

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-445/V1/08052026

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de lecanemab (Leqembi®) indicado para el tratamiento de pacientes adultos con un diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve y demencia en estado leve debido a la enfermedad de Alzheimer (enfermedad de Alzheimer incipiente) que no son portadores de apolipoproteína E ε4 (ApoE ε4) o son heterocigotos 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 astroglia 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).

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 (10). 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  $\epsilon$ 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  $\epsilon$ 4 sigue siendo el loci de mayor factor de riesgo conocido para Alzheimer esporádico, y APOE  $\epsilon$ 2 el de protección (11). 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 (12).

El Informe Mundial sobre el Alzheimer (13) 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 (14). 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. (15), 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 (16, 17, 18). 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 (19) (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 (20, 21, 22) 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 (23, 24, 25, 26, 27) recomiendan tratamientos farmacológicos solo para la demencia y no incluyen recomendaciones para el tratamiento farmacológico del MCI (28), 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 (29), la rivastigmina (30) y la galantamina (31) (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 (32). 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  $\beta$ -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- $\beta$ -amiloide que favorecen la eliminación de depósitos amiloides cerebrales. Lecanemab (Leqembi®), el medicamento objeto de evaluación en este IPT fue autorizado en abril de 2025 para el tratamiento de pacientes adultos con un diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve y demencia en estado leve debido a la EA (enfermedad de Alzheimer incipiente) que no son portadores de APOE  $\epsilon$ 4 o son heterocigotos con patología amiloide confirmada. Consecuentemente, en septiembre de 2025 fue autorizado donanemab (33), cuya indicación difiere con la de lecanemab en que el estado leve debido a EA se explica como EA sintomática temprana. 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) (35) de Lecanemab (Leqembi®), publicados en la web de la Comisión Europea. El medicamento fue autorizado por la Comisión Europea el 15/04/2025, 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 debido a la EA (enfermedad de Alzheimer incipiente) que no son portadores de APOE  $\epsilon$ 4 o son heterocigotos 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 julio de 2024 justificándose esta decisión en que la magnitud del efecto de lecanemab no superaba las preocupaciones en

materia de seguridad. En noviembre de 2024 tras una reexaminación se recomendó su autorización en una población restringida del ensayo *Clarity AD* y los datos de la fase de extensión abierta del estudio pivotal. En el EPAR de lecanemab, y en este artículo de opinión 36 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 estudio 301, *Clarity AD* (NCT03887455), se trata del ensayo pivotal, de fase 3, controlado con placebo, doble ciego, en paralelo, de 18 meses de duración con una fase de extensión abierta (de hasta 4 años de duración).

### 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 los mecanismos patológicos de la enfermedad, entre los que se encuentra lecanemab, AcMo (en solución para perfusión) que reconoce las formas solubles e insolubles agregadas y reduce las placas de beta-amiloide.

La eficacia y seguridad de lecanemab han sido evaluadas a través del EC *Clarity AD* (37) 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. El programa de desarrollo clínico incluyó otro estudio de fase 2 que se considera de soporte y de búsqueda de dosis (estudio 201) (38), 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 (39) para reducir la incertidumbre y aumentar la robustez de los resultados y requisitos regulatorios en esta área terapéutica.

La indicación inicialmente solicitada de lecanemab era para el tratamiento modificador de la EA en pacientes con deterioro cognitivo leve debido a EA o EA leve. Los medicamentos que solicitan la designación “*Disease Modifying Treatment*” en la EMA están sujetos a una serie de requerimientos regulatorios, en particular si lo que se busca es retrasar la progresión o mostrar un enlentecimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, y mejoras sostenidas en el tiempo, deben presentarse datos robustos a largo plazo, con un tamaño muestral suficiente y con una buena correlación endpoint subrogado-endpoint clínico (40). Por ello, el CHMP, entre otros abordajes consideró importante en su primera evaluación la replicación de los resultados en un segundo estudio pivotal debido a las incertidumbres que han presentado tradicionalmente estos desarrollos clínicos ya que no se gestionan con un único ensayo pivotal. 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 por 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 de APOE  $\epsilon 4$  y presentó análisis adicionales de eficacia en la subpoblación de no portadores y portadores heterocigotos de APOE  $\epsilon 4$ . En este sentido, cabe mencionar que la EMA advierte que el énfasis en resultados favorables derivados de análisis *post-hoc*, especialmente aquellos basados en variables relacionadas con la escala CDR (la CDR-SB es una suma de puntuaciones en varios dominios, que es más sensible al cambio que la CDR global), puede conducir a una sobreestimación y sobre-interpretación del beneficio clínico observado. Asimismo, se aportaron datos de seguimiento a largo plazo (no aleatorizados) hasta los 36 meses, 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 (41), recomienda que el diagnóstico se base en consideraciones de deterioro cognitivo y biomarcadores positivos para EA, y según se indicó en el dossier de autorización, de esta manera se ha llevado a cabo en el EC pivotal por lo que el procedimiento de selección de pacientes se considera apropiado. 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 caso de los pacientes el EC *Clarity AD*, la patología A $\beta$  se determinó mediante lectura visual utilizando marcadores de PET de A $\beta$  según el marcaje de cada trazador, y en LCR mediante el cociente tau total (t-tau)/A $\beta$ 42 con el valor de corte validado  $> 0,54$  (ensayo: Lumipulse® G P-Amyloid 1-42).

Con respecto a los criterios de inclusión del ensayo, el medicamento se ha dirigido a pacientes con EA en fases tempranas, por lo que se restringió la población a pacientes con CDR (del inglés, *Clinical Dementia Rating*) de 0,5-1,0, MMSE (del inglés *Mini Mental State Examination*) de 22-30 y deterioro objetivo de memoria episódica. Estos criterios aseguran que los pacientes se encuentran en deterioro cognitivo leve o demencia leve, cuando la intervención antiamiloides tiene mayor plausibilidad biológica. Además, el uso de los criterios NIA-AA y de pruebas neuropsicológicas estandarizadas (WMS-IV LMII) refuerza la validez diagnóstica y la homogeneidad de la muestra, reduciendo el riesgo de incluir pacientes con demencias no Alzheimer. 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 12 semanas antes del inicio del estudio. Asimismo, se requirió que el resto de los tratamientos concomitantes no relacionados con la EA se mantuvieran en dosis estables durante al menos 4 semanas previas al inicio del estudio. Los criterios de exclusión neurológica y vascular (AIT, ictus, enfermedad severa de pequeños vasos, lesiones hemorrágicas) son razonables desde el punto de vista de seguridad y de interpretación de resultados, ya que estas condiciones podrían aumentar el riesgo de eventos adversos (especialmente ARIA, del inglés, *Amyloid-Related Imaging Abnormalities*, anomalías que aparecen en neuroimágenes cerebrales) o interferir con la evaluación cognitiva. Se excluyeron pacientes con trastornos inmunológicos activos y tratamientos inmunomoduladores, pacientes con trastornos psiquiátricos que pudieran interferir con los procedimientos del estudio o con puntuación  $> 8$  en la Escala de Depresión Geriátrica, pacientes con trastornos hemorrágicos no controlados o con tratamiento anticoagulante no estabilizado, así como aquellos con otras enfermedades médicas graves o no controladas que pudieran comprometer la seguridad del paciente o interferir con la evaluación de los resultados del estudio. Sin embargo, estos criterios también 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 30 % de la población evaluada para su inclusión (1795 de 5967 pacientes). Cabe conocer, además, que no se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con lecanemab 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.

Las variables seleccionadas se consideran mayormente apropiadas. La variable principal seleccionada fue el cambio medio desde el inicio hasta 18 meses en la puntuación de la escala CDR-SB (del inglés, *Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes*), se trata de 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. Entre las variables secundarias se incluyeron medidas cognitivas, funcionales y biomarcadores de la enfermedad. Como variables secundarias clave, se utilizó el PET de amiloide usando la escala Centiloid; la puntuación ADAS-Cog14 (del inglés, *Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subescala 14*) (para medir la función cognitiva), 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*). Además, se analizaron variables intermedias como la puntuación en el MMSE como herramienta de cribado cognitivo global, el volumen hipocámpal evaluado por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) como marcador de neurodegeneración, y diversos biomarcadores de daño neuronal y taupatía en LCR y plasma, como p-tau y NfL. No obstante, cabe mencionar que, aunque la escala ADCOMS se incorporó al análisis y es una escala compuesta que combina partes de varias pruebas cognitivas para detectar cambios más sutiles, no es una variable validada. 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).

En el EC *Clarity AD*, el análisis principal de eficacia se realizó en la población mITT (del inglés, *modified Intention-to-Treat*), es decir en todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del medicamento o placebo y tuvieron al menos una evaluación post-baseline de la variable principal. El plan de análisis estadístico preespecificado fue cumplido y se controló la probabilidad de falsos positivos al evaluar múltiples endpoints.

Con respecto al brazo comparador del EC *Clarity AD* utilizado 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, aunque se tienen en cuenta las dificultades de tener esto en cuenta en la práctica clínica debido al uso heterogéneo de esta medicación sintomática entre países. 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 lecanemab. 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.

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 pertenecían a la población que cumplió criterios de diagnóstico e inclusión. Del número total de pacientes aleatorizados, el 31 % eran no portadores, el 53 % eran heterocigotos y el 16 % eran homocigotos para APOE  $\epsilon$ 4. Al inicio del estudio, la mediana de edad de los pacientes aleatorizados fue 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 aleatorización se estratificó según el subgrupo clínico; la presencia o ausencia de medicación sintomática concomitante para la EA al inicio del estudio; el estado de portador de APOE  $\epsilon$ 4; y la región geográfica.

En la población global, ITT, lo cual incluye a los 3 posibles genotipos para APOE  $\epsilon$ 4; el efecto de las medidas de eficacia evaluadas tanto la variable principal como las variables secundarias clave demostró diferencias estadísticamente significativas con respecto al valor basal a los 18 meses. No obstante, en todas ellas, la magnitud del beneficio clínico fue muy pequeña. El cambio ajustado medio desde el estado basal hasta los 18 meses fue de 1,663 en lecanemab frente a 1,213 en placebo. Por lo que en el cambio con respecto al inicio en la puntuación CDR-SB, hubo una diferencia de -0,451 (IC del 95 %: -0,669, -0,233;  $p = 0,00005$ ) entre lecanemab y placebo. Los cambios observados a 18 meses son muy pequeños en términos absolutos; ya que la diferencia respecto de placebo es inferior a medio punto en una escala que va de 0 a 18 puntos y en un contexto de deterioro a los 18 meses. Además, en la población ITT, los tres criterios de valoración clínicos clave mostraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de lecanemab frente a placebo: -1,442 (IC del 95 %: -2,270, -0,613;  $p = 0,00065$ ) en el cambio desde el inicio en ADAS-Cog14 a los 18 meses (en una escala que va de 0 a 90 puntos), -0,050 (IC del 95 %: -0,074, -0,027;  $p = 0,00002$ ) en el cambio desde el inicio en ADCOMS a los 18 meses (en una escala que va de 0 a 1 puntos), y 2,016 (IC del 95 %: 1,208; 2,823;  $p < 0,0001$ ) en el cambio desde el inicio en ADCS MCI-ADL a los 18 meses (en una escala que va de 0 a 64 puntos). En cuanto a la farmacodinámica, en el criterio valoración secundario clave, el cambio con respecto al valor basal en la PET de amiloide en centiloideas, mostró una disminución del nivel de amiloide cerebral en el grupo de lecanemab (media [DE] -56,8 [36,15] centiloideas), mientras que el nivel aumentó ligeramente en el grupo de placebo (media [DE] 4,7 [12,82] centiloideas) y esa diferencia es estadísticamente significativa.

En el ensayo *CLARITY-AD*, en la población global se realizaron análisis preespecificados de subgrupos para evaluar la consistencia del efecto de lecanemab en la variable principal. No se observaron diferencias en subgrupos. Estos subgrupos incluyeron: edad (<65 años,  $\geq 65$  años), sexo, grupo étnico-racial (blancos, negros, asiáticos), estado funcional basal (según CDR-SB), presencia de APOE  $\epsilon$ 4, y niveles de amiloide al inicio.

En la población de la indicación autorizada en Europa, que excluye a los pacientes homocigotos APOE  $\epsilon$ 4 (34, 42), tanto la variable principal como las variables secundarias clave mostraron también diferencias estadísticamente significativas con respecto al valor basal a los 18 meses. El valor basal medio (DE) de la puntuación CDR-SB fue de 3,180 (1,346) en lecanemab frente 3,230 (1,343) en placebo. El cambio medio fue de 1,217 en el brazo de lecanemab frente a 1,752 en el brazo placebo, resultando en una diferencia en el cambio con respecto al inicio en la puntuación CDR-SB de -0,535 (IC del 95 %: -0,778; -0,293) entre lecanemab y placebo. En las escalas clínicas secundarias, el valor basal medio (DE) fue de 24,46 (7,081) en el brazo de lecanemab frente a 24,40 (7,576) en el brazo placebo. El cambio medio ajustado respecto al valor inicial a los 18 meses para ADAS-Cog14 fue de 4,389 en el brazo de lecanemab frente a 5,901 en el brazo placebo, que resultó en una diferencia media ajustada del tratamiento a los 18 meses de -1,512 (IC del 95 %: -2,486; -0,538). Por último, en la variable ADCS MCI-ADL, el valor basal medio fue de 41,15 (6,616) en el brazo de lecanemab frente a 40,72 (6,937) en el brazo placebo. El cambio medio ajustado respecto al valor inicial a los 18 meses fue de -3,873 en el brazo de lecanemab frente a -5,809 en el brazo placebo, que a su vez dio lugar a una diferencia media ajustada de 1,936 (IC del 95 %: 1,029; 2,844).

Para interpretar la relevancia clínica del beneficio observado con lecanemab, es necesario contextualizarlo dentro de la progresión natural de la enfermedad de Alzheimer, que en fases iniciales suele ser de aproximadamente 1 punto de CDR-SB por año. En particular en la variable principal, el valor basal medio (DE) de la puntuación CDR-SB, cuyos valores posibles van de 0 a 18 puntos fue de 3,180 (1,346) en lecanemab frente 3,230 (1,343) en placebo. En el ensayo, en la población indicada, el cambio medio fue de 1,752 puntos en el grupo placebo y 1,217 puntos en el grupo lecanemab, evolución que se considera compatible con el curso esperado de la enfermedad. En cuanto al umbral de cambio

clínicamente significativo, existe un amplio debate en la literatura. Habitualmente se considera que en fases tempranas un cambio clínicamente relevante en la escala CDR-SB requiere al menos 1 punto en MCI y entre 1 y 2 puntos en demencia por EA leve. 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. Desde esta perspectiva, la diferencia absoluta observada (-0,535 puntos) se sitúa por debajo del umbral considerado clínicamente importante. Además, cabe mencionar que una significación estadística no es suficiente para demostrar un beneficio clínico significativo (ni en el caso de la variable principal que se desarrolla en este párrafo ni en 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 posteriores etapas. Así se deja de manifiesto en el Reglamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (43). En este sentido, cabe mencionar que el Grupo de Asesoramiento Científico en Neurología (SAG-N) de la EMA concluyó por consenso que estas diferencias estadísticamente relevantes no eran clínicamente relevantes ni significativas para los pacientes (35).

En lo que respecta a la correlación entre los efectos farmacodinámicos y los resultados clínicos relevantes, se ha cuestionado si la reducción de la carga amiloide está realmente asociada con un beneficio clínico. Solo se ha establecido una prueba formal del mecanismo de acción, pero no hay suficiente demostración a nivel de resultados preclínicos y una correlación entre los cambios de carga en proteína  $\beta$ -amiloide y los cambios en la función cognitiva a nivel individual en el estudio de fase 2 y el de fase 3. Esta prueba de farmacodinamia contrasta con la hipótesis inicial de beneficio esperado en pacientes con genotipo APOE  $\epsilon 4$  y los resultados observados en subgrupos. En los pacientes portadores de APOE  $\epsilon 4$  se esperaba que lecanemab fuera más efectivo (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. La diferencia media frente a placebo en CDR-SB a los 18 meses fue menor en portadores de APOE  $\epsilon 4$  (-0,33), heterocigotos: diferencia vs placebo -0,50; y homocigotos: diferencia vs placebo +0,28 (peor que placebo) que en no portadores (-0,75). Los argumentos utilizados por el solicitante para justificar la baja evidencia (población pequeña y deterioro más lento) se consideraron insuficientes. En la población restringida (no portadores de APOE4 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. No obstante, los cambios a 18 meses fueron mayores en no portadores APOE  $\epsilon 4$  que en portadores, lo que genera incertidumbre sobre la relación entre reducción de amiloide y resultados clínicos. Por este motivo, la incertidumbre respecto a la selección de pacientes es mayor, ya que la plausibilidad biológica de que realmente este subgrupo sea clínicamente más adecuado en términos de eficacia es cuestionable al contradecir la hipótesis de trabajo al inicio del estudio y el mecanismo de acción del medicamento (AcMo que se une a la proteína amiloide-beta soluble).

Estos resultados (y observaciones similares realizadas tras el tratamiento con donanemab) parecen indicar que la correlación clínica debe medirse mejor en base a la carga de amiloide y no tanto en base al genotipo APOE  $\epsilon 4$ . En consonancia, se dispone de un análisis *post-hoc* (44) 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 correlacionaron 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 los niveles de tau o la neuroinflamación, que deben ser abordados simultáneamente.

Una limitación encontrada a los resultados es el potencial desenmascaramiento que hubiera podido ocurrir debido al elevado número de Reacciones Relacionadas con la Infusión (RRI), ARIA y sus protocolos de manejo (interrupciones de dosis, RMN adicionales) que pudieran haber contribuido a una notificación del efecto mayor en el brazo de lecanemab, ya que los efectos secundarios visibles del tratamiento podrían haber hecho que los cuidadores supieran quién recibía lecanemab, y esto podría haber influido en cómo evaluaron la cognición y la función diaria. Esto es especialmente importante tal y como se notificó en el EPAR, ya que el resultado en la variable principal (CDR-SB) depende de la realización de una entrevista con el cuidador. Por otro lado, el solicitante también presentó análisis de sensibilidad de datos faltantes (como por ejemplo los pacientes que no fueron seguidos en el estudio debido a eventos adversos como ARIA), y aunque el método para manejarlos no se considera el más adecuado (el análisis principal utilizó el modelo *Missing at Random*, MMRI, modelo que no eliminó pacientes con datos faltantes, sino que usó un modelo estadístico diseñado para manejar pérdidas de datos bajo la suposición de que esos datos no eran sistémicamente diferentes según información no observada), los análisis de sensibilidad confirman que los resultados no dependen críticamente de cómo se trataron los datos faltantes. En este sentido, el solicitante presentó varios análisis de sensibilidad, considerando el peor y el mejor escenario, sin embargo, en todos los casos, la diferencia en la variable CDR-SB fue  $< 0,5$  y se encuentra por debajo del límite considerado por muchos expertos la diferencia mínima clínicamente importante. Aunque existe mucha discusión de cuáles deben considerarse las diferencias mínimas clínicamente importantes, se han notificado que podrían ser de promedio 1 para pacientes con MCI y entre 1-2 para pacientes con EA leve.

Con respecto a los resultados a largo plazo presentados durante la reexaminación, los datos a 36 meses proceden fundamentalmente de la fase de extensión abierta de los estudios de lecanemab (principalmente *Clarity AD* y sus fases previas), en la que los pacientes que completaron el periodo doble ciego continuaron recibiendo tratamiento activo. Se utilizaron datos de 36 meses para lecanemab y la cohorte de historia natural ADNI (estudio observacional, cohorte externa denominada *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*) así como datos del brazo placebo de 18 meses del estudio *Clarity AD* (para indicar las trayectorias solapantes entre ambas poblaciones). Estos datos se utilizaron para proyectar el retraso en la progresión (o "tiempo ahorrado" según el solicitante) durante 5 años después del inicio del tratamiento. Estos datos no están aleatorizados ni controlados, y están sujetos a sesgos de selección y de supervivencia ya que solo incluye a pacientes que completaron las fases previas y aceptaron continuar en la extensión, además de obtenerse tras asunciones y modelos no verificados de extrapolaciones. El solicitante utilizó estos datos para evaluar la sostenibilidad del efecto clínico y del biomarcador a largo plazo, así como la evolución de la seguridad tras una exposición prolongada. En particular para la variable principal, a los 36 meses, en la población indicada, la diferencia media ajustada del tratamiento fue de  $-0,86$  entre lecanemab y un control externo (cohorte ADNI). Considerando que la evolución esperada anual es de 1 punto, sugiere una progresión de la enfermedad a pesar de un tratamiento sostenido, sin una separación progresiva y substancial de la magnitud del deterioro respecto del control. Las variables secundarias clave se evaluaron mediante comparaciones entre inicio temprano e inicio diferido de lecanemab, ante la ausencia de datos comparables en ADNI. En ADAS-Cog14 y ADCS-MCI-ADL se observaron diferencias a favor de lecanemab y estos datos fueron coherentes con los efectos observados a los 18 meses, sin embargo, estos datos no tienen el mismo peso metodológico que un ensayo controlado y se consideran de soporte. Por último, cabe mencionar que el solicitante también presentó datos de carácter exploratorio entre los que se encuentran los análisis de tiempo hasta el evento, tiempo de progresión y "tiempo ahorrado" pero en ningún caso se puede asumir que la trayectoria de la enfermedad continua con la misma pendiente. Por lo que, debido a su carácter exploratorio, modelizado y *post-hoc*, estos resultados deben interpretarse como complementarios y no confirmatorios.

Se desconoce durante cuánto tiempo es necesario continuar un tratamiento de mantenimiento con lecanemab una vez han desaparecido las placas de amiloide. No existe suficiente información sobre la duración del tratamiento ni su interrupción. Los resultados del estudio 201, antes, durante y después del intervalo de tratamiento, muestran que los

pacientes que interrumpieron el tratamiento durante dicho intervalo presentaron un deterioro tanto en los biomarcadores como en la evaluación clínica. Por este motivo se incluyó la siguiente frase en FT: «El tratamiento con lecanemab debe suspenderse una vez que el paciente progrese a EA moderada».

En términos de seguridad, en general, lecanemab se ha evaluado en 2203 pacientes que habían recibido al menos una dosis de lecanemab. En la población indicada, los eventos adversos más frecuentes fueron RRI (26 %), ARIA-H (hemorrágicas) (13 %), cefalea (11 %) y ARIA-E (con edema) (9 %). Además, la ansiedad (5 % frente a 4,2 %), la fatiga (4,1 % frente a 2,7 %), las náuseas (3,5 % frente a 2,8 %), los vómitos (3,2 % frente a 2,5 %), el exantema (3,2 % frente a 1,9 %), el insomnio (2,7 % frente a 2,3 %), la fibrilación auricular (2,7 % frente a 1,6 %), la hematuria (2,3 % frente a 0,8 %) y el síncope (2,0 % frente a 1,3 %) fueron eventos adversos más frecuentes en el brazo de lecanemab frente a placebo, respectivamente. Los eventos de RRI fueron frecuentes tras la primera administración, pero fueron de bajo grado y disminuyeron y se resolvieron con el tiempo. Cabe mencionar que se produjeron más eventos cardíacos en el brazo de lecanemab que en el placebo (9,5 % frente a 6,8 %). Parte de esto se explica por la fibrilación auricular (2,7 % frente a 1,6 %). Las diferencias restantes se deben al bloqueo auriculoventricular de primer grado (0,9 % frente a 0,4 %), el bloqueo de rama izquierda (0,9 % frente a 0,3 %), la bradicardia sinusal (0,8 % frente a 0,3 %) y la angina de pecho (1 % frente a 0,3 %), todos ellos ocurridos con mayor frecuencia en el brazo de lecanemab. Además, también se produjo QT prolongado y síncope con mayor frecuencia en el brazo de lecanemab.

Lecanemab puede causar ARIA, caracterizadas como ARIA con edema (ARIA-E), que se pueden 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. Un porcentaje elevado de los eventos de ARIA-E (65 %) ocurrieron de forma concomitante a los de ARIA-H y viceversa (48 %). Además de ARIA, se han observado hemorragias intracerebrales con un diámetro mayor de 1 cm en pacientes tratados con lecanemab en una frecuencia del 0,5 % (4/757) de los pacientes del estudio *Clarity-AD* después del tratamiento con lecanemab en comparación con el 0,1 % (1/764) de los pacientes tratados con placebo. Se han observado acontecimientos mortales de hemorragia intracerebral y crisis epilépticas (incluido estado epiléptico) en pacientes que estaban recibiendo lecanemab en los EC. En total, la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento en *CLARITY-AD* debido a eventos adversos fue 19,5 % en el grupo de lecanemab frente a 7,9 % en placebo durante los 18 meses del estudio

Los eventos ARIA-E y ARIA-H se observaron con mucha frecuencia en la población general, y con mayor frecuencia en los portadores de APOE  $\epsilon 4$ , especialmente en pacientes homocigotos. Aunque la dosis es fija por peso (10 mg/kg), 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 lecanemab desestabilice la pared vascular. Por tanto, la misma dosis produce un efecto biológico más arriesgado en ellos, especialmente en las fases iniciales del tratamiento (45). A excepción de los acontecimientos de ARIA, el perfil de seguridad era el mismo en todos los genotipos. Tras la reexaminación, el solicitante proporcionó un análisis pos-hoc en función del genotipo y se restringió el tratamiento a pacientes que no fueran homocigotos de APOE  $\epsilon 4$ .

A modo descriptivo y dada la importancia de estos acontecimientos cabe mencionar que se observó ARIA-E en el 9 % de la población propuesta de pacientes con lecanemab, de los cuales el 88 % continuó con el tratamiento con lecanemab, con o sin interrupción de la dosis. En el brazo de lecanemab, los portadores homocigotos de APOE  $\epsilon 4$  presentaron una mayor incidencia de ARIA-E (32,6 %; 3,8 % para placebo). Al excluir a los portadores homocigotos de APOE  $\epsilon 4$  de los análisis (solo portadores no portadores y heterocigotos de APOE  $\epsilon 4$ ), la incidencia fue del 8,9 % (frente al 1,3 % para placebo). Los eventos graves o sintomáticos de ARIA-E en estos últimos grupos fueron poco frecuentes y no aumentaron en la fase de extensión. Se observó ARIA-H (con o sin ARIA-E concurrente) en el 13 % de la población de pacientes prevista tratada con lecanemab, de los cuales el 80 % continuó con lecanemab con o sin interrupción de la dosis. En el grupo brazo de lecanemab, los portadores homocigotos de APOE  $\epsilon 4$  presentaron una mayor incidencia de ARIA-H (38,3 %; 21,1 % para placebo). Al excluir a los portadores homocigotos de APOE4 de los análisis (no portadores y

portadores heterocigotos de APOE  $\epsilon 4$ ), la incidencia fue del 12,9 % (frente al 6,8 % para placebo). En la fase de extensión, la incidencia de ARIA-H fue ligeramente superior a la del periodo aleatorizado (19,3 %). Según la experiencia del estudio principal *Clarity-AD* y de la fase de extensión abierta, todos los eventos adversos graves de ARIA-H coincidieron con eventos ARIA-E. Los eventos de ARIA-E se resolvieron, y los eventos de ARIA-H tendieron a estabilizarse.

Aunque todos los eventos de ARIA-E se resolvieron en el estudio pivotal, una revisión reciente (46) sugiere un efecto de “pérdida de volumen cerebral acelerado” tras el tratamiento con anticuerpos anti- $\beta$ -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 “pseudoatrofia” no deletérea, aunque el significado clínico sigue siendo incierto (47, 48). Además, tras un evento inicial de ARIA, la tasa de recurrencia al reanudar el tratamiento con lecanemab fue muy frecuente y así se ha documentado en otros EC (49). Para caracterizar con mayor precisión la «aceleración de la progresión de la enfermedad debido a la atrofia cerebral inducida por ARIA», el solicitante ha propuesto proporcionar datos de los estudios en curso, el *Clarity-AD*, su fase de extensión y el Estudio 303, así como de un Estudio Europeo de Pacientes con lecanemab (basado en un registro, denominado *ALZ-NET Internacional*) que medirá la progresión a la siguiente etapa de la EA, así como la aparición de ARIA en los pacientes tratados con lecanemab.

Cabe mencionar que el fallecimiento de un paciente en el EC y de otros dos en el estudio de extensión tras el tratamiento con antitrombóticos ha generado incertidumbre sobre la existencia de un mayor riesgo de ARIA-H por tratamiento concomitante con lecanemab. Algunos casos podrían haber estado relacionados con la angiopatía cerebral amiloide relacionada con el genotipo homocigótico, pero también debidos a que 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. En este sentido, se han incluido varias advertencias en la FT sobre la exclusión de pacientes con angiopatía cerebral amiloide y sobre el inicio y uso de anticoagulantes y trombolíticos en pacientes tratados con lecanemab. Se han reportado hasta otras 4 muertes en el seguimiento post-comercialización, en pacientes que sufrían crisis epilépticas previas, pero no se conoce el genotipo que tenían ni se dispone de información documentada suficiente como para extraer conclusiones.

Los eventos de ARIA no pueden preverse, por lo que, entre las medidas de minimización de riesgos propuestas, el solicitante propuso que antes de iniciar el tratamiento con lecanemab, se debe obtener una RMN cerebral inicial reciente (en los 6 meses previos al inicio del tratamiento) para evaluar la posible presencia previa de ARIA. Se deben obtener imágenes por RMN antes de las perfusiones 3<sup>a</sup>, 5<sup>a</sup>, 7<sup>a</sup> y 14<sup>a</sup> (en total al menos cinco monitorizaciones por RMN por cada paciente una semana antes de la perfusión). Además, si un paciente presenta síntomas indicativos de ARIA en cualquier momento durante el tratamiento, se debe realizar una evaluación clínica que incluya una RMN. Persiste la incertidumbre porque, aunque la mayor parte de ARIA-E ocurrieron al inicio del tratamiento, los eventos aislados de ARIA-H y hemorragias intracraneales ocurrieron durante el tratamiento. Aunque en mayor parte se estabilizaron los eventos de ARIA-H, persisten incertidumbres respecto a su impacto a largo plazo. Una preocupación importante es que la incidencia y las consecuencias de ARIA en la práctica clínica pueden ser más graves, si bien es cierto que en varios de los estudios publicados de vida real no se han notificado problemas de seguridad mayores que los notificados en el EC pivotal (50, 51, 52, 53). Estos problemas podrían ocurrir si en algunos entornos existen dificultades para la implementación completa de las medidas de minimización de riesgos propuestas, y si la población de pacientes tratada presenta más comorbilidades que la población del ensayo clínico o si los médicos clínicos son menos expertos que los que participaron en el ensayo aleatorizado.

Cabe mencionar que, a parte de la evidencia disponible en forma de EC, se dispone de un estudio observacional de vida real con lecanemab. 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.

Además de las pruebas genéticas antes del tratamiento, y las posteriores monitorizaciones por RMN, durante el tratamiento con lecanemab deben realizarse pruebas de la función cognitiva y una evaluación de los síntomas clínicos aproximadamente cada 6 meses. 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 29, rivastigmina 30 y galantamina 31) 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 (32) 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 $\beta$  y Tau), por lo que se consideran tratamientos sintomáticos que han mostrado beneficios modestos en las fases iniciales sobre la función cognitiva, conducta y actividades de la vida diaria. No obstante, 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 (55).

Teniendo en cuenta la evidencia disponible, memantina (32) está principalmente autorizada en pacientes con EA de moderada a grave por lo que no se considera un comparador apropiado para los pacientes en el contexto clínico de la población indicada. Un estudio pivotal (56) 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 (57), 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 (58), 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. 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 existía evidencia de beneficio clínico de memantina en EA leve y solo había 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 miembros y regiones ni siquiera se considera un tratamiento sintomático apropiado.

Donepezilo (29) 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 de donepezilo se ha evaluado en varios ensayos controlados con placebo: dos EC pivotales iniciales de aproximadamente 4-6 meses (59, 60) y otros de soporte (61, 62), 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) 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 hidrocloruro 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 (30) 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 63; y estudios de dosis flexible utilizados para la solicitud de autorización, B352 y B303 64) 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 (65).

Galantamina (31), 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 66, USA-10 67) controlados con placebo de 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 ADCSADL, 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 las cápsulas de liberación prolongada de galantamina se estudió en un EC aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Gal-INT-10 68, 69) 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, 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* (70, 71), 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 (72). La EMA emitió una opinión negativa de autorización, y posteriormente fue retirada la solicitud de autorización (73).

Consiguientemente fue evaluado y autorizado lecanemab (medicamento objeto de evaluación de este informe, autorizado por la FDA y por la EMA). Y posteriormente fue autorizado donanemab (por la FDA y por la EMA). Donanemab (33), es otro AcMo con una alta afinidad por una forma modificada de beta amiloide truncada en el extremo N-terminal (N3pE A $\beta$ ). Donanemab se une al N3pE A $\beta$  y contribuye a eliminar y captar preferentemente las placas de amiloide presentes en el cerebro, mediante fagocitosis mediada por microglía. La eficacia y seguridad de donanemab se estudió en el EC pivotal, doble ciego, controlado con placebo, en paralelo, *TRAILBLAZER-ALZ 2* (74, 75). Los pacientes incluidos presentaban una edad de 59 a 86 años de edad (edad media, DE de 73,2  $\pm$  6,2) con EA sintomática temprana (escala MMSE entre 20 y 28, media de 22,9 $\pm$ 3,88) y evidencia de patología beta amiloide confirmada mediante PET de amiloide y evidencia de depósitos tau por PET. El 57,4 % de los pacientes eran mujeres y el 91,5 % blancos. Del total de pacientes aleatorizados, el 29 % fueron no portadores de APOE  $\epsilon$ 4, el 54 % fueron heterocigotos y el 17 % homocigotos. Se permitió el uso concomitante de medicamentos sintomáticos como 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. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir donanemab (n = 860) o placebo (n = 876) durante un periodo total de 72 semanas. 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 (A $\beta$ <11 CL una vez o  $\geq$ 11 a <25 CL dos veces) o como máximo, a los 18 meses. En el análisis principal se estudiaron dos poblaciones: 1) población con niveles bajos-intermedios de tau (medido por PET) y 2) población general (población con niveles bajos-intermedios de tau más población con niveles elevados de tau). La variable principal de eficacia fue el cambio de la capacidad cognitiva y funcional medida a través de la puntuación en la escala de iADRS (del inglés, *integrated Alzheimer's Disease Rating Scale*) en la semana 76 respecto al basal. La iADRS es 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. Otras variables secundarias fueron: CDR-SB, ADAS-Cog 13 (del inglés, *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale*, versión 13 items), y ADCS-iADL. En la semana 76, en la población restringida de la indicación (se restringió a pacientes heterocigotos o que no son portadores de APOE  $\epsilon$ 4 por los mismos motivos que lecanemab), utilizando un método conservador de imputación de datos faltantes, la diferencia entre donanemab y placebo en el cambio respecto al inicio fue de 2,65 (IC 95 %: 1,04; 4,26) en la iADRS. Este cambio se considera de poca magnitud, ya que la escala puede abarcar valores de 0 a 144. En la CDR-SB, el resultado fue de -0,69 (IC 95 %: -0,095; -0,43). El efecto fue similar en la población general utilizando el mismo método de imputación de datos faltantes, la diferencia entre donanemab y placebo en el cambio respecto al inicio 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. El análisis *post-hoc* del subgrupo tau elevado de las poblaciones estratificadas en base a nivel de tau reveló que la eficacia observada fue numéricamente mayor en pacientes con niveles bajos-medios de tau que en los de niveles altos. No obstante, se desconoce la eficacia del tratamiento en pacientes con niveles nulos o muy bajos de tau, además los resultados no demostraron diferencias significativas por lo que los resultados son de soporte. Solo la población preespecificada (baja-media) sirve para sustentar la indicación legal y la evidencia de eficacia. El subgrupo tau elevado es exploratorio, sirve como medida clínica del beneficio-riesgo, pero no para definir indicación. 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. El perfil de seguridad de donanemab es muy similar al de lecanemab. Los eventos adversos más frecuentes 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 RRI (0,4 %). La reacción anafiláctica fue poco frecuente (0,4 %). Este medicamento fue el resultado de un proceso regulatorio extenso, al igual que lecanemab, 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. Tras la nueva reevaluación, el balance beneficio-riesgo fue considerado

globalmente 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 ( $\geq 22$ ). 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 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, 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, no se utilizaron 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. No obstante, 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 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 eran menos restrictivos los EC. El genotipo APOE  $\epsilon$ 4 y 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 midieron cambios medios frente a placebo 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 = 3108) 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  $\epsilon$ 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 = 21087) 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 lecanemab es el primer 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 lecanemab representan una prueba de concepto inicial del mecanismo de acción basado en Ac anti-amiloide soluble. 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.

Lecanemab (al igual que donanemab) 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  $\epsilon$ 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 (lecanemab y donanemab), 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 pivotales, 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, 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	Donanemab <sup>33</sup>	Lecanemab <sup>34</sup>
<b>Presentación</b>	350 mg concentrado para solución para perfusión.	100 mg/ml concentrado para solución para perfusión.
<b>Posología</b>	<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>	<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>
<b>Indicación autorizada en FT o no</b>	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 ε4 con patología amiloide confirmada.	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 ε4 o son heterocigotos con patología amiloide confirmada.
<b>Eventos adversos frecuentes</b>	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 RRI (0,4 %). La reacción anafiláctica fue poco frecuente (0,4 %)	En la población indicada, los eventos adversos más frecuentes fueron RRI (26 %), ARIA-H (13 %), cefalea (11 %) y ARIA-E (9 %). Entre los eventos adversos graves destacan ARIA-H grave, ARIA-E grave, así como hemorragias intracerebrales graves.
<b>Conveniencia</b>	<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), o una 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>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>
<b>Otras características</b>	<p>Para contribuir al 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 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 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>	<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>
--	--	---



## 4.- Conclusión

Lecanemab ha sido autorizado en base a los resultados del EC pivotal *CLARITY AD* (EC de fase 3, controlado con placebo, doble ciego, en paralelo, de 18 meses de duración con una fase de extensión abierta de hasta 4 años de duración) 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  $\epsilon 4$  o son heterocigotos con patología amiloide confirmada (en la población restringida de pacientes). Los análisis 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 *CLARITY AD*, en la población indicada, lecanemab demostró una diferencia estadísticamente significativa frente a placebo respecto al inicio en la variable principal CDR-SB a las 78 semanas de -0,535 (IC del 95 %: -0,778; -0,293) entre lecanemab y placebo. La relevancia clínica de la reducción de -0,535 puntos ha sido muy cuestionada. La magnitud del efecto absoluto observado se sitúa por debajo del umbral comúnmente propuesto para un cambio clínicamente relevante e importante en la escala CDR-SB, que se ha estimado en torno a 1,0 punto en poblaciones con deterioro cognitivo leve a moderado; si bien es cierto que dicho umbral continúa siendo objeto de discusión. Al margen de esta controversia, el efecto clínico se considera muy modesto e incierto desde el punto de vista clínico y de relevancia para el paciente. En relación con las variables secundarias de eficacia (ADAS-Cog 14, ADCS-MCI-ADL), la diferencia media ajustada del tratamiento a los 18 meses fue de -1,512 (IC del 95 %: -2,486; -0,538) en ADAS-Cog 14 y de 1,936 (IC del 95 %: 1,029; 2,844) en ADCS-MCI-ADL, diferencias estadísticamente significativas, pero de una magnitud limitada a favor de lecanemab frente a placebo.

En términos de seguridad, los eventos adversos más frecuentes tras el tratamiento con lecanemab fueron RRI (26 %), ARIA-H (13 %), cefalea (11 %) y ARIA-E (9 %). Aunque muchas lesiones son asintomáticas y reversibles, las formas graves pueden causar hemorragia cerebral, inflamación e incluso el fallecimiento. Si bien, aunque la incidencia de eventos ARIA graves, serios o sintomáticos y sus consecuencias disminuyen al excluir a los portadores homocigotos de APOE  $\epsilon 4$ , siguen siendo relevantes en la población autorizada, de mayor frecuencia en los portadores heterocigotos que en los no portadores y requieren de una monitorización estrecha.

Por el momento, la duración limitada del seguimiento (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 el corto plazo se traduce en un retraso clínicamente significativo de la progresión. Asimismo, la ausencia de datos a largo plazo introduce 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, 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 lecanemab como donanemab 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  $\epsilon$ 4, la monitorización estrecha por RMN antes y durante el tratamiento para detectar y manejar el riesgo de ARIA, la administración IV quincenal del medicamento como tratamiento continuado, 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. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Alzheimer's Disease International (ADI) 2021 World Report.
14. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurología*. 2017 Oct;32(8):523-532. English, Spanish.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Documento de Consenso. Abordaje de la enfermedad de Alzheimer moderada-grave. Sociedad Española de Unerología. 12 enero de 2026.
19. 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.
20. 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.



21. 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.
22. 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.
23. *Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers.* London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 Jun.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.*
28. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;2012(9):CD009132.
29. Ficha técnica de Aricept® y sus genéricos. Anexo 1. International non-proprietary name: donepezilo.
30. Ficha técnica de Exelon® y sus genéricos. Anexo 1. International non-proprietary name: rivastigmina.
31. Ficha técnica de Reminyl® y sus genéricos. Anexo 1. International non-proprietary name: galantamina.
32. Ficha técnica de Ebixa® y sus genéricos. Anexo 1. International non-proprietary name: memantina.
33. Ficha técnica de Kisunla®. Anexo 1. International non-proprietary name: donanemab.
34. Ficha técnica de Leqembi®. Anexo 1. International non-proprietary name: lecanemab.
35. European Public Assessment Report (EPAR) of Leqembi®. International non-proprietary name: lecanemab. Procedure No. EMEA/H/C/005966/0000. 14 November 2024. EMA/CHMP/573107/2024. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
36. 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.
37. 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.
38. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A $\beta$  protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther.* 2021 Apr 17;13(1):80. doi: 10.1186/s13195-021-00813-8. Erratum in: *Alzheimers Res Ther.* 2022 May 21;14(1):70.
39. 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.
40. EMA/CHMP/483022/2019. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Wording of therapeutic indication: A Guide for Assessors of Centralised Applications. 21 October 2019.
41. 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.



42. Perry R, Kipps C, Soto Martín ME, Bozzali M, Logroscino G, Trafford S, et al. Lecanemab for treatment of individuals with early Alzheimer's Disease (AD) who are apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 (ApoE  $\epsilon$ 4) non-carriers or heterozygotes. *J Prev Alzheimers Dis*. 2026 Feb 13;13(4):100507.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Alves F, Kalinowski P, Ayton S. Accelerated Brain Volume Loss Caused by Anti- $\beta$ -Amyloid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2023 May 16;100(20):e2114-e2124.
47. 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.
48. Belder CRS, Boche D, Nicoll JAR, Jaunmuktane Z, Zetterberg H, Schott JM, et al. Brain volume change following anti-amyloid  $\beta$  immunotherapy for Alzheimer's disease: amyloid-removal-related pseudo-atrophy. *Lancet Neurol*. 2024;23(10):1025-1034
49. Filippi M, Cecchetti G, Spinelli EG, Vezzulli P, Falini A, Agosta F. Amyloid-Related Imaging Abnormalities and  $\beta$ -Amyloid-Targeting Antibodies: A Systematic Review. *JAMA Neurol*. 2022 Mar 1;79(3):291-304.
50. Bregman N, Nathan T, Shir D, Omer N, Levy MH, David AB, et al. Lecanemab in clinical practice: real-world outcomes in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2025 May 28;17(1):119.
51. Paczynski M, Hofmann A, Posey Z, Gregersen M, Rudman M, Ellington D, et al. Lecanemab Treatment in a Specialty Memory Clinic. *JAMA Neurol*. 2025 Jul 1;82(7):655-665. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2025 Jul 1;82(7):754.
52. Shang J, Zhong S, Shang L, Zeng Q, Zhao S, Luo X, et al. Real-world application of lecanemab in early-stage Alzheimer's disease: a single-center prospective cohort analysis. *Alzheimers Res Ther*. 2025 Nov 17;17(1):249.
53. Mao C, Wang W, Huang X, Wu M, Wang Y, Wang T, et al. Real world clinical practice of lecanemab at PUMCH dementia cohort: focus on dynamic imaging and biomarker evolution. *Alzheimers Res Ther*. 2026 Jan 10;18(1):72.
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. 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 Geriatría y Gerontología*. 2007. 42(1), 3-10.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.



62. 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.
63. 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.
64. Birks JS, Chong L-Y, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. CD001191.
65. Birks JS, Chong L-Y, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2, CD001191.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Budd Haeberlein 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.
71. 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.
72. Información disponible en: [https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/aducanumab-marketed-aduhelm-information?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/aducanumab-marketed-aduhelm-information?utm_source=chatgpt.com).
73. Withdrawal of application for the marketing authorisation of Aduhelm (aducanumab). 22 April 2002. EMA/225498/2022. EMEA/H/C/005558.
74. 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.
75. 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.
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](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf)