgo plausible de empeoramiento de la ARIA-H y hemorragias con el tratamiento anticoagulante. En este sentido, se han incluido varias advertencias y/o contraindicaciones en la FT sobre la exclusión de pacientes con hallazgos de hemorragia cerebral, microhemorragias, siderosis superficial o ARIA-E, u otros hallazgos de angiopatía cerebral amiloide, incluido pacientes con hipertensión mal controlada; y sobre el inicio y uso de anticoagulantes y trombolíticos en pacientes tratados con donanemab.

Una revisión reciente (50) sugiere un efecto de “pérdida de volumen cerebral acelerado” tras el tratamiento con anticuerpos anti-β-amiloide asociado con la frecuencia de ARIA-E. La principal hipótesis es que se produzca por una reducción de la neuroinflamación asociada a la placa y por tanto podría tratarse de una “pseudootrofia” no deletérea, aunque el significado clínico sigue siendo incierto (51, 52). Además, tras un evento inicial de ARIA, la tasa de recurrencia al reanudar el tratamiento con donanemab fue muy frecuente y así se ha documentado en otros EC (53). Para caracterizar con mayor precisión la «aceleración de la progresión de la enfermedad y las consecuencias a largo plazo en términos de resultados cognitivos debido a la atrofia cerebral inducida por ARIA», el solicitante ha propuesto proporcionar datos de un Estudio Europeo de pacientes tratados con donanemab que medirá la progresión a la siguiente etapa de la EA, así como la aparición de ARIA en los pacientes tratados con donanemab.

Cabe mencionar que, a parte de la evidencia disponible en forma de EC, se dispone de dos estudios observacionales de vida real con donanemab. En el estudio de *Agosta F et al.* (54) en el Hospital de San Rafael de Milán (Italia), se administraron 29 tratamientos en pacientes con EA sintomática temprana (lecanemab, n = 9; donanemab, n = 20) bajo protocolos de monitorización de seguridad y mitigación de riesgos. Los resultados del estudio indicaron que lecanemab y donanemab se implementaron de forma viable, con un perfil preliminar de seguridad favorable a corto plazo, una reducción sustancial del amiloide y cambios medibles en biomarcadores plasmáticos en la práctica clínica habitual. En el estudio de *Ardayfio P et al.* (55) se agruparon datos de la población tratada con donanemab procedente de distintos EC con donanemab. Este estudio se hizo con el fin de caracterizar las RRI. La conclusión del estudio fue que las RRI son relativamente frecuentes, pero en su mayoría leves o moderadas y manejables y aunque existen casos graves son poco frecuentes. En particular, de los 2 727 pacientes tratados con donanemab, 225 (8,3 %) presentaron RRI. De los 216 pacientes con eventos inmediatos, 122 (56,5 %) fueron leves y 83 (38,4 %) moderados. Es importante identificar antecedentes alérgicos para predecir el riesgo de RRI, ya que los modelos de aprendizaje automático identificaron la alergia previa a fármacos y la anafilaxia previa como predictores significativos de RRI (p < 0,01 en ambos casos).

Las RMN frecuentes, las pruebas genéticas iniciales, la administración IV, y la monitorización de los eventos adversos de forma protocolizada implican una capacidad diagnóstica hospitalaria elevada que muchos sistemas no tienen, y aunque son pruebas convencionales, pueden no estar disponibles de rutina en todos los centros, y por lo tanto se tendrán que implementar. Es importante indicar que la EMA ha impuesto un Programa de Acceso Controlado (PAC) que implica un registro obligatorio de pacientes donde los médicos y hospitales estén autorizados y registrados, verificar listas de control y reportar datos rigurosamente para poder prescribir el medicamento. Por lo tanto, este tipo de programas que requieren un incremento de monitorización especializada continua, conllevan una serie de adaptaciones adicionales para su implementación en la práctica clínica en el contexto terapéutico actual.

Con respecto a los medicamentos disponibles para el tratamiento de la EA, en la actualidad, se dispone de tres IACE (donepezilo 30, rivastigmina 31 y galantamina 32) que cuentan con autorización de comercialización para el tratamiento de los síntomas de la EA leve a moderada en Europa, con disponibilidad variada entre países. La memantina (33) no figura como una opción de tratamiento recomendada para la EA leve, pero en práctica clínica se usa en personas con EA de moderada a grave además de un IACE ya utilizado o en personas intolerantes o con contraindicación para los IACE (fuera de FT en estos últimos casos). Estos medicamentos no han demostrado modificar el curso de la enfermedad ni abordar el problema subyacente (disfunción y muerte neuronal que deriva en pérdida de volumen cerebral y alteración de circuitos neuronales debido a la acumulación aberrante de A β y Tau), se consideran tratamientos sintomáticos que han mostrado beneficios modestos en las fases iniciales sobre la función cognitiva, conducta y actividades de la vida diaria. Existe una limitación metodológica histórica en el desarrollo de estos medicamentos por el hecho de que los pacientes reclutados no tenían un diagnóstico clínico biológico con los estándares actuales. Por otro lado, mencionar que, en demencia moderada, el tratamiento farmacológico sintomático en combinación con estimulación combinada ha demostrado beneficios frente a la farmacoterapia sola (56).

Teniendo en cuenta la evidencia disponible, memantina (33) está principalmente autorizada en pacientes con EA de moderada a grave por lo que no se considera un comparador apropiado en este caso. Un estudio pivotal (57) de memantina en monoterapia en el tratamiento de la EA de leve a moderada (puntuación total MMSE al inicio del estudio de 10 a 22) incluyó a 403 pacientes. Dentro de las variables estudiadas estaba CIBIC-plus (del inglés *Clinician's Interview-Based Impression of Change - Plus caregiver Input*), una escala que evalúa el cambio global del paciente a nivel funcional y cognitivo e incorpora una entrevista al cuidador, y ADCS-ADL (del inglés *Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living*), una escala que evalúa la capacidad para realizar las actividades básicas e instrumentales). Los pacientes tratados con memantina mostraron un efecto superior a placebo estadísticamente significativo, en las variables principales: ADAS-Cog (valor de $p = 0,003$) y CIBIC-plus (valor de $p = 0,004$) en la semana 24 LOCF (siglas en inglés que corresponden al método de arrastre de la última observación realizada). En otro ensayo (58), en pacientes con EA de leve a moderada se aleatorizaron un total de 470 pacientes (puntuación total MMSE al inicio del estudio de 11 - 23). En el análisis primario definido prospectivamente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables primarias de eficacia en la semana 24, sí en las semanas 12 y 18. Por último, se dispone también de una revisión sistemática (59), donde se identificaron tres ensayos que incluían 431 pacientes con EA leve (MMSE 20-23) y 697 con EA moderada (MMSE 10-19). En los pacientes con EA leve, no se encontraron diferencias significativas entre memantina y placebo en ninguna de las variables clínicas evaluadas, ni cuando se analizan cada una de las escalas clínicas por separado (ADAS-Cog, CIBIC-plus, ADCS-ADL y NPI), ni cuando se combinan los resultados en metaanálisis, utilizando datos agregados de los ensayos disponibles. CIBIC-plus (del inglés *Clinician's Interview-Based Impression of Change - Plus caregiver Input*) es una escala que evalúa el cambio global del paciente a nivel funcional y cognitivo e incorpora una entrevista al cuidador, ADCS-ADL (del inglés *Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living*) es una escala que evalúa la capacidad para realizar las actividades básicas e instrumentales) y NIP se refiere al inventario neuropsiquiátrico (NPI, en inglés *Neuropsychiatric Inventory*). En esta revisión sistemática se evaluó también la variable NPI, un inventario neuropsiquiátrico (NPI, en inglés *Neuropsychiatric Inventory*). En los pacientes con EA moderada se observaron diferencias pequeñas en ADAS-Cog y

CIBIC-plus, pero no en función ni en síntomas neuropsiquiátricos. Los autores concluyeron que no existe evidencia de beneficio clínico de memantina en EA leve y solo hay evidencia escasa en EA moderada, por lo que serían necesarios ensayos prospectivos adicionales. Esto respalda el hecho de que, aunque en algunos casos se lleve a cabo su uso en práctica clínica fuera de FT, no está suficientemente demostrado en EC y justifica porque, en algunos países y regiones ni siquiera se considera un tratamiento sintomático apropiado.

Donepezilo (30) es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa. Esta inhibición se ha asociado con un aumento dependiente de la dosis en el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento, evaluado mediante el ADAS-Cog. La eficacia se ha evaluado en varios ensayos controlados con placebo: dos EC pivotales iniciales de aproximadamente 4-6 meses (60, 61) y otros de soporte (62, 63), siendo las variables principales ADAS-Cog y CIBIC plus, y la subescala de actividades cotidianas de la escala de la evaluación clínica de demencias. Se consideró que los pacientes que cumplieron con los criterios siguientes respondieron al tratamiento: a) respuesta suponía una mejoría de al menos 4 puntos en ADAS-Cog; b) ningún deterioro en CIBIC; y c) ningún deterioro en la Subescala de actividades cotidianas de la escala de evaluación clínica de demencias. Los pacientes incluidos presentaban un MMSE al inicio entre 10-26. El porcentaje aproximado (entre todos los estudios) de pacientes respondedores fue del 18-35 % en los pacientes tratados con hidrocloreuro de donepezilo 5 y 10 mg con respecto al 10-15 % notificado en los pacientes del brazo placebo. Los eventos adversos más frecuentes con donepezilo son diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio, además de efectos ocasionales como cefalea, mareos y alteraciones psicológicas. Los IACEs aumentan el riesgo de bradicardia, síncope y prolongación del intervalo QT, por lo que se recomienda precaución en pacientes con trastornos del ritmo o bajo tratamiento con medicamentos que prolongan el QT. Además, con estos medicamentos, se recomienda evaluar el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes con úlceras o uso concomitante de AINEs; así como monitorizar la tolerancia colinérgica general, particularmente en ancianos frágiles.

Rivastigmina (31) es un inhibidor de la acetil- y butirilcolinesterasa de tipo carbamato. La eficacia de rivastigmina en cápsulas se evaluó durante un periodo de tratamiento de 6 meses, utilizando como variables ADAS-Cog, el CIBIC-Plus y la PDS (del inglés, *Progressive Deterioration Scale*, escala de Deterioro Progresivo, evaluación realizada por el cuidador responsable sobre la capacidad para realizar actividades de la vida diaria). Los pacientes estudiados tuvieron una puntuación MMSE entre 10-24. Se llevaron a cabo tres EC pivotales multicéntricos de 26 semanas de duración (~6-6,5 meses) (estudio 304 64; y estudios de dosis flexible utilizados para la solicitud de autorización, B352 y B303 65) con pacientes con EA leve a moderadamente grave. Los resultados presentados en FT corresponden a los datos agrupados de los estudios de dosis flexible. En estos ensayos se definió a priori como una mejoría clínicamente relevante: una mejoría en el ADAS-Cog de al menos 4 puntos, una mejoría en el CIBIC-Plus o al menos un 10 % de mejoría en la PDS. El porcentaje de pacientes respondedores fue de 21 % frente 12 % en ADAS-Cog, de 29 % frente 18 % en CIBIC-Plus y de 26 % frente a 17 % en PDS, en el brazo de rivastigmina frente a placebo, respectivamente. La definición secundaria de respuesta requería una mejoría de 4 puntos o superior en el ADAS-Cog, sin empeoramiento en el CIBIC-Plus y sin empeoramiento en la PDS; en este caso los porcentajes de respuesta fueron de 10 % frente a 6 % en el brazo rivastigmina frente a placebo respectivamente. La dosis diaria media real para los respondedores en el grupo de 6-12 mg, correspondiente a esta definición, fue de 9,3 mg. Por otra parte, el perfil de seguridad de rivastigmina está relacionado con su efecto colinérgico (eventos adversos gastrointestinales y cardiovasculares). Los eventos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales que incluyen mareos, náuseas y vómitos, especialmente durante la fase de determinación de dosis; otros eventos adversos frecuentes fueron la disminución del apetito, agitación, confusión, ansiedad, pesadillas, cefalea, somnolencia, temblor, dolor abdominal y dispepsia, hiperhidrosis, fatiga y astenia, malestar y pérdida de peso. Es importante el riesgo cardiovascular (bradicardias, síncope y bloqueo AV, y se recomienda precaución especial en pacientes con trastornos de la conducción, síndrome del seno enfermo y uso concomitante de betabloqueantes). En los EC se observó que las mujeres tratadas eran más susceptibles que los hombres a los eventos adversos gastrointestinales del medicamento y a la pérdida de peso. Se recomienda monitorizar la pérdida de peso, y posible riesgo de deshidratación en pacientes ancianos frágiles. Rivastigmina también está disponible en forma de parches

transdérmicos, que permiten una liberación lenta, un efecto más estable y sostenido con un inicio más gradual. Los estudios muestran efectos equivalentes si se ajusta la dosis, y un perfil de seguridad a nivel gastrointestinal más favorable, ya que los eventos adversos gastrointestinales son menos frecuentes e intensos, siendo los eventos adversos cutáneos más frecuentes con el parche (66).

Galantamina (32), es un alcaloide terciario, inhibidor de la acetilcolinesterasa. El desarrollo de este medicamento fue originariamente en forma de comprimidos de liberación inmediata para su administración dos veces al día. Las dosis efectivas de galantamina en los primeros EC (USA-1 67, USA-10 68) controlados con placebo y que tenían una duración de 5 a 6 meses fueron de 16, 24 y 32 mg/día. De estas dosis, se consideró que las de 16 y 24 mg/día presentaron la mejor relación beneficio/riesgo y se conservaron como dosis de mantenimiento recomendadas. La eficacia de galantamina se demostró en varias variables como son la escala global: ADAS-Cog 11; DAD e inventario ADCS-ADL, así como NPI y CIBIC-plus. DAD (del inglés *Disability Assessment for Dementia*) es un test diseñado para valorar la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria. En los EC con galantamina los pacientes respondedores se definieron como aquellos donde se observaba una mejora de al menos 4 puntos en ADAS-Cog 11 respecto al valor inicial, y CIBIC-Plus inalterado junto con una mejoría en 1-4 puntos; así como DAD/ADL inalterado junto con una mejoría. En la escala en ADAS-Cog, de 11 ítems, que va de 0 a 70, se requieren cambios clínicos de magnitud absoluta mayor para que sean equiparables a un cambio de 4 puntos en la escala ADAS-Cog de 14 ítems, puntuada de 0 a 90, que detecta cambios más pequeños. El porcentaje de pacientes respondedores fue de entre 14,2-15,3 % en los pacientes que recibieron galantamina, mostrando diferencias con respecto al placebo de alrededor de 8,7-9,2 %. La eficacia de galantamina en forma de cápsulas de liberación prolongada se estudió en un EC aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Gal-INT-10 69, 70) con aumento de la dosis cada 4 semanas y una pauta posológica flexible de 16 o 24 mg/día durante un tratamiento de 6 meses de duración. La eficacia se evaluó midiendo las puntuaciones de ADAS-Cog 11 y CIBIC-plus, como criterios co-principales de valoración y con las puntuaciones de ADCS-ADL y NPI como criterios secundarios de valoración. Se definió como pacientes respondedores a aquellos que presentaban una respuesta de al menos 4 puntos de mejora respecto al valor inicial ADAS-Cog 11, en la puntuación total de ADL inalterado junto con mejoría y sin empeoramiento en la puntuación de CIBIC-Plus (1-4). Las cápsulas de liberación prolongada de galantamina demostraron mejoras estadísticamente significativas en la puntuación de ADAS-Cog 11 en comparación con placebo, pero no fueron estadísticamente diferentes en la puntuación de CIBIC-Plus en comparación con placebo. Los resultados de la puntuación de ADCS-ADL presentaron una mejora estadísticamente significativa en comparación con el placebo en la semana 26. El perfil de seguridad de nuevo está dominado por los efectos colinérgicos, gastrointestinales y cardiovasculares, por lo que las precauciones y recomendaciones son comparables a lo observado con otros IACE, aunque se recomienda revisar cada FT para revisar los eventos adversos particulares de cada medicamento IACE y recomendaciones. Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia en pacientes tratados con galantamina son náuseas y vómitos. Otros eventos adversos frecuentes son pérdida del apetito, alucinaciones, depresión, síncope, mareos, temblor, cefalea, somnolencia, letargo, bradicardia, hipertensión, dolor y molestias abdominales, diarrea, dispepsia, espasmos musculares, fatiga, astenia, malestar, pérdida de peso; así como las caídas y laceraciones. El perfil de seguridad de las cápsulas de liberación prolongada es similar al de los comprimidos.

Con respecto a los Ac anti-amiloide, han sido varios los medicamentos en desarrollo que no han logrado ser autorizados. El primer medicamento en ser autorizado fue aducanumab, evaluado en base a dos EC de fase 3, *EMERGE* y *ENGAGE* (71, 72), cuyos resultados fueron inconsistentes: mientras que el estudio *EMERGE* mostró un enlentecimiento modesto del deterioro cognitivo en el subgrupo tratado con dosis altas, el ensayo *ENGAGE* no evidenció beneficios clínicos significativos frente a placebo, a pesar de que ambos demostraron una reducción sustancial de la carga amiloide cerebral. Sobre la base de este efecto sobre el biomarcador, la FDA concedió en 2021 una aprobación acelerada, pero el medicamento ha dejado de estar disponible, y se ha discontinuado su comercialización (73). La EMA emitió una opinión negativa de autorización, y posteriormente fue retirada la solicitud de autorización (74).

Consiguió ser evaluado y autorizado lecanemab (por la FDA y por la EMA) quien fue seguido de la autorización de donanemab (por la FDA y por la EMA). Lecanemab (3534) es otro AcMo que reconoce las formas solubles e insolubles agregadas y reduce las placas de beta-amiloide. La eficacia y seguridad de lecanemab se evaluaron en base a los resultados del EC *Clarity AD* (75) un EC de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en paralelo, de 18 meses de duración con una fase de extensión abierta. En el *Clarity AD* se aleatorizaron 1 795 pacientes para recibir lecanemab 10 mg/kg cada 2 semanas o placebo durante 18 meses, de los cuales, 1 521 pertenecieron a la población indicada. Del número total de pacientes aleatorizados, el 31 % eran no portadores, el 53 % eran heterocigotos y el 16 % eran homocigotos para APOE ϵ 4. Al inicio del estudio, la mediana de edad de los pacientes aleatorizados era de 72 años \pm 7,9 años. El 52 % de los pacientes eran mujeres; el 77 % eran de raza blanca, el 17 % asiáticos y el 3 % de raza negra. Entre las comorbilidades se incluían hiperlipidemia (60 %), hipertensión (55 %), obesidad (17 %), cardiopatía isquémica (16 %) y diabetes (15 %). Los tratamientos concomitantes estuvieron equilibrados entre los dos brazos (en la población total, 40,2 % de los pacientes recibía de manera concomitante donepezilo, 0,6 % donepezil-memantina; 4,1 % galantamina; 13,8 % memantina y 8,5 % rivastigmina). El 62 % de los pacientes presentaban MCI y el 38 % demencia en estado leve. La variable principal de eficacia fue CDR-SB. Otras variables secundarias clave fueron PET de amiloide usando la escala Centiloid; la puntuación ADAS-Cog14 (del inglés, *Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale 14*), la puntuación compuesta de la enfermedad de Alzheimer ADCOMS (del inglés, *Alzheimer's Disease Composite Score*) y la escala de actividades de la vida diaria del estudio cooperativo de la EA para el deterioro cognitivo leve (ADCS MCI-ADL, del inglés *AD Cooperative Study - Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment*). Tanto la variable principal como las variables secundarias clave mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al placebo a los 18 meses. En la población finalmente autorizada, que excluye a los pacientes homocigotos APOE ϵ 4, en la variable principal, en el cambio con respecto al inicio en la puntuación CDR-SB, hubo una diferencia de -0,535 (IC del 95 %: -0,778; -0,293;) entre lecanemab y placebo. Además, los tres criterios de valoración clínicos clave mostraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de lecanemab frente a placebo: -1,512 (IC del 95 %: -2,486; -0,538) en el cambio desde el inicio en ADAS-Cog14 a los 18 meses, 1,936 (IC del 95 %: 1,029; 2,844;) en el cambio desde el inicio en ADCS MCI-ADL a los 18 meses. En la población restringida (no portadores de APOE ϵ 4 y heterocigotos), el cambio medio ajustado con respecto al valor inicial en la PET de amiloide con centiloide aumentó en el brazo placebo (3,895) y disminuyó sustancialmente en el brazo de lecanemab (-55,541). Se observó una diferencia media ajustada estadísticamente significativa entre el tratamiento con lecanemab y placebo de -59,437 (IC del 95 %: -63,291, 55,582) a los 18 meses. El perfil de seguridad de lecanemab es muy similar al de donanemab, los eventos adversos más frecuentes fueron RRI (26 %), ARIA-H (hemorrágicas) (13 %), cefalea (11 %) y ARIA-E (con edema) (9 %). Este medicamento fue el resultado de un proceso regulatorio extenso, al igual que donanemab, donde inicialmente la autorización de comercialización fue considerada negativa por el CHMP, principalmente porque, aunque se lograba mejorar de forma modesta la progresión cognitiva y funcional en Alzheimer temprano, el medicamento era responsable de una alta incidencia de anomalías ARIA y otros riesgos de seguridad, circunstancias que se han observado también en las poblaciones restringidas pero en menor frecuencia. Tras la re-examinación el beneficio-riesgo fue considerado positivo, se restringió la población y se propuso un régimen de dosificación y manejo de riesgos que reduce la incidencia de ARIA-E y ARIA-H.

Las diferencias absolutas entre ensayos son muy difíciles de interpretar sin tener en cuenta factores clave y divergentes entre ensayos como son las poblaciones incluidas, las escalas y variables utilizadas, el diseño del estudio, la duración de seguimiento, así como las metodologías utilizadas para el análisis estadístico. Por lo que los datos brutos sin ajustar solo tienen valor descriptivo y las comparaciones válidas deben basarse en efectos relativos ajustados frente a un comparador común, cumpliendo los supuestos de homogeneidad, similitud y consistencia propios de un metaanálisis.

Los EC de lecanemab y donanemab, aunque fueron desarrollados en paralelo presentan algunas diferencias que conviene conocer antes de comparar ambos tipos de medicamentos. Entre las diferencias en los criterios de inclusión cabe destacar que los pacientes del ensayo de lecanemab frente a donanemab cubrían un rango de edad más amplio

(de 50-90 años frente a 60-85 años) y que el MMSE fue de un rango inferior más bajo en donanemab (20-28) que en lecanemab (≥ 22). Los criterios de selección fueron mayormente similares, excepto que en el ensayo con donanemab se requería la presencia de patología tau medida por PET. El EC *Clarity AD* contó con una proporción mayor de pacientes con MCI (CDR = 0,5; 80,8%) en comparación con el EC *TRAILBLAZER-ALZ 2* (CDR = 0,5; 60,8%); del mismo modo, la puntuación CDR-SD basal en *Clarity AD* fue de 3,2, (SD, 1,34) mientras que en *TRAILBLAZER-ALZ 2* fue 4,0 (SD, 2,1). Estos datos basales podrían indicar que la población de *Clarity AD* podría encontrarse en una fase más precoz de la enfermedad en comparación con la de *TRAILBLAZER-ALZ 2*. En el EC *CLARITY AD* con lecanemab, la variable principal fue la escala compuesta CDR-SB, y se evaluaron también ADAS-Cog 14 y ADCS-MCI-ADL como variables secundarias clave. En el EC *TRAILBLAZER-ALZ 2* de donanemab iADRS fue la variable compuesta principal y se incluyeron como secundarias clave ADAS-Cog 13, y CDR-SB. A nivel absoluto, en la variable principal CDR-SB del EC *CLARITY AD* con lecanemab, en la población autorizada, la diferencia media ajustada desde el inicio a los 18 meses frente a placebo fue de -0,54 y en el EC *TRAILBLAZER-ALZ 2* de donanemab (variable secundaria clave) la diferencia media ajustada en CDR-SB frente a placebo en la semana 76 (~18-19 meses) fue de -0,69. En la variable secundaria clave ADAS-Cog, el EC *CLARITY AD* utilizó la versión ADAS-Cog 14; y el EC *TRAILBLAZER-ALZ 2*, ADAS-Cog 13. No son exactamente la misma versión del cuestionario, ADAS-Cog 13: agrega dos ítems más a la versión original 11 y ADAS-Cog 14 agrega un ítem adicional más a la 13 (generalmente orientación o tareas de lenguaje más específicas), aumentando la sensibilidad en fases aún más tempranas de la enfermedad. ADAS-Cog 13 toma valores de 0-85 y ADAS-Cog 14 toma valores de 0-90. Con lecanemab, la diferencia ajustada frente a placebo a los 18 meses en ADAS-Cog 14 fue de -1,512; y en el caso de donanemab, esta diferencia fue de -1,35. En esta escala, la interpretación biológica explica que cuanto mayor es la diferencia en términos negativos mayor beneficio, si bien la diferencia entre tratamientos y placebo a nivel absoluto es muy modesta para ambos medicamentos. Por último, lo mismo ocurre con la escala de actividades de la vida diaria, que no eran escalas similares y por lo tanto, tampoco comparables. ADCS MCI-ADL evalúa actividades de la vida diaria instrumentales y básicas, y toma unos valores de 0 a 53-57 puntos, mientras que ADCS-iADL evalúa actividades más complejas de la vida diaria (ejemplo manejar dinero, transporte, compras) y toma unos valores que van de 0 a 56-59 puntos. En ambas escalas una mayor diferencia positiva significa una mejor conservación de la función. Con lecanemab se midió la diferencia ajustada en ADCS MCI-ADL que fue de 1,94 y con donanemab se midió con la escala ADCS-iADL y la diferencia fue de 1,46. Presumiblemente, lecanemab actúa sobre el amiloide en etapas tempranas, principalmente sobre las protofibrillas solubles de beta-amiloide, mientras que donanemab se dirige a las placas amiloides depositadas (formas insolubles de amiloide). Esto podría explicar por qué con donanemab se ha observado (datos absolutos sin ajustar) una mayor incidencia de acontecimientos ARIA-E y ARIA-H y sintomatología asociada, así como EAG en sus EC. En este sentido, cabe mencionar que donanemab presenta un perfil de seguridad caracterizado por una incidencia de ARIA comparable a aducanumab en estudios head-to-head (76), sin incremento pese a una mayor eliminación de amiloide. Ambos medicamentos requieren un diagnóstico clínico biológico adecuado de confirmación de la enfermedad amiloide (con biomarcadores validados como LCR o PET amiloide) para seleccionar los pacientes candidatos; además de RMN antes de iniciar y durante el tratamiento para monitorizar los ARIA, monitorización que puede ser mayor en pacientes con factores de riesgo, así como PET amiloide para la confirmación del lavado de la placa amiloide para suspender el tratamiento (en el caso de donanemab) a los 6, 12 o 18 meses.

En lo que respecta a una comparación de estos AcMo anti-amiloide con los IACE, los pacientes tratados en los EC de donepezilo, galantamina y rivastigmina presentaban por lo general un deterioro funcional y cognitivo más avanzado, con MMSE en un rango de 10-26 (el umbral inferior más bajo), CDR de 1-2 y valores basales de ADAS-Cog que mostraban un deterioro mayor. Además, también incluyeron pacientes de edades más amplias y por lo tanto, sus EC fueron menos restrictivos a nivel poblacional. El genotipo APOE $\epsilon 4$ y el estado basal tau no fueron evaluados. La duración de los estudios fue de una media de 6 meses en comparación con el seguimiento de 18 meses de lecanemab o donanemab. Con los IACE, aunque se midieron múltiples variables de forma continua, al final se resumieron en un indicador dicotómico ('respondedor' o 'no respondedor') combinando los resultados de cada variable individual; y las respuestas son difícilmente comparables con las obtenidas con lecanemab o donanemab que midió cambio medio en CDR-SB o

iADRS. Ninguno de estos medicamentos demostró una mejora clínica transformadora. Las principales diferencias en cuanto al perfil de seguridad son debidas al mecanismo de acción diferencial entre los distintos tipos de medicamentos. Mientras que los IACE presentan eventos adversos (en particular gastrointestinales, mareo, cefalea, insomnio y cardiovasculares) predecibles y reversibles, con los Ac anti-amiloide los principales eventos adversos son neurológicos relacionados con la eliminación del amiloide vascular, que requieren de una monitorización activa (en particular ARIA-E y -H, mareo, confusión) y RRI.

Recientemente, se han publicado varias revisiones sistemáticas con metaanálisis que analizan la eficacia terapéutica y el perfil de seguridad de lecanemab en pacientes con EA en fases iniciales (MCI o demencia leve). Una revisión sistemática con metaanálisis (77) con cuatro EC aleatorizados (ECA) con lecanemab (n = 3 108) concluyó que lecanemab ofrecía mejoras estadísticamente significativas en distintos aspectos de la enfermedad como son la cognición, la función, y el comportamiento sobre el placebo, en variables como CDR-SB, ADCOSM, ADAS-Cog, así como en la carga de amiloide medida por PET. Otra revisión sistemática con metaanálisis (78) se centró en la dosis de 10 mg/kg quincenal (dosis autorizada). Esta revisión confirmó el efecto beneficioso de lecanemab en las escalas CDR-SB, ADAS-Cog 14 y ADCOMS, sin heterogeneidad significativa entre estudios. En ambas revisiones se destacó la necesidad de monitorización estrecha por el riesgo elevado de ARIA, especialmente en portadores del alelo APOE ϵ 4.

Se dispone de otra revisión sistemática con metaanálisis (79) donde la comparación se llevó a cabo entre lecanemab, donanemab, aducanumab y litio (8 EC, n = 6547), en pacientes con MCI o EA leve. Tanto lecanemab como donanemab demostraron una disminución significativa en las puntuaciones de CDR-SB frente a placebo, sin que se observaran diferencias relevantes entre ambos. Por otro lado, todos los AcMo, mostraron menor tolerabilidad y aceptabilidad en comparación con placebo, reflejándose en tasas más altas de interrupción del tratamiento y eventos adversos relacionados con ARIA. El estudio concluyó que ninguno de los medicamentos evaluados presentaba un beneficio clínico global sobresaliente sobre el resto, y que dosis bajas de litio podrían ser más seguras que los AcMo.

Además, se dispone de otras cuatro revisiones sistemáticas y metaanálisis donde se analizó el efecto de distintas inmunoterapias. En una de estas revisiones (80) se evaluaron medicamentos que por el momento se encuentran en desarrollo e investigación, ningún medicamento estaba autorizado y se concluyó que las terapias con AcMo mostraban pequeñas mejoras en cognición y función diaria, aunque los resultados variaban entre estudios, y los riesgos de eventos adversos requerían de una supervisión cuidadosa. En otra revisión sistemática y metaanálisis (81) donde se incluyeron 33 ECA (n = 21 087) de aducanumab, lecanemab, donanemab y gantenerumab, se llevó a cabo una aproximación SUCRA, de valores por debajo de la curva con respecto a los mejores efectos a nivel de eficacia y la probabilidad de EA. Se concluyó que todos los Ac mostraban mejoras modestas en pruebas cognitivas y funcionales frente a placebo. Lecanemab, y donanemab (únicos autorizados a fecha de redacción de este informe) mostraron mayor efecto positivo en estadios tempranos de Alzheimer. Según el metaanálisis en red, aducanumab fue el medicamento con mayor probabilidad de lograr mejoras significativas en diferentes evaluaciones cognitivas y clínicas (mejoras estadísticamente significativas en el MMSE y el CDR-SB), seguido de donanemab (mejoras estadísticamente significativas en el ADAS-Cog y el PET-SUVr) y de lecanemab (mejoras estadísticamente significativas en el ADCS-ADL). En el análisis de la incidencia de eventos adversos (sujetos con cualquier evento adverso tras recibir tratamiento), gantenerumab (89,12 %) presentó el menor potencial de EA, mientras que lecanemab (0,79 %) podría causar más eventos adversos. Solanezumab (95,75 % y 80,38 %, respectivamente) tuvo la menor incidencia de ARIA entre las inmunoterapias incluidas. En otro metaanálisis (82), se incluyeron 59 ECA (para algunas variables se analizaron menos ECA). Donanemab y lecanemab se situaron entre los tratamientos más eficaces para mejorar la función cognitiva (CDR-SB) y las actividades de la vida diaria (ADCS-ADL), mientras que en otras variables como MMSE y ADAS-Cog, los medicamentos que más puntuaciones obtuvieron fueron solanezumab y semorinemab (Ac monoclonales anti-tau). No se observaron diferencias relevantes en términos de seguridad. No obstante, extraer conclusiones firmes a partir de metaanálisis que no ajustan adecuadamente las poblaciones, incluyen medicamentos no autorizados, utilizan definiciones heterogéneas de las variables y carecen de un control riguroso de los sesgos resulta especialmente complejo y limita de forma sustancial la

validez, comparabilidad y aplicabilidad clínica de sus resultados. Por último, de reciente publicación es una revisión Cochrane (83) de distintos AcMo anti-amiloide para el tratamiento de pacientes con MCI o demencia leve causada por EA. Los tratamientos incluidos fueron: aducanumab, bapineuzumab, crenezumab, gantenerumab, solanezumab (no autorizados) y los autorizados en la UE, lecanemab y donanemab. Se meta-analizaron los resultados de distintas variables (de función cognitiva, gravedad de la demencia, habilidad funcional y eventos adversos) para cada comparación usando el método de la varianza inversa y un modelo de efectos aleatorios. Los autores concluyeron que (analizados en conjunto no de cada tratamiento de manera individualizada y teniendo en cuenta todos los medicamentos, no únicamente los medicamentos autorizados, en particular lecanemab y donanemab) estos AcMo lograban reducir las placas de beta-amiloide en el cerebro, pero que esto se traducía en un beneficio modesto en la mayoría de los casos y clínicamente limitado. Los eventos adversos notificados son los ya mencionados de ARIA-H y ARIA-E. El análisis en conjunto estableció que, a los 18 meses, el conjunto de AcMo dirigidos contra la beta-amiloide no aumentaban los eventos adversos graves ni la mortalidad global. Las principales limitaciones de este estudio radican en la heterogeneidad de los resultados entre los ensayos incluidos, que abarcan tanto medicamentos autorizados como no autorizados (una de las limitaciones más relevantes), así como en las diferencias en los mecanismos de acción, las poblaciones estudiadas y la evaluación de variables entre estudios, lo que dificulta la comparación directa y el análisis conjunto de algunos desenlaces. Además, existe inconsistencia en la notificación tanto de los datos de eficacia como de los eventos adversos, lo que puede afectar la interpretación global de los hallazgos. Por otra parte, se identificó un posible riesgo de sesgo en los resultados de eficacia, especialmente debido al desenmascaramiento funcional, ya que los efectos secundarios de los tratamientos podrían haber permitido a pacientes e investigadores inferir la asignación del tratamiento.

Por lo tanto, teniendo en cuenta toda la información indicada en este informe, se reconoce que donanemab es el segundo tratamiento autorizado capaz de reducir la formación de placas de beta-amiloide y de actuar en fases tempranas de la enfermedad con un EC pivotal de duración superior a 6 meses. Es importante avanzar en la investigación sobre los mecanismos fisiológicos que producen la EA y en el desarrollo de estrategias terapéuticas, dado que los tratamientos disponibles en la actualidad ofrecen un beneficio limitado. Los resultados observados con donanemab representan una prueba de concepto inicial del mecanismo de acción basado en Ac anti-amiloide. Sin embargo, su beneficio en la población está lleno de incertidumbre y preocupación porque la magnitud del efecto clínico demostrado es modesta y limitada, aun demostrando diferencias estadísticamente significativas, el beneficio clínico respecto al placebo no alcanza el umbral de relevancia clínica importante desde el punto de vista clínico y del paciente, y no se dispone de datos suficientes de seguimiento a largo plazo. El beneficio-riesgo de lecanemab y donanemab se basa en ensayos pivotaes realizados en poblaciones predefinidas de Alzheimer temprano, aunque los análisis de subgrupos han contribuido a matizar su uso clínico. Estos beneficios se contraponen a problemas de seguridad evidentes y relevantes, en particular los eventos adversos de ARIA generan preocupación en la comunidad científica y pacientes por su gravedad y dificultad en el manejo. No obstante, para el manejo de estos riesgos, tanto lecanemab como donanemab disponen de medidas de minimización de riesgos según está descrito en sus correspondientes dossiers de autorización, medidas destinadas a mitigar su impacto y a contribuir a su uso seguro y eficaz.

Donanemab (al igual que lecanemab) se consideran opciones de tratamiento al mismo nivel. Con diferencias con respecto a la posología, dosis, duración de tratamiento y frecuencia de administración. Ambos medicamentos se administran por vía intravenosa (IV), lecanemab una vez cada dos semanas aproximadamente 1 hora, y donanemab cada cuatro semanas durante un período de al menos 30 minutos. Tras la perfusión los pacientes deben estar en observación durante un mínimo de 30 minutos (donanemab) y de aproximadamente 2,5 horas (lecanemab). Ambos medicamentos requieren monitorización periódica mediante RMN para mitigar riesgos asociados y cuentan con un PAC para contribuir a su uso seguro y eficaz. El tratamiento con lecanemab es continuado, a diferencia de donanemab cuyo tratamiento se debe mantener hasta el aclaramiento de las placas amiloides (por ejemplo, a los 6 o 12 meses), o con una duración máxima de 18 meses.

Su uso y autorización están limitados a pacientes en fases iniciales de Alzheimer y con un genotipo APOE ϵ 4 no homocigoto, lo que implica criterios de elegibilidad altamente restrictivos. Además, la utilización de pruebas de cribado (PET de trazadores amiloides o LCR) no está integrada de forma rutinaria en la práctica clínica del total del sistema sanitario español en etapas y estadios tempranos de la enfermedad, aunque su uso se ha ido incrementando progresivamente. Por lo que su utilización ocurrirá en entornos especializados o centros de referencia, y presenta importantes requerimientos logísticos, de disponibilidad, así como organizativos y tecnológicos (84).

La complejidad del régimen de administración, junto con la necesidad de vigilancia intensiva, podrían comprometer la adherencia y la continuidad de ambos tratamientos (donanemab y lecanemab), afectando a su efectividad y seguridad en condiciones de práctica clínica. Asimismo, preocupa que la elevada incidencia de ARIA, pueda ser superior en la práctica clínica a la observada en los EC pivotaes, debido a que los recursos asistenciales son más limitados que en las condiciones de un EC experimental. Por otro lado, cabe mencionar, además, que se dispone de reducida información sobre pacientes ancianos con enfermedades vasculares concomitantes, uso de anticoagulantes o pluripatología, lo cual son otros aspectos que limitan la aplicabilidad y resultados del medicamento en la clínica real. No obstante, como mencionado, para el manejo de estos riesgos, tanto lecanemab como donanemab disponen de medidas de minimización de riesgos según está descrito en sus correspondientes dossiers de autorización, medidas destinadas a mitigar su impacto y a contribuir a su uso seguro y eficaz.

Tabla 1. Tratamientos considerados opciones terapéuticas comparables.

Nombre	Lecanemab (35)	Donanemab (34)
Presentación	100 mg/ml concentrado para solución para perfusión	350 mg concentrado para solución para perfusión
Posología	<p>La dosis recomendada de lecanemab es de 10 mg/kg de peso corporal administrados en perfusión IV una vez cada 2 semanas. La duración del tratamiento es continuada.</p> <p>El tratamiento con lecanemab debe interrumpirse de forma permanente si el paciente progresa a EA moderada.</p> <p>Durante el tratamiento con lecanemab, deben realizarse pruebas de la función cognitiva y una evaluación de los síntomas clínicos aproximadamente cada 6 meses. Deben utilizarse las pruebas cognitivas y la progresión de los síntomas para evaluar si el paciente ha progresado a demencia por EA moderada, o si la evolución clínica sugiere por otra parte que lecanemab no ha demostrado ser eficaz en el paciente, e informar de la decisión de si se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con lecanemab.</p> <p>Si se omite una perfusión, la dosis siguiente debe administrarse tan pronto como sea posible. En caso de ARIA, revisar FT en el caso de tener que suspender dosis.</p>	<p>Donanemab se debe administrar cada 4 semanas. La dosis recomendada de donanemab es de 350 mg para la primera dosis, 700 mg para la segunda dosis, 1 050 mg para la tercera dosis, seguida de 1 400 mg cada 4 semanas. Se debe mantener el tratamiento hasta el aclaramiento de las placas amiloides (por ejemplo, a los 6 o 12 meses) confirmado mediante un método validado. La duración máxima del tratamiento es de 18 meses que no deberán superarse, aunque no se confirme el aclaramiento de las placas amiloides.</p> <p>Se debe considerar interrumpir permanentemente el tratamiento antes de cumplirse los 18 meses máximos de tratamiento si los pacientes progresan a EA moderada.</p> <p>Si se olvida una perfusión, se debe reanudar la administración cada 4 semanas con la misma dosis lo antes posible. En caso de ARIA, revisar FT en el caso de tener que suspender dosis o interrumpir tratamiento.</p>
Indicación autorizada en FT o no	Leqembi está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con un diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve y demencia en estado leve debido a la EA (EA incipiente) que no son portadores de ApoE ϵ 4 o son heterocigotos con patología amiloide confirmada.	Donanemab está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con un diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve y demencia leve debida a la EA (EA sintomática temprana) que son Heterocigotos o que no son portadores de ApoE ϵ 4 con patología amiloide confirmada.
Eventos adversos frecuentes	En la población indicada, los eventos adversos más frecuentes fueron RRI (26 %), ARIA-H (13 %), cefalea (11 %) y ARIA-E (9 %). Entre los eventos	Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia fueron ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) y cefalea (14,6 %). Los eventos adversos graves más importantes fueron: ARIA-E grave (1,3 %), ARIA-H grave (0,3 %) e hipersensibilidad grave, incluidas las

	<p>adversos graves destacan ARIA-H grave, ARIA-E-E grave, así como hemorragias intracerebrales graves.</p>	<p>RRI (0,4 %). La reacción anafiláctica fue poco frecuente (0,4 %)</p>
<p>Conveniencia</p>	<p>Lecanemab es solo para uso IV exclusivamente. Administración quincenal ajustada al peso (10 mg/kg). Duración: tratamiento continuado.</p> <p>El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la EA con acceso oportuno a RMN. Las perfusiones de lecanemab deben ser administradas por profesionales sanitarios cualificados con formación para supervisar, reconocer y tratar las RRI.</p> <p>A los pacientes tratados con lecanemab se les debe entregar la tarjeta de información para el paciente y se les debe informar acerca de los riesgos de lecanemab</p>	<p>Donanemab es de uso IV exclusivamente. Administración mensual de 350/700/1050 mg, seguida de 1400 mg cada 4 semanas. Duración: hasta el aclaramiento de las placas amiloides (por ejemplo, a los 6 o 12 meses), duración máxima de 18 meses.</p> <p>El tratamiento se debe iniciar por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la EA con acceso oportuno a RMN. Donanemab se debe administrar bajo la supervisión de un equipo multidisciplinar formado en la detección, la monitorización y el manejo de ARIA y con experiencia en la detección y el manejo de RRI.</p> <p>Los pacientes tratados con donanemab deben recibir la tarjeta de información para el paciente y deben ser informados sobre los riesgos de donanemab</p>
<p>Otras características</p>	<p>Con objeto de contribuir al uso seguro y eficaz de lecanemab, el inicio del tratamiento en todos los pacientes deberá realizarse a través de un sistema de registro central implementado como parte de un PAC.</p> <p>Se debe evaluar el genotipo APOE ε4 mediante una prueba de diagnóstico <i>in vitro</i> (IVD, por sus siglas en inglés) con marcado CE, para la finalidad prevista correspondiente o alternativa validada.</p> <p>La evidencia de patología beta amiloide compatible con EA se debe confirmar mediante una prueba validada (PET) o LCR) u otra prueba adecuada.</p> <p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p> <p>La influencia de lecanemab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Debe aconsejarse a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas en caso de experimentar mareo o confusión durante el tratamiento con lecanemab.</p>	<p>Para contribuir el uso seguro y eficaz de donanemab, el inicio del tratamiento en todos los pacientes se debe realizar a través de un sistema de registro central implementado como parte de un PAC.</p> <p>Se debe evaluar el genotipo APOE ε4 mediante una prueba de diagnóstico <i>in vitro</i> (IVD, por sus siglas en inglés) con marcado CE, para la finalidad prevista correspondiente o alternativa validada.</p> <p>La evidencia de patología beta amiloide compatible con EA se debe confirmar mediante una prueba validada (PET) o LCR) u otra prueba adecuada.</p> <p>Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.</p> <p>La influencia de donanemab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante en el caso de ocurrir déficits neurológicos, por ejemplo, alteraciones visuales, alteración de la consciencia y convulsiones.</p>



4.- Conclusión

Donanemab ha sido autorizado en base a los resultados del EC pivotal *TRAILBLAZER-ALZ 2* (EC de fase 3, controlado con placebo, doble ciego, en paralelo de 76 semanas de duración junto con un período de extensión) para el tratamiento de pacientes adultos con un diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve y demencia leve debida a la enfermedad de Alzheimer (enfermedad de Alzheimer sintomática temprana) que son heterocigotos o que no son portadores de APOE $\epsilon 4$ con patología amiloide confirmada (en la población restringida de pacientes). Los análisis *post-hoc* de subgrupos proporcionados tras la reevaluación del medicamento respaldan una mejor seguridad y un perfil de eficacia al menos comparable en la población restringida, en comparación con la población propuesta originalmente, que incluía portadores homocigotos de APOE $\epsilon 4$.

En el ensayo pivotal *TRAILBLAZER-ALZ 2*, donanemab demostró una diferencia estadísticamente significativa frente a placebo en la variable principal y las variables secundarias clave. Donanemab ha demostrado una reducción marcada de la carga de placa amiloide cerebral, con un alto porcentaje de pacientes que alcanzan niveles negativos de amiloide. No obstante, la traducción de este efecto biológico en un beneficio clínico sigue siendo objeto de debate, dado el modesto efecto observado en las variables clínicas y la incertidumbre sobre su relevancia clínica. En la población restringida indicada, la diferencia entre donanemab y placebo en el cambio respecto al inicio fue de 2,65 (IC 95 %: 1,04; 4,26) en la variable principal iADRS y de -0,69 (IC 95 %: -0,095; -0,43) en la variable clave CDR-SB. Las relevancias clínicas de la reducción de 2,65 puntos en la puntuación iADRS y de -0,69 en CDR-SB han sido muy cuestionadas. En ambos casos, las diferencias observadas no alcanzan los umbrales de cambio clínicamente relevante descritos para poblaciones con deterioro cognitivo leve o enfermedad de Alzheimer leve, estimados en ≥ 3 -5 puntos para iADRS y en 1 punto para CDR-SB en poblaciones con deterioro cognitivo leve a moderado; si bien es cierto que dicho umbral continúa siendo objeto de discusión.

El análisis *post-hoc* del subgrupo tau elevado de las poblaciones estratificadas en base a nivel de tau reveló que el mayor beneficio clínico se observa en la población preespecificada con niveles bajos-medios de tau, mientras que el subgrupo con tau elevado tiene un carácter exploratorio y contribuye a la evaluación del beneficio-riesgo individual. Por lo que, de acuerdo a la FT, si se realiza un test de tau (PET) (no obligatorio por indicación) sus resultados deben tenerse en cuenta para la valoración individual del beneficio-riesgo.

En términos de seguridad, los eventos adversos más frecuentes fueron ARIA-E (20,6 %), ARIA-H (27,6 %) y cefalea (14,6 %). Los EAG más importantes fueron: ARIA-E grave (1,3 %), ARIA-H grave (0,3 %) e hipersensibilidad grave, incluidas las RRI (0,4 %). Aunque muchas lesiones son asintomáticas y reversibles, las formas graves pueden causar hemorragia cerebral inflamación e incluso el fallecimiento. La reacción anafiláctica fue poco frecuente (0,4 %). La incidencia de eventos ARIA graves, serios o sintomáticos y sus consecuencias disminuyen al excluir a los portadores homocigotos de APOE $\epsilon 4$, pero siguen siendo relevantes en la población autorizada, mayores en los portadores heterocigotos que para los no portadores y requieren de una monitorización estrecha.

Por el momento, la duración limitada del seguimiento (76 semanas, aproximadamente 18 meses) introduce incertidumbre respecto a la extrapolación de los resultados observados y no permite caracterizar de forma robusta la magnitud ni la persistencia del efecto clínico más allá del periodo evaluado, lo cual es necesario para confirmar que el efecto observado en este periodo se traduce en un retraso clínicamente significativo de la progresión. En la extensión a largo plazo, los pacientes tratados con donanemab amplificaron su beneficio clínico en comparación con una cohorte externa ADNI (delta CDR-SB -1,2 (-1,7, -0,7) con un perfil consistente de seguridad y un paradigma de tratamiento limitado en el tiempo. En este sentido, la ausencia de datos controlados mantiene la incertidumbre sobre la durabilidad del efecto, la posible atenuación del beneficio con el tiempo y el posible impacto asociado a la pérdida de volumen cerebral y a los efectos acumulativos de ARIA, a largo plazo especialmente en pacientes que presentan episodios repetidos. Esto es especialmente importante ya que la población del ensayo era más joven, más sana y menos compleja que la población real, lo que puede sobreestimar la tolerabilidad y subestimar los riesgos en la vida real.

La EA es una enfermedad con un elevado impacto social en la población y para la que a día de hoy solo se dispone de medicamentos sintomáticos. Tanto donanemab como lecanemab, se consideran opciones terapéuticas al mismo nivel con un beneficio y nivel de incertidumbre comparables. Destacan por ser dos nuevos tratamientos con un mecanismo de acción novedoso, de reciente autorización, que tratan de atacar uno de los mecanismos de la fisiopatología de la EA en su estadio inicial. Ambos medicamentos actúan sobre la placa de amiloide, si bien es cierto que, aunque la acumulación de beta-amiloide es un marcador temprano y central en la fisiopatología de la EA, la relación causal directa entre la acumulación amiloide y la aparición o progresión de los síntomas clínicos no está establecida, no habiéndose demostrado relación individual entre beneficio y reducción amiloide. Por el momento, estos medicamentos no han podido demostrar la detención de la enfermedad, ni la reversión de los síntomas, aunque sí una modesta reducción en la progresión del deterioro clínico a corto plazo (a los 18 meses), sin alcanzar los umbrales de relevancia clínica importante descritos en la literatura, por lo que, con la evidencia disponible, no se ha demostrado un efecto modificador de la enfermedad, tal y como recoge la evaluación de la EMA.

Aunque forman parte de las condiciones de uso del medicamento, la previsible alta demanda asistencial para la selección previa de candidatos al tratamiento, la necesidad de un cribado previo de APOE ϵ 4, la monitorización estrecha por RMN antes y durante el tratamiento para la detección y el manejo del riesgo de ARIA, la administración IV mensual del medicamento hasta el aclaramiento de las placas amiloides (por ejemplo hasta los 6 o 12 meses, con una duración máxima de 18 meses), y el establecimiento de un PAC, hacen que la implementación de este medicamento en la práctica clínica requiera de una serie de adaptaciones adicionales. Dadas todas las limitaciones e incertidumbres sobre la eficacia y seguridad de este tratamiento, junto con todas las pruebas y exhaustivo seguimiento que requiere se considera relevante valorar el tratamiento individualizado en función de las características del paciente, así como el impacto del tratamiento en la calidad de vida del paciente.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Jan 10;385(9963):117-71.
2. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 May 13;7(1):33.
3. Breijyeh Z, et Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020 Dec 8;25(24):5789.
4. Heneka MT, van der Flier WM, Jessen F, Hoozemans J, Thal DR, Boche D, et al. Neuroinflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Immunol*. 2025 May;25(5):321-352.
5. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(11):1106-1125.
6. Korczyn AD, Grinberg LT. Is Alzheimer disease a disease? *Nat Rev Neurol*. 2024 Apr;20(4):245-251. doi: 10.1038/s41582-024-00940-4. Epub 2024 Feb 29.
7. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021 Apr 24;397(10284):1577-1590.
8. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012 May;71(5):362-81.
9. Pontecorvo MJ, Devous MD Sr, Navitsky M, Lu M, Salloway S, Schaerf FW, et al. Relationships between flortaucipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition. *Brain*. 2017 Mar 1;140(3):748-763.
10. Ossenkoppele R, Lyoo CH, Sudre CH, van Westen D, Cho H, Ryu YH, et al. Distinct tau PET patterns in atrophy-defined subtypes of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2020 Feb;16(2):335-344.
11. Davis M, O Connell T, Johnson S, Cline S, Merikle E, Martenyi F, et al. Estimating Alzheimer's Disease Progression Rates from Normal Cognition Through Mild Cognitive Impairment and Stages of Dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2018;15(8):777-788.
12. Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2021 Jan;20(1):68-80. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021 Feb;20(2):e2.
13. Reitz C, Pericak-Vance MA, Foroud T, et Mayeux R. A global view of the genetic basis of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2023 May;19(5):261-277.
14. Alzheimer's Disease International (ADI) 2021 World Report.
15. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia*. 2017 Oct;32(8):523-532. English, Spanish.
16. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment [RETIRED]: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16;90(3):126-135.
17. Dubois B, Villain N, Schneider L, Fox N, Campbell N, Galasko D et al. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct-An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol*. 2024 Dec 1;81(12):1304-1311.
18. Frisoni GB, Festari C, Massa F, Cotta Ramusino M, Orini S, Aarsland D, et al. European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders. *Lancet Neurol*. 2024 Mar;23(3):302-312.
19. Documento de Consenso. Abordaje de la enfermedad de Alzheimer moderada-grave. Sociedad Española de Unerología. 12 enero de 2026.
20. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-562.



21. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement*. 2013 Nov;9(6):657-65.
22. Vellas B, Carrie I, Gillette-Guyonnet S, Touchon J, Dantoine T, Dartigues JF, et al. MAPT STUDY: A MULTIDOMAIN APPROACH FOR PREVENTING ALZHEIMER'S DISEASE: DESIGN AND BASELINE DATA. *J Prev Alzheimers Dis*. 2014 Jun;1(1):13-22.
23. Richard E, Van den Heuvel E, Moll van Charante EP, Achthoven L, Vermeulen M, Bindels PJ, et al. Prevention of dementia by intensive vascular care (PreDIVA): a cluster-randomized trial in progress. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009 Jul-Sep;23(3):198-204.
24. *Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 Jun.
25. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology appraisal guidance. Reference number:TA217. Published: 23 March 2011. Last updated: 20 June 2018.
26. Frederiksen KS, Cooper C, Frisoni GB, Frölich L, Georges J, Kramberger MG, et al. European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. *Eur J Neurol*. 2020 Oct;27(10):1805-1820.
27. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.
28. Recommandation de bonne pratique. Version soumise à la validation du collège de la HAS le 25/04/07. *Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge* Recommandations Décembre 2011.
29. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;2012(9):CD009132.
30. Ficha técnica de Aricept® y sus genéricos. Anexo 1. International non-proprietary name: donepezilo.
31. Ficha técnica de Exelon® y sus genéricos. Anexo 1. International non-proprietary name: rivastigmina.
32. Ficha técnica de Reminyl® y sus genéricos. Anexo 1. International non-proprietary name: galantamina.
33. Ficha técnica de Ebixa® y sus genéricos. Anexo 1. International non-proprietary name: memantina.
34. Ficha técnica de Kisunla®. Anexo 1. International non-proprietary name: donanemab.
35. Ficha técnica de Leqembi®. Anexo 1. International non-proprietary name: lecanemab.
36. European Public Assessment Report (EPAR) of Kisunla®. International non-proprietary name: donanemab. Procedure No. EMEA/H/C/006024/0000. 24 July 2025. EMA/298973/2025. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
37. Guizzaro L, Bałkowiec-Iskra E, Haberkamp M, Mol PGM, Moreau A, Mueller-Berghaus J, et al. Balancing benefit and risk in early Alzheimer's disease: the European Medicines Agency (EMA) assessment of lecanemab and donanemab. *Lancet Reg Health Eur*. 2026 Mar 10;63:101644.
38. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Aug 8;330(6):512-527.
39. Zimmer JA, Sims JR, Evans CD, Nery ESM, Wang H, Wessels AM, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer's disease: results from the TRAILBLAZER-ALZ 2 long-term extension. *J Prev Alzheimers Dis*. 2026 Feb;13(2):100446.
40. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2021 May 6;384(18):1691-1704.
41. Clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease - Scientific guideline. Rev.2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 22 February 2018. CPMP/EWP/553/95.
42. Dubois B, Villain N, Schneider L, Fox N, Campbell N, Galasko D, et al. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct-An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol*. 2024 Dec 1;81(12):1304-1311.

43. Wessels AM, Belger M, Johnston JA, Yu Y, Rentz DM, Dowsett SA, et al. Demonstration of Clinical Meaningfulness of the Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS): Association Between Change in iADRS Scores and Patient and Caregiver Health Outcomes. *J Alzheimers Dis.* 2022;88(2):577-588.
44. Reglamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2021, sobre evaluación de tecnologías sanitarias en el ámbito de la asistencia sanitaria.
45. Lu M, Kim MJ, Collins EC, Shcherbinin S, Ellinwood AK, Yokoi Y, et al. Posttreatment Amyloid Levels and Clinical Outcomes Following Donanemab for Early Symptomatic Alzheimer Disease: A Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2025 Dec 1;82(12):1251-1256.
46. Zimmer JA, Sims JR, Evans CD, Nery ESM, Wang H, Wessels AM, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer's disease: results from the TRAILBLAZER-ALZ 2 long-term extension. *J Prev Alzheimers Dis.* 2026 Feb;13(2):100446.
47. Ringman JM, Sachs MC, Zhou Y, Monsell SE, Saver JL, Vinters HV. Clinical predictors of severe cerebral amyloid angiopathy and influence of APOE genotype in persons with pathologically verified Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2014 Jul 1;71(7):878-83.
48. Zimmer JA, Ardayfio P, Wang H, Khanna R, Evans CD, Lu M, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities With Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ and ALZ 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2025 May 1;82(5):461-469.
49. Rabinovici GD, Knopman DS, Arbizu J, Benzinger TLS, Donohoe KJ, Hansson O, et al. Updated appropriate use criteria for amyloid and tau PET: A report from the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2025 Jan;21(1):e14338.
50. Alves F, Kalinowski P, Ayton S. Accelerated Brain Volume Loss Caused by Anti- β -Amyloid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology.* 2023 May 16;100(20):e2114-e2124.
51. Hu N, Yang X, Feng F, Zhang B, Liu Y, Gao H, et al. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) in Alzheimer's immunotherapy: a framework and challenges for global surveillance strategies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2026 Mar 13;97(4):360-366.
52. Belder CRS, Boche D, Nicoll JAR, Jaunmuktane Z, Zetterberg H, Schott JM, et al. Brain volume change following anti-amyloid β immunotherapy for Alzheimer's disease: amyloid-removal-related pseudo-atrophy. *Lancet Neurol.* 2024;23(10):1025-1034
53. Filippi M, Cecchetti G, Spinelli EG, Vezzulli P, Falini A, Agosta F. Amyloid-Related Imaging Abnormalities and β -Amyloid-Targeting Antibodies: A Systematic Review. *JAMA Neurol.* 2022 Mar 1;79(3):291-304.
54. Agosta F, Cecchetti G, Spinelli EG, Ghirelli A, Rugarli G, Pisano S, et. Real-world implementation of lecanemab and donanemab in an Italian memory center: a 1-year experience. *Alzheimers Res Ther.* 2026 Mar 20.
55. Ardayfio P, Mullins GR, Khanna R, Zimmer JA, Wang H, Nery ESM, et al. Infusion-related reactions in donanemab-treated participants with early symptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2026 Mar 8;12(1):e70229.
56. Hernández CR, Unturbe FM, Martínez-Lage PC, Lucas AF, Gregorio PG et Alonso TO. Efectos del tratamiento combinado de fármaco más estimulación cognitiva en la demencia moderada: Seguimiento de dos años [Effects of combined pharmacologic and cognitive treatment in the progression of moderate dementia: A two-year follow-up]. *Revista Española de Geriatria y Gerontología.* 2007. 42(1), 3-10.
57. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006 Aug;14(8):704-15.
58. Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis.* 2008 Feb;13(1):97-107.
59. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2011 Aug;68(8):991-8. doi: 10.1001/archneurol.2011.69. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21482915.
60. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology.* 1998 Jan;50(1):136-45.
61. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Arch Intern Med.* 1998 May 11;158(9):1021-31.

62. Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M, Nishimura T. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. E2020 Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000 Nov-Dec;11(6):299-313.
63. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*. 2001 Aug 14;57(3):489-95.
64. Feldman HH, Lane R; Study 304 Group. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Oct;78(10):1056-63.
65. Birks JS, Chong L-Y, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. CD001191.
66. Birks JS, Chong L-Y, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2, CD001191.
67. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, et Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology*. 2000 Jun 27;54(12):2261-8.
68. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology*. 2000 Jun 27;54(12):2269-76.
69. Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FC, Truyen L, Gold M, Damaraju CR. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20(2-3):120-32.
70. Lim AWY, Schneider L, Loy C. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Nov 5;11(11):CD001747.
71. Budd Haerberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9(2):197-210.
72. Yuksel JM, Noviasky J, Britton S. Aducanumab for Alzheimer's Disease: Summarized Data From EMERGE, ENGAGE, and PRIME Studies. *Sr Care Pharm*. 2022 Aug 1;37(8):329-334.
73. Información disponible en: https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/aducanumab-marketed-aduhelm-information?utm_source=chatgpt.com.
74. Withdrawal of application for the marketing authorisation of Aduhelm (aducanumab). 22 April 2002. EMA/225498/2022. EMEA/H/C/005558.
75. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 5;388(1):9-21.
76. Salloway S, Pain A, Lee E, Papka M, Ferguson MB, Wang H, et al. TRAILBLAZER-ALZ 4: A phase 3 trial comparing donanemab with aducanumab on amyloid plaque clearance in early, symptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2025 May;21(5):e70293.
77. 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 May 5;15:1169499.
78. Abdelazim K, Allam AA, Afifi B, Abdulazeem H, Elbehiry AI. The efficacy and safety of lecanemab 10 mg/kg biweekly compared to a placebo in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci*. 2024 Aug;45(8):3583-3597.
79. Terao I, Kodama W. Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2024 Feb;94:102203.
80. Foroutan N, Hopkins RB, Tarride JE, Florez ID, Levine M. Safety and efficacy of active and passive immunotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Invest Med*. 2019 Mar 23;42(1):E53-E65.
81. Qiao Y, Gu J, Yu M, Chi Y, Ma Y. Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies for Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2024 Mar;38(3):169-192.

-
82. Su CH, Chang YT, Tseng HS, Kuo CY, Chen JH, Chien PY, Chang YJ, Hung CC. Comparisons of efficacy and safety of immunotherapies for Alzheimer's disease treatment: A network meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Med (Lond)*. 2025 Jul;25(4):100336.
 83. Nonino F, Minozzi S, Sambati L, Del Giovane C, Baldin E, Bassi MC, et al. Amyloid-beta-targeting monoclonal antibodies for people with mild cognitive impairment or mild dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2026 Apr 16;4(4):CD016297.
 84. Ministerio de Sanidad. Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias 2019-2023. Madrid, 2019 Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf