



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Eficacia y seguridad de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2024

AUTOR: María Isabel Lozano Ramírez

MODALIDAD: Revisión bibliográfica

TUTORA: Ani Gasparyan

ÍNDICE

1	RESUMEN	3
2	INTRODUCCIÓN	
	2.1- Generalidades de la Enfermedad de Alzheimer(EA)	4
	2.2 - Epidemiología	5
	2.3 - Factores etiológicos de la enfermedad de Alzheimer	6
	2.4- Sintomatología y etapas de la enfermedad	7
	2.5- Aspectos neuropatológicos de la EA	9
	2.6- Abordaje farmacológico	11
3	OBJETIVOS	14
4	METODOLOGÍA	15
5	RESULTADOS	18
6	DISCUSIÓN	38
7	CONCLUSIONES	39
8	BIBLIOGRAFÍA	40



1. RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por el deterioro de la memoria, el pensamiento y las funciones cognitivas, impactando gravemente la calidad de vida del paciente.

Los principales factores de riesgo incluyen la edad avanzada, la predisposición genética (especialmente el alelo APOE ϵ 4), y otros factores como la salud cardiovascular, el estilo de vida y el nivel de actividad cognitiva. Aunque los tratamientos convencionales ofrecen alivio temporal de los síntomas, no modifican el curso de la enfermedad.

Recientemente, los anticuerpos monoclonales se han convertido en una estrategia prometedora en el tratamiento de la EA. Estos fármacos están diseñados para dirigirse a la beta-amiloide, una proteína acumulada en el cerebro de los pacientes con Alzheimer que interfiere en la función neuronal. Entre los anticuerpos más destacados se encuentran aducanumab, donanemab, lecanemab y crenezumab. Estos fármacos buscan reducir la carga de amiloide en el cerebro y, en algunos casos, mejorar biomarcadores relacionados con la progresión de la EA, como la proteína tau.

El objetivo principal de este trabajo es evaluar el papel de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la EA, enfocándose en su eficacia para reducir la progresión de la enfermedad y en su perfil de seguridad. Además, se busca ofrecer una perspectiva general y actualizada sobre el potencial terapéutico de estos fármacos.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Generalidades de la Enfermedad de Alzheimer (EA)

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un proceso neurodegenerativo que se caracteriza por el deterioro de las funciones cognitivas e intelectuales, que disminuye la memoria y la capacidad de las personas afectadas para realizar las actividades cotidianas que antes de la enfermedad desempeñaban con total normalidad. ¹

Las principales características del Alzhéimer son la pérdida de memoria, la desorientación temporal y espacial, y el deterioro intelectual, personal y físico.

El Alzhéimer es una enfermedad que transcurre por distintas fases o etapas a lo largo del tiempo, produciéndose progresivamente un mayor daño en el cerebro, agravándose los síntomas y provocando un mayor deterioro cognitivo y conductual y, consecuentemente, una mayor dependencia de terceros (familiares y/o cuidadores). Cada una de estas fases presenta unas características y unos desafíos únicos que afectan de manera diferente a cada individuo. Aunque los síntomas varían en intensidad y manifestación, se pueden identificar tres etapas principales que describen la evolución típica de la enfermedad: leve, moderada y grave. ²

En la etapa inicial, los pacientes enfrentan un leve deterioro cognitivo que afecta tareas diarias como trabajar o manejar, pero aún mantienen cierta independencia. A medida que la enfermedad avanza (etapa moderada), la confusión y los problemas de memoria se intensifican, haciendo necesaria la ayuda de terceros para actividades cotidianas. Esta fase puede durar hasta 10 años. En la fase final, los pacientes dependen completamente de cuidadores para todas sus necesidades básicas. Pierden la capacidad de hablar y moverse, requiriendo atención constante. ^{3,4}

Aunque se trata de una enfermedad que de momento no tiene cura, un diagnóstico precoz, permite iniciar cuanto antes los tratamientos disponibles

dirigidos a ralentizar el avance y la gravedad de los síntomas, favoreciendo una mejor adaptación del afectado y su entorno a la nueva situación.

2.2 Epidemiología

En la actualidad, aproximadamente 46 millones de personas padecen Alzheimer u otras formas de demencia, con cerca de 8 millones de estos casos localizados en Europa. En España, la Sociedad Española de Neurología (SEN) informa que hay unos 800,000 individuos diagnosticados con Alzheimer, y cada año se identifican 40,000 nuevos casos.⁵ Aunque un pequeño porcentaje, entre el 5% y el 6%, de estos casos son personas menores de 65 años, la probabilidad de desarrollar Alzheimer se incrementa notablemente con la edad.⁶ Específicamente, la incidencia de la enfermedad se duplica cada cinco años a partir de los 65 años, con una prevalencia del 7% en este grupo y alcanzando casi el 50% en personas mayores de 85 años. Las tasas de prevalencia aumentan del 10% después de los 65 años al 40% después de los 85 años.⁷ Las tasas de incidencia de la enfermedad de Alzheimer son ligeramente más altas para las mujeres, especialmente después de los 85 años. Según las previsiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2050 la EA afectará a más de 100 millones de personas, lo que representa un aumento de cuatro veces. Las causas de este aumento se deben fundamentalmente al incremento de la esperanza de vida mundial con el consiguiente aumento de las enfermedades asociadas a la edad.⁸ España es uno de los países con la esperanza de vida más larga del mundo y, por tanto, muy sensible a la presencia de enfermedades ligadas a la edad.

De todas las formas de demencia, la EA es la más común, representando entre el 60% y el 70% de los casos, y se sitúa como la séptima causa de muerte a nivel global. Esta condición no solo provoca la muerte, sino que es también una de las principales razones de discapacidad y dependencia entre las personas mayores a nivel mundial.⁹

2.3 Factores etiológicos de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es un complejo trastorno neurodegenerativo cuyas causas exactas todavía no se comprenden completamente, aunque se ha identificado una serie de factores de riesgo que influyen en su desarrollo. Estos factores se dividen en dos categorías principales: aquellos que no podemos modificar y aquellos sobre los que podemos actuar para mitigar el riesgo o retrasar la aparición de los síntomas de la enfermedad.

Factores de Riesgo No Modificables:¹⁰

- **Edad:** La incidencia del Alzheimer aumenta significativamente con la edad, afectando a cerca del 50% de las personas mayores de 85 años. Aunque el envejecimiento es un factor crucial, no determina por sí solo el desarrollo de la enfermedad.
- **Genética:** La historia familiar de Alzheimer sugiere una predisposición genética. Genes específicos, como la apolipoproteína APOE-e4, están vinculados a un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad.
- **Sexo:** Las estadísticas indican que las mujeres tienen mayor probabilidad de desarrollar Alzheimer, particularmente en edades avanzadas.
- **Deterioro Cognitivo Leve (DCL):** Aquellos con DCL están en mayor riesgo de evolucionar hacia el Alzheimer, aunque no todos los casos de DCL resultan en esta enfermedad.
- **Lesión Cerebral Traumática:** Incidentes que resultan en daños cerebrales, como amnesia o pérdida de conciencia, pueden incrementar el riesgo de desarrollar Alzheimer.

Factores de Riesgo Modificables:¹¹

- **Salud Cardiovascular:** Enfermedades como la hipertensión, diabetes y colesterol alto pueden comprometer la salud cerebral. Un sistema

cardiovascular saludable asegura un flujo óptimo de sangre al cerebro, proporcionando los nutrientes necesarios y oxígeno.

- **Estilo de Vida:** Adoptar un estilo de vida saludable mediante ejercicio regular y una dieta equilibrada apoya la salud cardiovascular y, por ende, la cerebral. Evitar el sedentarismo y mejorar la nutrición son pasos clave en la prevención del Alzheimer.
- **Aislamiento Social e Inactividad Cognitiva:** La actividad social y la estimulación mental son cruciales para mantener la salud cerebral. El aislamiento y la falta de actividad mental son factores de riesgo que pueden ser modificados para mejorar la salud cognitiva.
- **Hipoacusia:** La pérdida de audición puede conducir al aislamiento social y exigir un mayor esfuerzo mental para comprender el habla, lo que podría impactar negativamente en la estructura cerebral a largo plazo
- **Contaminación ambiental:** las partículas de contaminación del aire provocan el aceleramiento de la degeneración del sistema nervioso. La exposición a la misma puede aumentar el riesgo de padecer algún tipo de demencia.

2.4 Sintomatología y etapas de la enfermedad

Los síntomas del alzhéimer progresan de forma gradual y se agrupan en tres categorías principales:

1. **Síntomas cognitivos:** Afectan la memoria (especialmente la información recién aprendida), el lenguaje (dificultad para encontrar palabras, leer y escribir), la atención, la orientación, la planificación, el razonamiento, el reconocimiento de estímulos (agnosia) y la realización de movimientos voluntarios (apraxia).¹²
2. **Síntomas emocionales y conductuales:** Incluyen tristeza, apatía, ansiedad, agitación (gritos, enfados), conductas inapropiadas

(desinhibición, agresividad), caminar sin rumbo, trastornos alimentarios y del sueño.

3. **Síntomas motores y fisiológicos:** Rigidez muscular, temblores, crisis epilépticas, incontinencia urinaria y fecal, además de problemas cardíacos, pulmonares y renales.

Atendiendo al curso de la enfermedad, la EA se puede dividir en tres etapas. En primer lugar, tenemos la **etapa leve**, donde se ve afectada principalmente la memoria reciente, mientras que la memoria autobiográfica y la de procedimientos se mantienen intactas. Hay desorientación en tiempo y espacio, y dificultad para reconocer lugares conocidos. También se presentan dificultades con el lenguaje (anomias), problemas para manejar dinero, decisiones incorrectas y apraxias ideomotoras.

Posteriormente, encontramos la **etapa moderada**, donde los déficits de memoria son más pronunciados, afectando actividades cotidianas, como recordar comer o tomar medicación. La desorientación, las alteraciones visuoespaciales, el juicio y las funciones ejecutivas empeoran. Comienza la incontinencia urinaria y se agravan las apraxias.

Por último, encontramos la **etapa severa**, que se caracteriza por la asistencia completa para las actividades diarias. La memoria está gravemente afectada, conservándose solo recuerdos infantiles o emocionales. La capacidad de hablar, el juicio y la movilidad están casi totalmente deteriorados, a menudo llevando a la inmovilidad.^{12,13}

2.5 Aspectos neuropatológicos de la EA

La EA erosiona progresivamente la memoria y las habilidades cognitivas de quienes la padecen, conduciéndolos hacia una demencia progresiva. El deterioro funcional del sistema nervioso central en la EA está determinado por 3 procesos principalmente:

1. **Formación de Placas de Beta-Amiloide (A β):** el proceso comienza con la formación incorrecta de placas de amiloide β , que resultan del corte inadecuado de la proteína precursora del amiloide (APP) por las enzimas β -secretasa y γ -secretasa. Estos péptidos A β se acumulan en el cerebro, formando placas que obstruyen la comunicación neuronal y desencadenan una reacción inflamatoria por parte de la microglía y los astrocitos, exacerbando el daño neuronal.
2. **Hiperfosforilación de la Proteína Tau:** en paralelo, la proteína tau, que normalmente ayuda a estabilizar los microtúbulos neuronales, sufre una fosforilación anormal. Esto lleva a la formación de ovillos neurofibrilares que desestabilizan el citoesqueleto neuronal y contribuyen a la disfunción sináptica y la muerte neuronal.
3. **Estrés Oxidativo y Ferroptosis:** el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial son fundamentales en la patología. Mitocondrias dañadas aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno, que agrava la situación, potenciando la producción de A β y activando la inflamación. Este estrés oxidativo, junto con la ferroptosis —una forma de muerte celular dependiente del hierro—, acelera la neurodegeneración al promover tanto la acumulación de A β como la hiperfosforilación de tau.¹⁴

Por otro lado, se produce una disminución de los niveles cerebrales del neurotransmisor acetilcolina (encargado de enviar señales de una neurona a

otra y que es fundamental para aprender y memorizar) y un exceso de glutamato.

En términos estructurales, la progresión de la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por un patrón específico de acumulación de las proteínas beta-amiloide y TAU en el cerebro. Inicialmente, estos depósitos afectan al sistema límbico, especialmente al hipocampo, avanzando posteriormente hacia la corteza cerebral y finalmente alcanzando el tronco encefálico. A medida que la enfermedad avanza, cada región afectada pierde progresivamente su funcionalidad, conduciendo a la muerte de neuronas y a una afectación creciente de distintas áreas cerebrales. Esto resulta en una atrofia cerebral generalizada. Hacia las etapas finales de la enfermedad, el daño se ha expandido significativamente, resultando en una notable reducción del tejido cerebral.

El daño causado por la enfermedad de Alzheimer afecta distintas áreas cerebrales y sus funciones asociadas progresivamente: primero el sistema límbico, el cual incluye estructuras como el hipocampo y la amígdala, es de las primeras en verse afectada. El hipocampo es responsable de los primeros síntomas relacionados con la pérdida de memoria reciente y la desorientación espacial. La amígdala, por su parte, controla las emociones, lo que explica los cambios de humor y el aumento de ansiedad y depresión en las primeras fases de la enfermedad. A medida que el Alzheimer avanza, la corteza cerebral se ve afectada, concretamente la corteza frontal, impactando el control emocional, el juicio y la toma de decisiones. La corteza parietal también se deteriora, lo que puede causar problemas con las habilidades motoras y la percepción espacial, aumentando así la dependencia en actividades diarias. En las etapas avanzadas, el daño llega al tronco encefálico, el cual controla funciones vitales como la respiración y el ritmo cardíaco. Esta fase de la enfermedad es crítica, ya que compromete directamente la supervivencia de la persona al interferir con funciones fisiológicas esenciales.¹⁵

2.6 Abordaje farmacológico

Los tratamientos farmacológicos de la EA presentan cuatro objetivos claros: retrasar el deterioro, mantener las funciones conservadas, recuperar alguna de las funciones perdidas y mejorar la calidad de vida del paciente. Aunque no detienen el avance del alzhéimer, pueden reducir o estabilizar los síntomas leves temporalmente. Dentro del abordaje terapéutico de la EA, se pueden establecer dos líneas de tratamiento, unas enfocadas a mejorar los síntomas asociados al deterioro cognitivo, y otras dirigidos a tratar los síntomas de tipo psiquiátrico.¹⁶

Entre los fármacos destacan los inhibidores de la acetilcolinesterasa, que incrementan los niveles de acetilcolina, mejorando la memoria y el aprendizaje, y los fármacos que regulan la neurotransmisión glutaminérgica, bloqueando el exceso de glutamato para mitigar el daño neuronal.

1. **Inhibidores de la acetilcolinesterasa:** dentro de este grupo se encuentran fármacos como donepezilo, rivastigmina y galantamina, que ayudan a aumentar los niveles de acetilcolina en el cerebro. Aumentan la concentración de acetilcolina en las sinapsis del sistema nervioso central, mejorando la función cognitiva. Actúan inespecíficamente también sobre la butirilcolinesterasa. Sin embargo, pueden causar efectos secundarios por hiperestimulación muscarínica periférica, produciendo síntomas como vómitos, diarrea, mareos o mialgias. Se utilizan en las fases leves y moderadas.
2. Dentro de los fármacos moduladores de la transmisión glutamatérgica están los **antagonistas de receptores NMDA**, encontramos a la memantina, un fármaco que bloquea de manera no competitiva y reversible el receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA). Este receptor es estimulado por el glutamato, un neurotransmisor implicado en la formación de la memoria y en el desarrollo de demencias. Un exceso de glutamato puede causar una

sobreestimulación de estos receptores, lo que lleva a un daño neuronal conocido como excitotoxicidad, caracterizada por una excesiva acumulación de calcio en la neurona que da lugar a su degeneración. La memantina busca un equilibrio manteniendo la actividad glutamatérgica necesaria para la función cerebral normal, sin interferir en los procesos de formación y consolidación de la memoria y proporcionando un efecto neuroprotector. Es utilizada en pacientes con Alzheimer de moderada a grave, o en aquellos casos de leve a moderada donde los inhibidores de la acetilcolinesterasa no son efectivos.¹⁷

Para modular las comorbilidades neuropsiquiátricas, se pueden administrar antidepresivos inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) ya que los tricíclicos poseen más efectos anticolinérgicos. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) no son utilizados en este tipo de pacientes por las potenciales interacciones medicamentosas.

También se utilizan ansiolíticos en casos de agitación. La buspirona y los o-bloqueantes son especialmente útiles en la ansiedad somática. En las crisis de pánico también se han utilizado citalopram, sertralina, y en agitaciones severas la trazodona y los neurolepticos, para tratar las alucinaciones, los delirios y la paranoia, la agitación y la agresión, como brexpiprazol, haloperidol y levopromazina. No se recomienda la utilización de risperidona y olanzapina en ancianos por el riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia)^{17,18}

La inmunoterapia está emergiendo como una estrategia prometedora en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, ofreciendo varias ventajas sobre los tratamientos convencionales. A diferencia de estos últimos, que se centran principalmente en el alivio temporal de los síntomas, la inmunoterapia busca intervenir directamente en los mecanismos patológicos de la enfermedad, como la acumulación de beta-amiloide y la proteína tau en el cerebro.

A continuación, se destacan las principales ventajas de la inmunoterapia en comparación con los tratamientos tradicionales, como su acción específica, ya que utiliza anticuerpos monoclonales (aducanumab y lecanemab) diseñados para eliminar las placas de beta-amiloide y reducir los ovillos de tau, lo que potencialmente podría ralentizar o detener la progresión de la enfermedad.²¹ También destaca la reducción de efectos secundarios sistémicos, pues puede reducir los efectos secundarios comparados con los fármacos convencionales, que a menudo afectan múltiples sistemas del cuerpo, debido a su capacidad para dirigirse específicamente a las proteínas implicadas en el Alzheimer. Otra ventaja es su respuesta inmune a largo plazo, ya que algunas inmunoterapias, especialmente las basadas en vacunación pueden inducir respuestas inmunes duraderas tras un número limitado de aplicaciones, lo que podría ofrecer una protección prolongada contra la progresión de la enfermedad.¹⁹

La inmunoterapia tiene un gran potencial para cambiar el curso de la enfermedad. Varios estudios clínicos en etapas tempranas han mostrado que los anticuerpos monoclonales pueden reducir significativamente las placas amiloides, y otros enfoques buscan bloquear la propagación de la proteína tau, lo que podría mejorar la función cognitiva en pacientes con Alzheimer.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es examinar el papel que desempeñan los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, centrándose particularmente en su efectividad y seguridad. Con el fin de alcanzar una comprensión completa del tema, se ha llevado a cabo:

- Una revisión de los ensayos clínicos de cada anticuerpo monoclonal, analizando la metodología utilizada, los resultados obtenidos y la relevancia estadística de estos estudios con el fin de evaluar la efectividad de cada tratamiento.
- Un análisis de la seguridad y la eficacia, que abarca una revisión de los efectos adversos, las contraindicaciones y las precauciones asociadas al uso de estos tratamientos.

Mediante estos objetivos, se busca proporcionar una perspectiva global y actualizada sobre el potencial terapéutico de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

4. METODOLOGÍA

Esta revisión se realizó siguiendo una estrategia que incluyó un exhaustivo análisis bibliográfico, utilizando la base de datos MEDLINE a través del buscador Pubmed.

En primer lugar, se realizó una búsqueda general en la base de datos de PUBMED utilizando la ecuación: (Alzheimer's disease[MeSH Terms]) AND (Antibody[MeSH Terms]).

A continuación, para obtener un mayor número de resultados se realizó una búsqueda más detallada por el nombre de cada anticuerpo monoclonal. Se emplearon las siguientes ecuaciones de búsqueda:

- (("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR ("alzheimer s"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer s disease"[All Fields]) AND ("aducanumab"[Supplementary Concept] OR "aducanumab"[All Fields])) AND ((ffrft[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2019:2024[pdat]))
- (("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR ("alzheimer s"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer s disease"[All Fields]) AND ("lecanemab"[Supplementary Concept] OR "lecanemab"[All Fields])) AND ((ffrft[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2019:2024[pdat]))
- (("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR ("alzheimer s"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer s disease"[All Fields]) AND ("crenezumab"[Supplementary Concept] OR "crenezumab"[All Fields])) AND ((ffrft[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2019:2024[pdat]))

- (("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR ("alzheimer s"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer s disease"[All Fields]) AND ("gantenerumab"[Supplementary Concept] OR "gantenerumab"[All Fields])) AND ((frft[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2019:2024[pdat]))
- (("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR ("alzheimer s"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer s disease"[All Fields]) AND ("donanemab"[Supplementary Concept] OR "donanemab"[All Fields])) AND ((frft[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (2019:2024[pdat]))

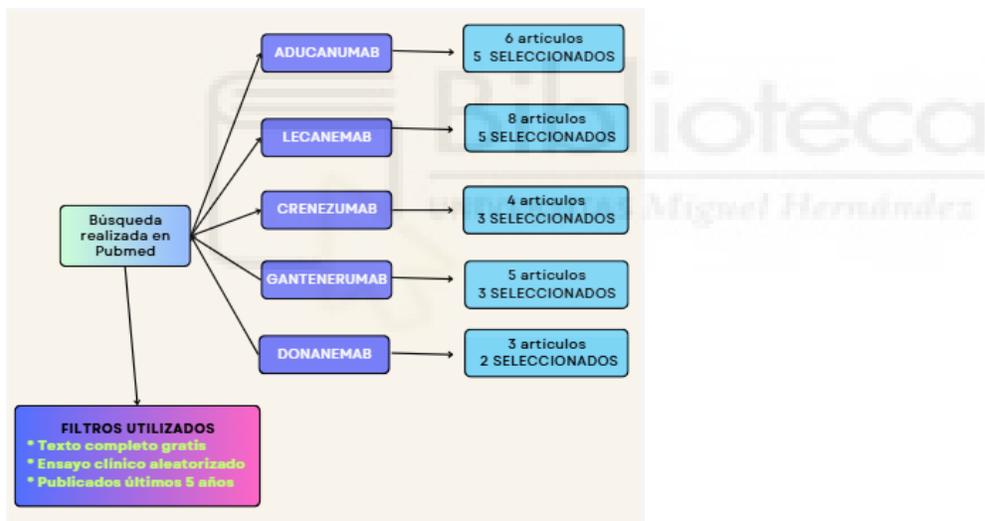


Figura 1. Algoritmo explicativo de los pasos realizados para la selección de los artículos, aplicando los criterios establecidos de inclusión y exclusión.

Estrategia de búsqueda utilizando "alzheimer disease" y el nombre del anticuerpo monoclonal, para obtener un mayor número de resultados

Criterios de inclusión y de exclusión

Respecto a la búsqueda realizada para el tratamiento del Alzheimer se estableció como criterios de inclusión que fueran ensayos clínicos, que hayan sido publicados y/o realizados en los últimos 5 años (del 2019 al 2024) para que la búsqueda fuese más completa y amplia; y que tuvieran acceso gratuito al texto completo.

Criterios de selección

Para la selección de artículos y para refinar la búsqueda, se aplicaron diversos filtros de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Artículos con antigüedad de hasta 5 años
- Artículos publicados en inglés o español
- Artículos que tratan sobre ensayos clínicos
- Ensayos clínicos realizados en seres humanos de cualquier edad y género

Criterios de exclusión:

- Artículos con una antigüedad superior a 5 años
- Artículos sin acceso gratuito
- Ensayos realizados en animales

Extracción de datos

Tras la primera búsqueda general realizada en PUBMED se obtuvieron 2982 resultados, posteriormente al aplicar los criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron 25 ensayos clínicos, seleccionando 10 artículos; por lo que se procedió a realizar una búsqueda por el nombre del anticuerpo monoclonal. Al emplear los filtros mencionados en el apartado anterior

Se obtuvieron un total de 18 ensayos clínicos.

5. RESULTADOS

DONANEMAB

Donanemab es un anticuerpo monoclonal diseñado para unirse a una forma modificada del beta-amiloide. Al unirse a estas placas, el fármaco promueve su eliminación mediante procesos inmunológicos, reduciendo así la carga de amiloide en el cerebro. Se administra por vía intravenosa. Los estudios se llevan a cabo en pacientes con enfermedad de Alzheimer en etapas tempranas.

Ensayo clínico	36094645 (20)	36251300 (21)
Duración tto	76 semanas en su periodo de doble ciego, seguido de un periodo de seguimiento de 48 semanas. La duración total del ensayo clínico fue de hasta 124 semanas,	76 semanas en su fase de tratamiento doble ciego
Dosis	700 mg para las primeras tres dosis, seguido de 1400 mg cada cuatro semanas hasta un máximo de 72 semanas	Las primeras tres dosis fueron de 700 mg y luego se aumentó a 1400 mg.
Fase	2	2
N pacientes	272 fueron aleatorizados en el estudio	272 pacientes
Vía admin.	Infusión intravenosa (IV) cada cuatro semanas	Infusión intravenosa (IV) cada cuatro semanas
Año de realización ensayo	2022	2022

En el estudio **36094645**, donanemab logró una reducción rápida y significativa de placas amiloides en el cerebro a las 24 semanas, alcanzando niveles negativos de amiloide en el 68% de los pacientes tratados al cabo de 76 semanas, y se ralentizó significativamente la acumulación de tau en áreas específicas del cerebro, particularmente en regiones implicadas en etapas avanzadas de la progresión de la enfermedad. Esto se tradujo en un 32% menos de deterioro clínico medido mediante la escala integrada de Alzheimer (iADRS) en comparación con placebo, con mayor beneficio en portadores del alelo APOE $\epsilon 4$. En cuanto a reacciones adversas, se observaron anomalías relacionadas con la imagenología de amiloide (ARIA), que incluyen edema cerebral y microhemorragias, aunque la mayoría fueron leves o moderadas.²⁰

En el estudio **36251300** los resultados mostraron que donanemab redujo significativamente los niveles de pTau217 (23%) y proteína glial fibrilar ácida (GFAP) (12%) en comparación con placebo, que se asociaron con reducciones de placas amiloides cerebrales. Estas reducciones persistieron hasta un año después de suspender el tratamiento temprano. Aunque donanemab ralentizó la progresión clínica en la escala iADRS, no se observaron correlaciones claras entre los cambios en biomarcadores plasmáticos y los cambios clínicos.

El tratamiento con donanemab estuvo asociado con anormalidades relacionadas con la imagenología de amiloide (ARIA), incluyendo edema cerebral o microhemorragias.²¹

Eficacia y seguridad de docanemab

Los estudios sobre donanemab muestran que este tratamiento es altamente efectivo en la reducción de placas de amiloide y tau, dos características patológicas clave de la enfermedad de Alzheimer. Además, el tratamiento logró ralentizar de manera significativa el declive clínico en los pacientes,

proporcionando una mejora en la progresión de los síntomas cognitivos y funcionales.

En términos de seguridad, aunque se observaron eventos adversos como el edema cerebral y las microhemorragias, estos fueron manejables y no llevaron a interrupciones significativas del tratamiento. La aceptabilidad del perfil de seguridad, junto con la óptima eficacia del tratamiento, apoya la capacidad de donanemab como un tratamiento que puede alterar el curso de la enfermedad de Alzheimer. Por tanto, estos resultados sugieren que podría ofrecer una opción terapéutica para pacientes con Alzheimer temprano. Sin embargo, se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos y evaluar los efectos a largo plazo del tratamiento, asegurando así una comprensión completa de su perfil de seguridad y eficacia.

En julio de 2024, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó la autorización de comercialización de Kisunla (donanemab) para adultos con enfermedad de Alzheimer (EA) sintomática temprana, que incluye deterioro cognitivo leve (DCL) o la etapa de demencia leve de la enfermedad de Alzheimer.

GANTENERUMAB

Gantenerumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el péptido beta-amiloide ($A\beta$). El fármaco se une a los agregados de $A\beta$, facilitando su eliminación a través de la microglía (células inmunitarias del cerebro), lo que potencialmente reduce la formación de placas amiloides, una característica patológica clave del Alzheimer.

Se encuentra en investigación para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, particularmente en etapas tempranas de la enfermedad y en individuos con Alzheimer prodrómico.

Ensayo clínico	NCT04623242 38683602 ⁽²²⁾ DIAN-TU-001	31883703 <u>NCT02882009</u> ⁽²³⁾	39177596 ⁽²⁴⁾
Duración tratamiento	Aproximadamente 7 años	24 meses	4 años y medio
Dosis	La dosis inicial de gantenerumab fue de 225 mg. Se incrementó cada 8 semanas hasta alcanzar 1200 mg	300mg cada dos semanas.	En la fase doble ciego, se administró 105 mg y 225 mg de gantenerumab. En fase de extensión abierta, se administró 1200mg
Fase	Fase 2/3	I	III
N pacientes	142 pacientes. 52 recibieron gantenerumab, 50 recibieron solanezumab y 40 placebo	50 pacientes	230 pacientes
Vía administración	vía subcutánea	vía subcutanea	vía subcutanea
Año de realización ensayo	2024	2020	2024

En el ensayo **DIAN-TU-001**, los resultados demostraron la reducción significativa de neurogranin (marcador de la función sináptica) en líquido cefalorraquídeo (LCR) a los 4 años (-242.43 pg/mL) indicando una mejora en la función sináptica. Se produjo un aumento significativo de sTREM2 (marcador de la actividad microglial en el cerebro) en LCR a los 2 y 4 años (1.12 ng/mL y 1.06 ng/mL respectivamente), lo que sugiere una mayor actividad de las células inmunes en el cerebro, pudiendo ser beneficioso para la eliminación de amiloide.

También tuvo lugar una disminución significativa de GFAP en plasma a los 1, 2 y 4 años (-0.02 ng/mL, -0.03 ng/mL y -0.06 ng/mL respectivamente) que muestra una reducción en la inflamación cerebral.

En cuanto a efectos adversos, se observaron algunos casos de edema cerebral y microhemorragias, comunes en tratamientos que reducen el amiloide, pero fueron manejables clínicamente.²²

En el ensayo clínico [NCT02882009](#), los pacientes que recibieron gantenerumab con una inyección de 5 segundos reportaron un dolor medio inmediatamente después de la inyección menor que el grupo placebo con la misma velocidad. A los 5 minutos, los puntajes de dolor disminuyeron significativamente en todos los grupos, con diferencias mínimas entre gantenerumab y placebo. Las inyecciones de 15 segundos resultaron en menores puntajes de dolor inmediatamente después en comparación con las de 5 segundos en ambos grupos. Estos resultados indican que la velocidad de inyección influye en la percepción del dolor, siendo las inyecciones más lentas (15 segundos) mejor toleradas que las rápidas (5 segundos). Por tanto, se demostró que fue bien tolerado con eventos adversos manejables y leves, principalmente limitados a reacciones en el sitio de inyección. Esto respalda el potencial de gantenerumab para ser administrado por vía subcutánea con una tolerabilidad aceptable.²³

En el estudio **39177596**, tras 104 semanas de tratamiento, el valor medio de carga amiloide cayó por debajo de 24 centiloides, el umbral de positividad. Esta reducción fue consistente durante las evaluaciones en las semanas 52, 104 y 156, confirmada por tomografías PET, lo que sugiere una reducción de la carga de amiloide.

Un 31.9% de los participantes presentó edemas relacionados con amiloide (ARIA-E) y un 34.2% hemorragias leves (ARIA-H), ambos controlados en su mayoría mediante seguimiento y ajustes de dosis. Entre los portadores del gen APOE ϵ 4, estas incidencias fueron más altas. Además, el 31.1% de los

participantes experimentó eventos adversos graves, aunque solo cuatro casos de ARIA-E requirieron hospitalización y las muertes registradas no se atribuyeron al tratamiento.²⁴

Eficacia y seguridad de gantenerumab

Los ensayos clínicos han demostrado su capacidad para reducir la carga de amiloide cerebral y los niveles de biomarcadores de neurodegeneración, aunque se necesitan más estudios para confirmar su eficacia clínica. La seguridad del tratamiento fue aceptable, con eventos adversos manejables. Estos resultados avalan el potencial de gantenerumab como una terapia modificadora de la enfermedad de Alzheimer, aunque dosis más altas y estudios adicionales podrían ser necesarios para lograr una eficacia clínica significativa y confirmar la seguridad a largo plazo.

Gantenerumab, desarrollado por Roche y Genentech, se encuentra en una fase avanzada de investigación pero no está en fase de comercialización, ya que aún no ha obtenido la aprobación regulatoria para su venta. Este anticuerpo ha pasado por varias fases de ensayo clínico, incluyendo los estudios de fase 3 llamados GRADUATE 1 y 2, los cuales finalizaron en 2022. Aunque los ensayos mostraron cierta reducción de placas de amiloide en el cerebro.

El FDA le otorgó a gantenerumab la designación de Terapia Innovadora para acelerar su proceso de evaluación.

ADUCANUMAB

Aducanumab está diseñado para unirse selectivamente a los agregados de beta-amiloide. La acumulación de placas de beta-amiloide. Al unirse a estas placas, aducanumab facilita su eliminación por parte del sistema inmunológico, lo que puede ralentizar la progresión de la enfermedad. Se administra por vía intravenosa.

ensayo clínico	34807243 NCT02484547 , EMERGE y NCT02477800 ENGAGE ⁽²⁵⁾	34697913 ⁽²⁶⁾	38567735 ⁽²⁷⁾	29777003 ⁽²⁸⁾	39350371 ⁽²⁹⁾
duración tto	76 semanas	18 meses (78 semanas)	48 meses (4 años)	54 semanas	78 semanas
dosis	1, 3, 6 y 10 mg/kg, con algunos grupos titulando gradualmente hasta 10 mg/kg	Grupo dosis alta (10 mg/kg) Grupo dosis baja (6 mg/kg y 3 mg/kg)	1, 3, 6 y 10 mg/kg, con algunos grupos titulando gradualmente hasta 10 mg/kg	1, 3, 6 y 10 mg/kg, con algunos grupos titulando gradualmente hasta 10 mg/kg	Dosis baja: 3 mg/kg Dosis alta: 6 mg/kg y 10 mg/kg
fase	fase 3	3	fase 1b	fase 1b	3
N pacientes	3285 participantes, 2198 recibieron aducanumab y 1087 recibieron placebo	2961 pacientes para análisis farmacocinética poblacional (PopPK) y 1125 pacientes para análisis de PopPK y relación con la reducción de amiloide medida por SUVR (standard uptake value ratio)	197 pacientes	166 pacientes	3,285 pacientes. EMERGE contó con 1,638 pacientes, y ENGAGE contó con 1,647 pacientes
via administ	vía intravenosa	infusión intravenosa	vía	infusión	intravenosa

			intravenosa	intravenosa	(IV)
Año de realización ensayo	2022	2022	2024	2019	2024

En el ensayo clínico **EMERGE y ENGAGE**, aducanumab se administró en dosis intravenosas mensuales. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a una de las tres dosis:

- Dosis bajas: 3 mg/kg para portadores de ApoE ε4 (titulada de 1 a 3 mg/kg en 8 semanas) y 6 mg/kg para no portadores (titulada de 1 a 3 a 6 mg/kg en 24 semanas).
- Dosis media: 6 mg/kg, principalmente en no portadores del alelo ApoE ε4.
- Dosis altas: Inicialmente, 6 mg/kg para portadores y 10 mg/kg para no portadores; posteriormente ajustado a 10 mg/kg para todos (titulada de 1 a 3 a 6 a 10 mg/kg en 24 semanas).

Se observó una reducción significativa de las placas beta-amiloides; lo que sugiere su potencial para modificar la progresión de la enfermedad de Alzheimer en sus etapas tempranas en el grupo de dosis alta (10 mg/kg), en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, la alta incidencia de ARIA-E (con un 35.2% de los pacientes en el grupo de 10 mg/kg) y los eventos adversos asociados requieren un monitoreo cuidadoso y una gestión adecuada durante el tratamiento.²⁵

En el estudio **34697913**, aducanumab se administró en grupos de dosis alta (10 mg/kg), donde se incluyó un protocolo de titulación que alcanzaba la dosis de 10 mg/kg después de 24 semanas; y grupos de dosis baja (6 mg/kg y 3 mg/kg), donde los pacientes ApoE ε4 Portadores comenzaron con una dosis de 1 mg/kg, que se titulaba a 3 mg/kg en 8 semanas. mientras que los pacientes ApoE ε4 No Portadores comenzaron con una dosis de 1 mg/kg, que se titulaba a 6 mg/kg en

24 semanas. La administración del fármaco produjo una reducción de placas amiloides, con una disminución notable del SUVR (medida de placas amiloides) de 1.44 a 1.10. en el grupo de dosis alta (10mg/kg). Sin embargo, la alta incidencia de ARIA, especialmente de edema (afectó al 35.2% de los pacientes), destaca la necesidad de un monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.²⁶

En el estudio **PRIME**, aducanumab se administró en grupos de dosis fijas (**1,3,6 y 10 mg/kg**) y en grupos de titulación, en el cual comenzaron con dosis más bajas que se incrementaron gradualmente hasta alcanzar 10 mg/kg, para minimizar el riesgo de efectos secundarios, especialmente las Anomalías de Imágenes Relacionadas con Amiloide (ARIA), y permitir que los pacientes se adapten al tratamiento. En el grupo de 10 mg/kg, la reducción del SUVR fue de -0.322 a los 24 meses y de -0.335 a los 48 meses, indicando una disminución significativa de las placas amiloides. Los pacientes en el grupo de 10 mg/kg mostraron una menor progresión del Alzheimer, con cambios en el CDR-SB de 3.83 (dosis fija) y 3.68 (titulación) a los 48 meses, en comparación con 6.15 en los que cambiaron de placebo a tratamiento. Sin embargo, hubo una incidencia del 41% de ARIA-E(edema) en el grupo de 10 mg/kg y del 32% en el grupo de titulación a 10 mg/kg, y un 45% de los pacientes experimentaron eventos adversos graves. Por ello, se necesita de un monitoreo cuidadoso y una gestión adecuada del tratamiento para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos.²⁷

El ensayo clínico **29777003** los resultados demostraron que aducanumab es eficaz en la reducción de placas amiloides en el cerebro de pacientes con Alzheimer, particularmente en la dosis de 10 mg/kg(a las 26 semanas: reducción del SUVR (medida de placas amiloides) de -0.22 y a las 54 semanas: reducción del SUVR de -0.29.) Sin embargo, la alta incidencia de ARIA-E y otros eventos adversos graves (45% de los pacientes) destaca la necesidad de un monitoreo riguroso para manejar los riesgos del tratamiento.²⁸

En el estudio **39350371**, en el aspecto cognitivo, el grupo de dosis alta en el estudio EMERGE mostró una mejora en su puntuación en la escala CDR-SB (Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes) en casi 1.2 puntos frente al placebo, lo que sugiere un menor deterioro clínico. También hubo mejoras en medidas secundarias, como las pruebas de memoria y funcionalidad. Sin embargo, en el estudio ENGAGE, el efecto en la cognición no fue tan claro.

En ambos estudios, hubo una reducción dosis-dependiente de placas de amiloide en el cerebro, medida mediante PET de amiloide, con una baja de alrededor de 48 a 60 unidades en la medida de centiloides; y una disminución en los niveles plasmáticos de p-tau181, otro marcador relacionado con la progresión de Alzheimer. Los efectos secundarios incluyen anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA), especialmente edemas (ARIA-E) y microhemorragias (ARIA-H), que fueron más frecuentes en el grupo de dosis alta, particularmente en pacientes portadores del gen APOE ε4.

En general, aducanumab mostró un perfil de seguridad controlable y redujo de manera significativa las placas de amiloide en el cerebro en el grupo de dosis alta en ambos estudios, aunque solo el estudio EMERGE demostró un efecto positivo sobre el deterioro cognitivo.²⁹

Eficacia y seguridad de aducanumab

Aducanumab ha demostrado una eficacia consistente en la reducción de placas beta-amiloides en pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana, particularmente en las dosis de 10 mg/kg. Esta reducción está asociada con una potencial ralentización del declive cognitivo y funcional en algunos pacientes, aunque los resultados son variables y no siempre alcanzan significancia estadística. Sin embargo, la seguridad del tratamiento con aducanumab es una preocupación significativa. La alta incidencia de edemas cerebrales (ARIA-E) y microhemorragias (ARIA-H), especialmente en las dosis más altas, subraya la

necesidad de un monitoreo riguroso y una gestión cuidadosa de los riesgos durante el tratamiento.

Por tanto, aducanumab presenta un enfoque esperanzador para reducir la carga de amiloide en pacientes con Alzheimer. Sin embargo, su aplicación clínica debe equilibrarse cuidadosamente con la gestión de efectos adversos para garantizar la seguridad y el bienestar de los pacientes.

Aducanumab, conocido como Aduhelm, está aprobado en Estados Unidos desde 2021, aunque con uso limitado debido a restricciones de cobertura. En Europa y Japón, su comercialización no fue aprobada y no está disponible en esos mercados.

CRENEZUMAB

Crenezumab actúa uniéndose tanto a las formas solubles como a las insolubles de beta-amiloide, incluyendo los oligómeros y fibrillas tóxicas en el cerebro, asociadas con el Alzheimer. Su mecanismo de acción implica **neutralizar y facilitar la eliminación de estas formas de beta-amiloide** sin desencadenar una respuesta inmunitaria agresiva, lo cual reduce el riesgo de inflamación cerebral. Este proceso busca disminuir la acumulación de amiloide y proteger las neuronas, ralentizando así el deterioro cognitivo.

Ensayo clínico	36121669 ⁽³⁰⁾ CREAD, NCT02670083; CREAD2, <u>NCT03114657</u>	32568196 ⁽³¹⁾ <u>NCT02353598</u>	31168802 ⁽³²⁾
Duración tto	100 semanas (2 años). Sin embargo, ambos estudios se interrumpieron prematuramente	133 semanas	69 semanas. (68 semanas de tratamiento y en la semana 69 se tomaron muestras de LCR

Dosis	60 mg/kg	Cohorte 1: 30 mg/kg o 45 mg/kg. Cohorte 2: 60 mg/kg Cohorte 3: 120 mg/kg En fase de extensión abierta (OLE), en cohorte 3: dosis de 60 mg/kg	Vía Subcutánea (SC): 300 mg cada 2 semanas. Vía Intravenosa (IV): 15 mg/kg cada 4 semanas.
Fase	3	3	2
N pacientes	CREAD: 813 CREAD2: 806 1619 participantes en ambos estudios	75 pacientes en total 61 recibieron crenezumab y 14 placebo. Durante la fase de extensión abierta (OLE), participaron 71 pacientes	105 pacientes
Vía administr	IV (intravenosa)	IV	(SC) e (IV)
Año de realización estudio	2022	2020	2019

En el ensayo **36121669**, crenezumab no logró reducir significativamente el deterioro cognitivo en comparación con el placebo. En el estudio CREAD, la diferencia en el cambio promedio de la puntuación en la escala CDR-SB entre crenezumab y placebo fue de -0.17 (IC del 95%, -0.86 a 0.53; P = .63), lo que indica una falta de efecto clínico. No se observaron cambios significativos en los biomarcadores de Alzheimer relacionados, como los niveles de amiloide y tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en la PET de amiloide.

Crenezumab fue bien tolerado, con una baja incidencia de efectos adversos graves. La aparición de edemas relacionados con el amiloide (ARIA-E) fue rara y leve, y la incidencia de microhemorragias fue similar entre el grupo de crenezumab y el de placebo.

Por tanto, aunque crenezumab mostró un perfil de seguridad adecuado, no logró reducir el declive clínico ni afectar los biomarcadores relevantes en pacientes con Alzheimer temprano, sugiriendo que no es efectivo para modificar la progresión de la enfermedad en esta población.³⁰

En el estudio **32568196**, crenezumab fue generalmente bien tolerado hasta dosis de 120 mg/kg cada cuatro semanas. La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados, y no se observaron casos de edema relacionado con amiloide (ARIA-E). Sin embargo, ocurrieron algunas microhemorragias (ARIA-H) en un pequeño porcentaje de participantes, sin síntomas significativos. En cuanto a la farmacocinética, las concentraciones en sangre de crenezumab aumentaron de manera proporcional a la dosis y se mantuvieron estables a lo largo del tratamiento, sugiriendo una buena absorción y estabilidad.

Aunque no se observaron cambios clínicos significativos debido al tamaño reducido del estudio, los niveles de beta-amiloide en plasma aumentaron, lo que indica un compromiso con el objetivo del fármaco de reducir las placas amiloides.³¹

En el estudio **31168802**, crenezumab redujo significativamente los niveles de oligómeros de beta-amiloide en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En el grupo subcutáneo (SC), los niveles disminuyeron en un promedio del 48%, mientras que en el grupo intravenoso (IV) se redujeron en un 43%. En comparación, el grupo placebo no mostró una reducción significativa, con un cambio del -13%. Los niveles de monómeros de beta-amiloide (A β 42) en LCR aumentaron en un 8% en ambos grupos de crenezumab, mientras que disminuyeron en un 9% en el grupo placebo. Este aumento sugiere que el tratamiento podría estar

afectando el equilibrio entre las formas de beta-amiloide. El fármaco fue bien tolerado, sin efectos secundarios graves ni casos significativos de edemas relacionados con el amiloide (ARIA-E), lo que refuerza su perfil de seguridad en el tratamiento del Alzheimer.³²

Eficacia y seguridad de crenezumab

Crenezumab no ha demostrado en los estudios de fase III (CREAD y CREAD2) beneficios significativos en la ralentización del deterioro cognitivo ni en la prevención de síntomas en personas predispuestas genéticamente al Alzheimer de inicio temprano. Sin embargo, en términos de seguridad, crenezumab fue bien tolerado, con una baja incidencia de efectos adversos graves y sin nuevos problemas en los estudios de extensión abierta. Por lo tanto, aunque crenezumab tiene un impacto biológico positivo, su beneficio clínico en la progresión de la enfermedad de Alzheimer no ha sido claramente demostrado en los estudios actuales, sugiriendo la necesidad de más investigación.

El crenezumab no ha sido aprobado para su comercialización en ninguna región. Los estudios no han demostrado una eficacia significativa en la ralentización del deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer, lo que ha llevado a la suspensión de su desarrollo clínico. Por lo tanto, crenezumab no está disponible en el mercado.

LECANEMAB

Lecanemab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que está diseñado para dirigirse y unirse específicamente a los protofibrilos de beta-amiloide ($A\beta$) solubles y agregados. Estos protofibrilos son formas intermedias de $A\beta$ que se consideran tóxicas y juegan un papel clave en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (EA). Al unirse a estos protofibrilos, lecanemab facilita su eliminación del cerebro, lo que se espera reduzca la formación de placas de $A\beta$ y ralentice la progresión de la EA.

ensayo clínico	33865446 NCT01767311 (33)	36544184 NCT01767311 (34)	38730496 NCT03887455 (35)	37040116 (36)	36482412 NCT01767311 <u>1</u> (37)
duración tto	18 meses	18 meses de tratamiento, seguido de período de seguimiento entre 9 y 59 meses	18 meses	18 meses	18 meses
dosis	2.5 mg/kg quincenal 5 mg/kg mensual 5 mg/kg quincenal 10 mg/kg mensual 10 mg/kg quincenal	2.5 mg/kg quincenal 5 mg/kg mensual 5 mg/kg quincenal 10 mg/kg mensual 10 mg/kg quincenal	10 mg/kg cada dos semanas	2.5 mg/kg quincenal 5 mg/kg mensual 5 mg/kg quincenal 10 mg/kg mensual 10 mg/kg quincenal	2.5 mg/kg quincenal 5 mg/kg mensual 5 mg/kg quincenal 10 mg/kg mensual 10 mg/kg quincenal
fase	fase 2b	2	3	2b	2b
N pacientes	854 pacientes, 609 recibieron lecanemab y 245 placebo	856 sujetos. 609 recibieron lecanemab y 247 placebo	1,795 pacientes en la fase principal , 898 recibieron lecanemab y 897 placebo. Hubo una fase de extensión abierta (OLE), con 1,612 pacientes	854 pacientes. 238 recibieron placebo y 587 lecanemab	854 pacientes. 609 recibieron lecanemab y 245 placebo

vía admin	IV	IV	IV	IV	IV
Año de realización del estudio	2021	2022	2024	2023	2022

En el estudio **NCT01767311**, el tratamiento con lecanemab (dosis de 10 mg/kg cada dos semanas) mostró una reducción en la acumulación de amiloide en el cerebro y una ralentización en el deterioro cognitivo en comparación con el placebo. Se observó una diferencia del 27% y 30% en la puntuación de la escala ADCOMS (Puntaje Compuesto de la Enfermedad de Alzheimer, donde combina varios aspectos de diferentes escalas clínicas, para proporcionar una evaluación más sensible de cambios en la función cognitiva), 56% en ADAS-Cog14, y 33% en CDR-SB (mide el deterioro cognitivo) a favor de lecanemab en varios análisis. El tratamiento redujo significativamente la carga de amiloide cerebral y mostró efectos positivos en biomarcadores de líquido cefalorraquídeo relacionados con Alzheimer. El fármaco fue bien tolerado, aunque el 9.9% de los pacientes en el grupo de dosis alta experimentaron edemas (ARIA-E) leves y transitorios.³³

En el estudio **36544184**, lecanemab logró reducir significativamente las placas de amiloide en el cerebro y desacelerar el avance del deterioro clínico en comparación con el grupo placebo después de 18 meses, con mejoras en escalas como CDR-SB y ADCOMS. Se observaron cambios positivos en los biomarcadores de la enfermedad, como un aumento en la relación A β 42/40 y una reducción en los niveles de p-tau181 en plasma, sugiriendo un impacto directo en la patología del Alzheimer. En general, fue bien tolerado; algunos participantes presentaron efectos secundarios leves, principalmente edemas leves (ARIA-E) en el cerebro.³⁴

En el estudio **38730496**, lecanemab mostró en la escala CDR-SB una diferencia de progresión de -0.45 puntos en comparación con el placebo, indicando una

desaceleración significativa del deterioro clínico. En la ADCOMS logró una mejora en la ralentización del avance de la enfermedad. En la escala ADAS-Cog14, se observó una mejora en la función cognitiva con una diferencia de -1.4 puntos respecto al placebo. Por otra parte, se observó una disminución significativa en la acumulación de amiloide cerebral y mejoras en los biomarcadores relacionados, como las proporciones A β 42/40 y los niveles de p-tau181 en sangre. En general, lecanemab fue bien tolerado, con efectos secundarios como reacciones a la infusión y algunos casos de anomalías en imágenes relacionadas con amiloide (ARIA-E y ARIA-H), que afectaron más a los portadores de ApoE ϵ 4 y, en su mayoría, fueron leves y temporales.³⁵

En el estudio **37040116**, a los 12 meses, la dosis efectiva (ED90) de 10 mg/kg quincenal mostró una reducción en el puntaje ADCOMS de -0.037 en comparación con el placebo; y a los 18 meses, la misma dosis produjo una reducción en el puntaje ADCOMS de -0.047 en comparación con el placebo. La probabilidad posterior de superioridad al placebo fue del 97.7%. Por otra parte, se observó un aumento en la relación A β 42/40 y una disminución en los niveles de p-tau181 en plasma, indicando un efecto positivo sobre los biomarcadores relacionados con el Alzheimer. La incidencia de anomalías relacionadas con el amiloide (ARIA-E) fue del 9.9% en la dosis de 10 mg/kg quincenal. Las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en el 24.5% de los casos, y los dolores de cabeza fueron del 10.3%. La incidencia de muertes fue del 1.0%, con un 0.5% debido a hemorragias intracerebrales en el grupo de lecanemab.³⁶

En el estudio [NCT01767311](#), lecanemab, administrado en una dosis de 10 mg/kg cada dos semanas, logró ralentizar el deterioro cognitivo en comparación con el placebo. Después de 18 meses de tratamiento, los resultados mostraron una mejora del 29.7% en la puntuación de la escala compuesta de Alzheimer (ADCOMS). Además, en la escala de CDR-SB, los pacientes tratados experimentaron una desaceleración del 26.5% en el deterioro, mientras que en

la escala ADAS-Cog14, se observó una reducción del 47.2% en el ritmo de deterioro en comparación con el grupo placebo.

Al aplicar distintos modelos de análisis (como el modelo de regresión mixta y el modelo de progresión de la enfermedad), los beneficios de lecanemab sobre el placebo se mantuvieron estables en todas las medidas de eficacia evaluadas. Esta consistencia fortalece la conclusión de que lecanemab influye en el deterioro cognitivo, independientemente de la metodología estadística empleada. Lecanemab fue bien tolerado en general. Entre los efectos adversos más comunes se observaron algunos casos de edemas relacionados con el amiloide (ARIA-E), que suelen ser una respuesta a la eliminación de placas de amiloide en el cerebro. Estos efectos fueron leves y con una incidencia baja.³⁷

Eficacia y seguridad de lecanemab.

Lecanemab ha demostrado eficacia en Alzheimer temprano al ralentizar el deterioro cognitivo, con mejoras de entre un 26% y 47% en escalas como ADCOMS, CDR-SB y ADAS-Cog14, en comparación con el placebo. También mostró una reducción significativa de la carga de amiloide en el cerebro y mejoras en biomarcadores como la proporción A β 42/40 y p-tau181 en plasma, lo que respalda su impacto en la patología de Alzheimer.

En términos de seguridad, lecanemab fue generalmente bien tolerado. Los efectos adversos incluyen reacciones leves a la infusión y algunos casos de edemas (ARIA-E) y microhemorragias (ARIA-H), con mayor incidencia en portadores de ApoE ϵ 4. Aunque estos efectos fueron manejables, sugieren la necesidad de un monitoreo cuidadoso en ciertos pacientes.

Lecanemab, bajo el nombre comercial Leqembi, está aprobado en Estados Unidos (FDA desde 2023), Japón y varios otros países. En Europa, su comercialización fue rechazada en 2024 por la EMA debido a preocupaciones sobre efectos secundarios.

La siguiente tabla presenta un resumen de los resultados principales obtenidos de los ensayos revisados en este estudio:

Fármaco	Mecanismo acción	Resultados principales	Punto de comercialización	R Adversas más importantes
donanemab	Se une a placas de beta-amiloide en el cerebro, marcándolas para que el sistema inmune las elimine, y así ralentizar el avance del Alzheimer	<ul style="list-style-type: none"> - Reduce eficazmente las placas de amiloide y enlentece la progresión de Alzheimer - Redujo niveles de biomarcadores plasmáticos, como tau fosforilado y proteína ácida fibrilar glial 	En julio de 2024, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó su uso	Anomalías ARIA, específicamente ARIA-E (edema) y ARIA-H (hemorragia) generalmente leves o moderadas, requieren monitoreo cuidadoso debido a los riesgos.
gantenerumab	Marcar placas de beta-amiloide para que el sistema inmunológico las reconozca y las elimine, con el objetivo de reducir la acumulación de amiloide	<ul style="list-style-type: none"> -Administración subcutánea fue bien tolerada -redujo biomarcadores clave de disfunción sináptica e inflamación, como neurogranina y GFAP 	No ha recibido aprobación para su comercialización en ninguna región	-Eventos de ARIA (edema y hemorragia) fueron manejables con monitoreo y ajustes de dosis
aducanumab	Se une a las agregaciones de beta-amiloide (incluyendo las formas solubles y las	-Reduce significativamente los niveles de amiloide cerebral en función de la dosis y el	Está aprobado y disponible comercialmente en Estados Unidos, mientras que en	Reacción adversa más común fue ARIA-E (edema), la cual fue mayormente

	fibrilares), marcándolas para que el sistema inmunológico las detecte y elimine.	tiempo de exposición	Europa, incluyendo España, no está autorizado para su comercialización	leve y manejable con ajustes de dosis
crenezumab	Neutralizar y eliminar estas formas de beta-amiloide sin activar intensamente el sistema inmunológico, lo que ayuda a reducir la inflamación cerebral	- Redujo oligómeros de amiloide beta en el líquido cefalorraquídeo - En estudios fase 3, no se observó eficacia en reducir el deterioro clínico ni en modificar biomarcadores clave, lo que llevó a la suspensión de estos ensayos	No ha sido aprobado para su comercialización en ninguna región	Eventos adversos leves y sin casos de edema relacionado con imágenes (ARIA-E)
lecanemab	Marcar protofibrilos para facilitar su eliminación por el sistema inmunológico	- Reduce niveles de amiloide cerebral y enlentecer el deterioro cognitivo, especialmente en portadores del alelo APOE ε4	Está disponible comercialmente en Estados Unidos, Japón y otros países, mientras que en Europa, incluida España, aún no ha recibido aprobación para su comercialización.	Anomalías relacionadas con imágenes de amiloide (ARIA), principalmente edema y hemorragia, con mayor frecuencia en portadores del alelo APOE ε4. Se manejaron con ajustes de dosis y monitoreo

6. DISCUSIÓN

La revisión de los ensayos clínicos de los anticuerpos monoclonales destaca su potencial como tratamientos modificadores en la enfermedad de Alzheimer (EA), particularmente en etapas tempranas. La capacidad de estos fármacos para reducir placas de beta-amiloide en el cerebro y, en algunos casos, ralentizar el deterioro cognitivo, marca un avance significativo en el abordaje de esta enfermedad neurodegenerativa.

Anticuerpos como donanemab, aducanumab y lecanemab han demostrado efectividad en estos aspectos, con impactos adicionales en biomarcadores clave de la enfermedad, como la reducción de proteínas tau y la mejora en niveles de A β 42/40. Sin embargo, crenezumab no logró demostrar un efecto clínico significativo en el deterioro cognitivo ni en biomarcadores de progresión, lo que llevó a la suspensión de su desarrollo clínico. Los tratamientos han sido bien tolerados, con efectos adversos manejables, como ARIA, que incluye edemas y microhemorragias, las cuales requieren monitoreo cuidadoso, especialmente en pacientes con predisposición genética como los portadores del alelo APOE ϵ 4.

Las limitaciones actuales en el abordaje farmacológico con anticuerpos monoclonales incluyen los efectos secundarios (como la aparición de ARIA, como edemas y microhemorragias cerebrales, las cuales son una preocupación significativa), el coste y accesibilidad, ya que limita su disponibilidad en sistemas de salud pública y plantea desafíos en términos de equidad en el acceso para los pacientes, y la selección de pacientes, pues la eficacia de estos fármacos parece ser mayor en individuos con niveles más bajos de tau y en etapas tempranas de la enfermedad, lo que restringe su uso a una población específica de pacientes.

En cuanto a las futuras direcciones en el tratamiento de la EA, se están investigando diversas estrategias prometedoras. Entre ellas destacan las terapias dirigidas a la proteína tau, la modulación de la neuroinflamación y

terapias combinadas que aborden de manera integral múltiples aspectos de la patología, como la acumulación de amiloide, tau y la inflamación. Estas estrategias tienen el potencial de ofrecer beneficios más amplios y efectivos. Asimismo, la implementación de una medicina personalizada, basada en la identificación de biomarcadores que permitan predecir la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad, facilitará el desarrollo de terapias adaptadas a las características individuales de cada paciente. Por otro lado, evaluar la eficacia de estos fármacos en fases más graves, así como su combinación con otras terapias, será crucial para ampliar su utilidad clínica. Además, explorar vías de administración más tolerables, como la subcutánea, y realizar ajustes de dosis basados en perfiles genéticos y clínicos podría mejorar la experiencia del paciente y minimizar los eventos adversos.

7. CONCLUSIONES

La introducción de anticuerpos monoclonales ha supuesto un avance significativo en el tratamiento de la EA, estableciendo un punto de referencia en las terapias dirigidas a modificar el curso de la enfermedad. Estos tratamientos han demostrado su capacidad para reducir las placas de beta-amiloide en el cerebro, enlentecer el deterioro cognitivo y mejorar biomarcadores relacionados con la progresión de la enfermedad, particularmente en etapas iniciales. No obstante, su eficacia en fases avanzadas de la enfermedad sigue siendo limitada, ya que en estas etapas predomina la acumulación de proteína tau, la neuroinflamación y el daño neuronal irreversible. Además, los eventos adversos junto con su elevado coste, representan retos importantes tanto para su aplicación clínica como para su accesibilidad.

El análisis de los resultados resalta la necesidad de continuar investigando para superar estas limitaciones. En este sentido, la integración de terapias combinadas que aborden simultáneamente la acumulación de tau, la neuroinflamación y otros procesos patológicos asociados a la EA podría mejorar significativamente la eficacia de las terapias actuales. Asimismo, la

personalización de los tratamientos basada en biomarcadores específicos ofrece una oportunidad para optimizar los resultados clínicos. Es esencial expandir la investigación a poblaciones más amplias y explorar la eficacia de estos fármacos en fases avanzadas de la enfermedad, así como en combinaciones con otras estrategias terapéuticas. Esto no solo permitirá ampliar el rango de pacientes beneficiados, sino también generar un impacto más significativo en la calidad de vida de quienes padecen Alzheimer y sus cuidadores.

Aunque los anticuerpos monoclonales no representan una cura definitiva, sí constituyen una herramienta terapéutica prometedora y un paso importante hacia la modificación de la enfermedad. Con el tiempo, la combinación de avances científicos y estrategias innovadoras de tratamiento puede consolidar su papel como una estrategia en el manejo del Alzheimer, abriendo el camino hacia intervenciones más efectivas y sostenibles.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Sánchez D, Bravo N, Miranda J, Olazarán J. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Medicine*. 2015;11(72):4316-4322
- 2 Equipo Mayo Clinic. Las 5 etapas del Alzheimer: evolución y síntomas desde la fase preclínica hasta la demencia severa. Infobae. 2 de agosto de 2024. Disponible en: <https://www.infobae.com/salud/2024/08/02/las-5-etapas-del-alzheimer-evolucion-y-sintomas-desde-la-fase-preclinica-hasta-la-demencia-severa/>
- 3 Mayo Clinic Staff. Estadios del Alzheimer: cómo avanza la enfermedad. Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers-stages/art-20048448>
- 4 Alzheimer's Association. Etapas del Alzheimer. Alzheimer's Association. Disponible en: <https://www.alz.org/alzheimer-demencia/etapas>
- 5 Sociedad Española de Neurología. 21 de septiembre: Día Mundial de la Enfermedad de Alzheimer. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2021. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link347.pdf>
- 6 Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*. 2017;32(8):523-532. doi:10.1016/j.nrl.2016.02.016
- 7 Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Personas con Alzheimer y otras Demencias (CEAFA). Censo de las personas con Alzheimer y otras demencias en España: fundamentación, metodología, datos disponibles, herramientas, aprendizajes y propuestas. Pamplona: CEAFA; 2020. Disponible en: <https://www.ceafa.es/files/2020/12/censo-alz.pdf>
- 8 Alzheimer's Disease International. Informe Mundial sobre el Alzheimer 2023: Reduciendo el riesgo de demencia: nunca es demasiado temprano, nunca es demasiado tarde. Londres: Alzheimer's Disease International; 2023. Disponible en: https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2023_Spanish.pdf
- 9 Organización Mundial de la Salud. Demencia. Notas descriptivas. 15 de marzo de 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

- 10 National Institute on Aging. ¿Qué causa la enfermedad de Alzheimer? [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/enfermedad-alzheimer/causa-enfermedad-alzheimer>
- 11 Mayo Clinic Staff. Enfermedad de Alzheimer: síntomas y causas. Mayo Clinic. 2023. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/alzheimers-disease/symptoms-causes/syc-20350447>
- 12 Fundación Pasqual Maragall. Alzheimer: síntomas cognitivos y conductuales. Blog Fundación Pasqual Maragall. 20 de junio de 2023. Disponible en: <https://blog.fpmaragall.org/sintomas-cognitivos-y-conductuales-del-alzheimer>
- 13 Alzheimer's Association. Etapas del Alzheimer. Alzheimer's Association. Disponible en: <https://www.alz.org/alzheimer-demencia/etapas>.
- 14 Kumar K, Kumar A, Keegan RM, Deshmukh R. Recent advances in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;98:297–307. doi:10.1016/j.biopha.2017.12.053
- 15 Vargas CR, Colomé LC, Smith MM. Cambios neuroquímicos en la enfermedad de Alzheimer: el papel de la acetilcolina y el glutamato. *Rev Neuropsiquiatr*. 2003;66(2):45-52. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S0001-60022003000200005&script=sci_arttext
- 16 Roche Pacientes. Tratamientos para el Alzheimer. Roche Pacientes. Disponible en: <https://rochepacientes.es/alzheimer/tratamiento.html>
- 17 Tuneu Valls L, Rojas Cano M, Sardans Marquillas M, Paredes Pérez E, Gaona Franco A. Guía de seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con Alzheimer. Barcelona: Correo Farmacéutico; 2005. Disponible en: https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/33067/GuiaSFT_Alzheimer.pdf
- 18 National Institute on Aging. ¿Cómo se trata la enfermedad de Alzheimer? [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/cuidado-medico-enfermedad-alzheimer/como-se-trata-enfermedad-alzheimer>
- 19 Runwal P. ¿Por qué el nuevo fármaco contra el Alzheimer suscita tanto optimismo (y cautela)? *National Geographic España*. 12 de enero de 2023. Disponible en: <https://www.nationalgeographic.es/ciencia/2023/01/por-que-el-nuevo-farmaco-contra-el-alzheimer-suscita-tanto-optimismo-y-cautela>
- 20 Shcherbinin S, Evans CD, Lu M, Andersen SW, Pontecorvo MJ, Willis BA, et al. Association of Amyloid Reduction After Donanemab Treatment With Tau Pathology and Clinical Outcomes: The TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2022;79(10):1015-1024. doi:10.1001/jamaneurol.2022.2793
- 21 Pontecorvo MJ, Lu M, Burnham SC, Schade AE, Dage JL, Shcherbinin S, et al. Association of Donanemab Treatment With Exploratory Plasma Biomarkers in Early Symptomatic Alzheimer Disease: A Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2022;79(12):1250-1259. doi:10.1001/jamaneurol.2022.3392
- 22 Wagemann O, Liu H, Wang G, Shi X, Bittner T, Scelsi MA, et al. Downstream Biomarker Effects of Gantenerumab or Solanezumab in Dominantly Inherited Alzheimer Disease: The DIAN-TU-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2024;81(6):582-593. doi:10.1001/jamaneurol.2024.0991.
- 23 Portron A, Jordan P, Draper K, Muenzer C, Dickerson D, van Iersel T, et al. A Phase I Study to Assess the Effect of Speed of Injection on Pain, Tolerability, and Pharmacokinetics After High-volume Subcutaneous Administration of Gantenerumab in Healthy Volunteers. *Clin Ther*. 2020;42(1):108-120.e1. doi:10.1016/j.clinthera.2019.11.015
- 24 Neve A, Das B, Wojtowicz J, Huang Z, Bullain S, Watkin M, et al. Long-Term Safety of Gantenerumab in Participants with Alzheimer's Disease: A Phase III, Double-Blind, and Open-Label Extension Study (Marguerite RoAD). *J Alzheimers Dis*. 2024;101(1):353-367. doi:10.3233/JAD-240221

- 25 Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2022;79(1):13-21. doi:10.1001/jamaneurol.2021.4161
- 26 Muralidharan KK, Tong X, Kowalski KG, Rajagovindan R, Lin L, Budd Haeberlein S, et al. Population pharmacokinetics and standard uptake value ratio of aducanumab, an amyloid plaque-removing agent, in patients with Alzheimer's disease. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2022;11(1):7-19. doi:10.1002/psp4.12728.
- 27 Chen T, O'Gorman J, Castrillo-Viguera C, Rajagovindan R, Curiale GG, Tian Y, et al. Results from the long-term extension of PRIME: A randomized Phase 1b trial of aducanumab. *Alzheimers Dement.* 2024;20(5):3406-3415. doi:10.1002/alz.13755.
- 28 Chiao P, Bedell BJ, Avants B, Zijdenbos AP, Grand'Maison M, O'Neill P, et al. Impact of Reference and Target Region Selection on Amyloid PET SUV Ratios in the Phase 1b PRIME Study of Aducanumab. *J Nucl Med.* 2019;60(1):100-106. doi:10.2967/jnumed.118.209130
- 29 Toda Y, Iwatsubo T, Nakamura Y, Matsuda N, Miyata M, Jin M, et al. Japanese Subgroup Analyses from EMERGE and ENGAGE, Phase 3 Clinical Trials of Aducanumab in Patients with Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2024;11(5):1260-1269. doi:10.14283/jpad.2024.106.
- 30 Ostrowitzki S, Bittner T, Sink KM, Mackey H, Rabe C, Honig LS, et al. Evaluating the Safety and Efficacy of Crenezumab vs Placebo in Adults With Early Alzheimer Disease: Two Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trials. *JAMA Neurol.* 2022;79(11):1113-1121. doi:10.1001/jamaneurol.2022.2909.
- 31 Guthrie H, Honig LS, Lin H, Sink KM, Blondeau K, Quartino A, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Crenezumab in Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease Treated with Escalating Doses for up to 133 Weeks. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(3):967-979. doi:10.3233/JAD-200134
- 32 Yang T, Dang Y, Ostaszewski B, Mengel D, Steffen V, Rabe C, et al. Target engagement in an Alzheimer trial: Crenezumab lowers amyloid β oligomers in cerebrospinal fluid. *Ann Neurol.* 2019;86(2):215-224. doi:10.1002/ana.25513
- 33 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 β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther.* 2021;13(1):80. doi:10.1186/s13195-021-00813-8
- 34 McDade E, Cummings JL, Dhadda S, Swanson CJ, Reyderman L, Kanekiyo M, et al. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):191. doi:10.1186/s13195-022-01124-2
- 35 Honig LS, Sabbagh MN, van Dyck CH, Sperling RA, Hersch S, Matta A, et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2024;16(1):105. doi:10.1186/s13195-024-01441-8.
- 36 Berry DA, Dhadda S, Kanekiyo M, Li D, Swanson CJ, Irizarry M, et al. Lecanemab for Patients With Early Alzheimer Disease: Bayesian Analysis of a Phase 2b Dose-Finding Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(4):e237230. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.7230.
- 37 Dhadda S, Kanekiyo M, Li D, Swanson CJ, Irizarry M, Berry S, et al. Consistency of efficacy results across various clinical measures and statistical methods in the lecanemab phase 2 trial of early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):182. doi:10.1186/s13195-022-01129-x.