

Aspetti regolatori, clinici e sorveglianza post-marketing del lecanemab per il trattamento della malattia di Alzheimer

Giuseppe Marano

Reparto di Farmacoepidemiologia e Farmacosorveglianza

XVIII Convegno
I CENTRI PER I DISTURBI COGNITIVI
E LE DEMENZE E LA GESTIONE
INTEGRATA DELLA DEMENZA

27 – 28 novembre 2025



www.iss.it/centro-nazionale-per-la-ricerca-e-la-valutazione-preclinica-e-clinica-dei-farmaci



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

Materiali e metodi

Aspetti regolatori

Confronto delle informazioni di prescrizione fornite da quattro autorità regolatorie



Aspetti clinici

Revisione sistematica della letteratura di studi peer-reviewed sulla gestione clinica e sugli eventi avversi



31/05/2025



Embase



Sorveglianza post-marketing

Analisi del database FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*)



06/01/2023 – 31/12/2024



Confronto delle informazioni relative alla prescrizione



MCI and mild dementia due to AD

- ✓ Iter di approvazione
- ✓ Anno di approvazione
- ✓ Indicazioni terapeutiche
- ✓ Selezione dei pazienti
- ✓ **Controindicazioni**
- ✓ Dosaggio e somministrazione
- ✓ **Criteri per l'interruzione della terapia**
- ✓ **Monitoraggio degli eventi ARIA ed indicazioni per l'interruzione della terapia**
- ✓ Monitoraggio Post-marketing

Informazioni relative alla prescrizione fornite dalle autorità regolatorie (I)



Prescribing information



Deliberation of results



Prescribing information



EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Prescribing information

Contraindications

- | | | | |
|---|--|--|--|
| ☐ People with serious hypersensitivity to active treatment or excipients | ☐ Presence of vasogenic cerebral edema | ☐ Serious hypersensitivity to active treatment or excipients | ☐ Hypersensitivity to the active substance or excipients |
| ☐ Consider caution in people on anticoagulant therapy due to increased risk of intracerebral haemorrhage | ☐ ≥5 cerebral MHs, superficial siderosis, or >1 cm cerebral haemorrhage | ☐ Pre-treatment MRI findings of prior intracerebral haemorrhage, > 4 MHs, superficial siderosis or vasogenic edema, which are suggestive of CAA | ☐ Bleeding disorders that are not under adequate control |
| | ☐ Antithrombotic drugs (i.e., anticoagulants) should be listed in the “precautions for co-administration” | ☐ Ongoing anticoagulant therapy | ☐ Pre-treatment MRI findings of prior intracerebral haemorrhage, > 4 MHs, superficial siderosis or vasogenic oedema, or other findings, which are suggestive of CAA |
| | | | ☐ Ongoing anticoagulant therapy |

Discontinuation

n/r

Treatment discontinuation if clinically ineffective (assessed every 6 months) or if disease progresses to a moderate/severe stage.

Progression to moderate AD

- ☐ Progression to moderate AD;
- ☐ If the clinical course suggests that lecanemab has not demonstrated effectiveness (cognitive symptoms should be assessed every 6 months)

Indications for dosing interruption after ARIA

- | | | | |
|---|----|---|---|
| ☐ MRI severity and symptoms: mild ARIA-E: may continue / ARIA-H: suspension | nr | ☐ MRI severity and symptoms: mild/moderate/severe | ☐ MRI severity and symptoms: mild/moderate/severe |
| ☐ MRI severity and symptoms: moderate/severe | | ARIA (-E and- H): suspension | ARIA (-E and- H): suspension |
| ARIA (-E and- H): suspension | | | |



Revisione della letteratura (al 31/05/2025)

10 articoli

3 studi di coorte

7 case report

Paczynski M et al 2025
Shields LBE, et al 2024
Bregman N, et al 2025

Watanabe M et al 2025
Gibson AW, et al 2024
Ji S, et al 2024
Noguchi-Shinohara M, 2024
Yamazaki A, 2024
Reish NJ, 2023
Solopova E, 2023

- 
- Reazioni correlate all'infusione nel 40% circa dei pazienti.
 - Altri eventi avversi comuni sono la cefalea, stanchezza, nausea, vertigini e febbre.
- ✓ Le Anomalie di imaging legate all'amiloide (ARIA) sono l'evento avverso segnalato con maggiore frequenza in tutte e tre le coorti con tassi di incidenza che vanno dal 18,6% al 24%.
 - ✓ I fenomeni ARIA sono generalmente asintomatici o caratterizzati da una moderata sintomatologia.
 - ✓ Avvengono (...sono diagnosticati) generalmente dopo la 3a somministrazione.
 - ✓ Rischio più elevato tra i portatori di ApoEε4.



Poche, sono le evidenze
sull'efficacia clinica nel mondo reale
del lecanemab.

Letteratura più recente

Studi osservazionali

Arai et al., 2025
Rohatgi et al., 2025
Rosenbloom et al., 2025
Kang et al., 2025
Chen et al., 2025
Li et al., 2025
Mervosh et al., 2025



Case report

Bitar I et al 2025
Navarra et al. 2025
Maruta J, et al 2024
Chen S, et al 2025
Hanyu et al., 2025
Wang et al., 2025
Alammar et al., 2025
Li et al., 2025
Schwartz et al., 2025
Zou et al., 2025

Cureus
Part of SPRINGER NATURE

Open Access Review Article

A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Anti-amyloid Monoclonal Antibodies in Alzheimer's Disease

Review began 05/13/2025
Review ended 05/30/2025
Published 06/04/2025

© Copyright 2025
Chundu et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0., which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

DOI: 10.7759/cureus.85377

Umesh C. Chundu ¹, Sree Ram Thiriveedhi ², Chetanya Bhatti ³, Jaya Sai Mupparaju ⁴, Nina Otinashvili ⁵, Elene Gelishvili ⁵

1. Neurology, Guntur Medical College, Guntur, IND 2. Community Medicine, Katuri Medical College and Hospital, Guntur, IND 3. Family Medicine, Navjeevan Hospital Hisar, New Delhi, IND 4. Internal Medicine, NRI Medical College, Vijayawada, IND 5. Medicine, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, GEO

Corresponding author: Sree Ram Thiriveedhi, sreeram.t014@gmail.com

This systematic review of anti-amyloid mAbs found that lecanemab, donanemab, and aducanumab showed significant efficacy in improving cognition and reducing amyloid plaques, particularly in early-stage AD. However, the clinical benefits were modest, and while lecanemab and donanemab demonstrated lower incidences of ARIA compared to aducanumab, safety concerns remain, especially in APOE ε4 carriers. Crenezumab, gantenerumab, and solanezumab showed minimal to no cognitive or biomarker improvements and were associated with higher incidences of ARIA and other adverse effects, limiting their therapeutic value.

Sorveglianza post-marketing



Il set di dati FAERS comprende informazioni demografiche (DEMO), dettagli sui farmaci (DRUG) ed eventi avversi (REAC). Questi set di dati possono essere collegati attraverso il “PRIMARYID”.

Sono state escluse le segnalazioni duplicate e sono state incluse nell'analisi tutte le segnalazioni con **lecanemab** indicato come “**Primary Suspect**” provenienti dagli **Stati Uniti e dal Giappone** come Paese segnalatore.

Dal set di dati pre-elaborati, identificate 1.418 segnalazioni di eventi avversi. Sono state escluse le segnalazioni contenenti informazioni incoerenti (ad esempio, eventi avversi verificatisi prima della somministrazione di lecanemab o prima dell’approvazione da parte della FDA, avvenuta il 6 gennaio 2023) o quelle provenienti dalla letteratura.

In totale sono state identificate 1.286 segnalazioni.

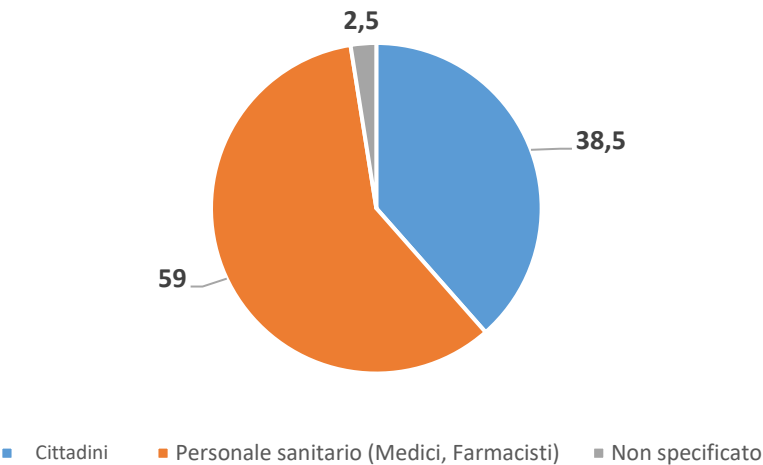
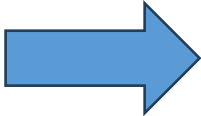
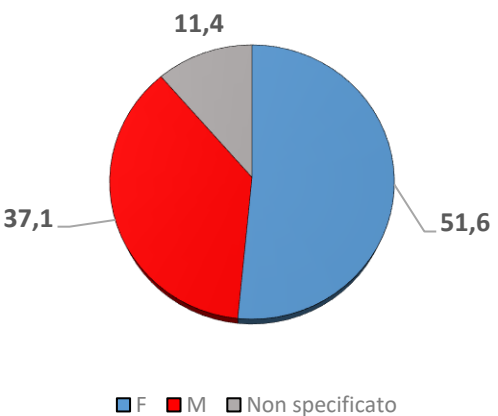
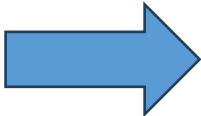
Il Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) è stato utilizzato per standardizzare la classificazione degli eventi avversi in termini preferiti (PT).



- Non è possibile determinare il nesso di causalità (dati non consentono di effettuare il *causality assessment*).
- Non è possibile determinare l’incidenza delle reazioni avverse (mancanza del numero di soggetti trattati)

Risultati (I):

Caratteristiche	N.	%
Totale	1.286	100
Genere		
F	663	51,6
M	477	37,1
Non specificato	146	11,4
Età media (DS)	73,6 (±7,4)	
18-44	1	0,1
45-64	112	8,7
65-74	347	27,0
75+	464	36,1
Non specificato	362	28,1
Anno della notifica		
2023	155	12,1
2024	1.131	87,9
Segnalatore		
Cittadini	495	38,5
Personale sanitario (Medici, Farmacisti)	759	59,0
Non specificato	32	2,5
Paese		
USA	1.175	91,4
Giappone	111	8,6



Risultati (II):

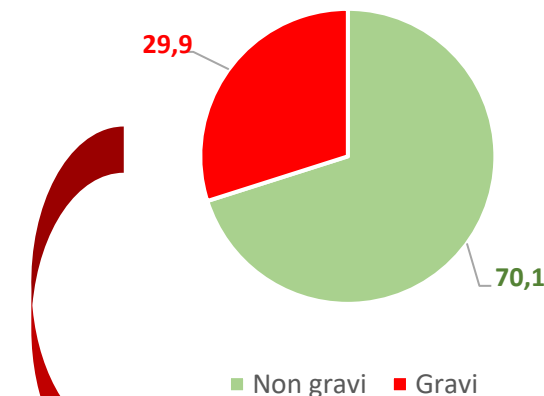


Time to onset (giorni)

Mediana (Q1, Q3) 1 (0, 47)
Min - Max 0 - 1283



Gravità



46 decessi
(per tutte le cause)



Cefalea
ARIA-E
ARIA-H
Stato confusionale
Nausea
Vertigini

<i>Time to onset, giorni</i>	N.	%
Totale	722	56,1
Missing	564	43,9
Mediana (Q1, Q3)	1 (0, 47)	
Min, Max	0, 1283	
<i>Gravità</i>		
Non gravi	901	70,1
Gravi	385	29,9
<i>Reported outcome</i>		
Ospedalizzazione	196	15,2
Altri eventi seri (Important Medical Event)	116	9,0
Decesso (per tutte le cause)	46	3,6
Disabilità	16	1,2
Pericolo di vita	7	0,5
Intervento per prevenire danni permanenti	4	0,3
<i>Eventi avversi</i>		
Cefalea	219	8,3
ARIA-E	168	6,5
ARIA-H	146	5,7
Brividi	126	4,9
Reazione correlata all'infusione	117	4,6
Stanchezza	92	3,6
Stato confusionale	76	3,0
Nausea	75	2,9
Febbre	72	2,8
Vertigini	65	2,5



CENTRO NAZIONALE
RICERCA E VALUTAZIONE PRECLINICA
E CLINICA DEI FARMACI

*Grazie
per l'attenzione!*



www.iss.it/centro-nazionale-per-la-ricerca-e-la-valutazione-preclinica-e-clinica-dei-farmaci