

Allegato “scenario dei nuovi farmaci”.

Percorso di candidabilità al trattamento con anticorpi monoclonali anti-amiloide nel continuum precoce della Malattia di Alzheimer

SCOPO DEL DOCUMENTO

L’obiettivo del presente documento, redatto dal Tavolo regionale demenze, è fornire indirizzi – basati su evidenze scientifiche e il parere di esperti – per la delineazione di un percorso omogeneo nei Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD) regionali volto alla valutazione della candidabilità dei pazienti affetti da Mild Cognitive Impairment e Demenza Lieve, ai nuovi anticorpi monoclonali anti-amiloide, al momento della loro autorizzazione a carico del SSN/SSR.

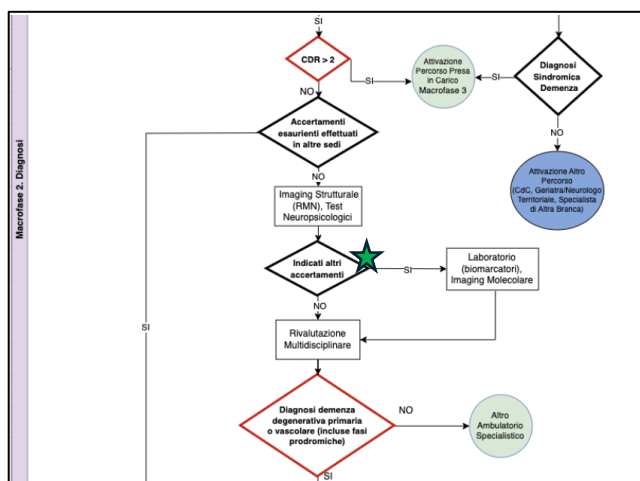
CONTESTO

Gli anticorpi monoclonali anti-amiloide (Lecanemab, Donanemab) hanno dimostrato un rallentamento clinicamente significativo del declino cognitivo e funzionale in pazienti con **MCI o demenza lieve dovuti a Malattia di Alzheimer**, con **conferma biologica della patologia amiloide** [1–4]. L’introduzione di tali terapie nella pratica clinica richiede un **percorso strutturato di selezione e monitoraggio**, coerente con:

- criteri dei **clinical trials** [1-4],
- **Appropriate Use Recommendations (AUR)** [5–8],
- **indicazioni regolatorie europee** (EMA e Commissione Europea) [17–19].

Contributi recenti sottolineano inoltre le implicazioni cliniche, organizzative e di sicurezza dell’implementazione delle terapie modificanti la malattia nella pratica clinica reale, rafforzando la necessità di PDTA dedicati e condivisi [15,16].

COLLEGAMENTO AL PDTAR DI REGIONE LOMBARDIA



Il presente documento è un aggiornamento e parte integrante del PDTAR di Regione Lombardia sui disturbi cognitivi e le demenze, approvato con DGR XII/1553 del 18/12/2023. Il percorso di candidabilità si inserisce nella Macrofase 2 “Diagnosi”, nello snodo decisionale (stella verde) “Indicati altri accertamenti?”. Se sì, è necessario integrare anche agli step riportati di seguito, da 0 a 5.

Nota bene: Il presente documento include, in via prospettica, il riferimento ai marcatori plasmatici per la diagnosi e la stratificazione dei pazienti con malattia di Alzheimer candidabili alle nuove terapie. L’utilizzo di tali marcatori è subordinato alla loro formale approvazione e validazione da parte delle competenti Autorità regolatorie, nonché all’eventuale inserimento in specifici atti di indirizzo ministeriali. Fino a tale approvazione, i marcatori plasmatici non potranno essere impiegati nell’ambito del presente percorso a fini clinico-assistenziali routinari, salvo nell’ambito di protocolli di ricerca o sperimentazioni autorizzate secondo la normativa vigente.

STEP 0: VALUTAZIONI LONGITUDINALI

Valutazione neuropsicologica

- *Prima dell'inizio del trattamento con anticorpi monoclonali anti-amiloide si consiglia di eseguire nuovamente la batteria neuropsicologica se sono stati superati 6 mesi dalla precedente;*
- *Programmare per tutti i pazienti candidati un follow-up neuropsicologico a 6 e 12 mesi al fine di monitorare il quadro cognitivo.*

Valutazione della fragilità

- *Età compresa tra 50 e 64 anni, passare direttamente allo step 1;*
- *Età ≥ 65 anni: Screening della presenza di fragilità attraverso strumenti validati, quali il Primary Care Frailty Index* (o i criteri di Fried**) finalizzati a identificare i soggetti potenzialmente meno responsivi alla terapia con anticorpi monoclonali e/o a maggior rischio di eventi avversi. Tali strumenti favoriscono il confronto multidisciplinare geriatra-neurologo;*
- *Nel caso di screening suggestivo di fragilità (Primary Care Frailty Index $\geq 0,14$ e/o Fried score ≥ 1 , valutazione multidimensionale geriatrica di secondo livello, finalizzata a confermare presenza e grado di fragilità e l'eventuale candidabilità al trattamento.*

* Primary Care Frailty Index calculator: <https://frailty-index-geriatria.netlify.app/>

** Fried's score (La presenza di ≥ 3 criteri indica fragilità; 1–2 criteri indicano pre-fragilità; 0 criteri: fit):

- *calo ponderale involontario ≥ 4.5 Kg nell'ultimo anno o $\geq 5\%$ abituale peso corporeo;*
- *forza muscolare (handgrip) > ai cut-off specifici per sesso e BMI;*
- *astenia riferita (sensazione soggettiva di affaticamento) riportata in specifici item del CES-D ("Mi sento tutto quello che faccio è uno sforzo"; "Non riesco ad andare avanti");*
- *riduzione velocità del cammino su 4.5 mt (maschio: altezza ≤ 173 cm: $\geq 7,0''$; altezza > 173 cm: $\geq 6,0''$; femmina: altezza ≤ 159 cm: $\geq 7,0''$; altezza > 159 cm: $\geq 6,0''$);*
- *ridotta attività fisica (consumo energetico settimanale al di sotto delle soglie definite con il Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire).*

STEP 1: Esclusione di controindicazioni maggiori

Escludere:

- *Terapia anticoagulante in atto o disturbi emorragici non controllati;*
- *Patologie neurologiche o sistemiche severe non stabilizzate;*
- *Storia di ictus o TIA negli ultimi 12 mesi;*
- *Storia di pregresso delirium negli ultimi 12 mesi;*
- *Storia di patologia immunologica sistemica (es. LES, AR, Crohn) ;*
- *Concomitanti trattamenti farmacologici: es. immunosoppressori sistemici, trattamento chemioterapico o radioterapia;*
- *Lesioni neoplastiche "significative" (cioè che possono condizionare nel breve e medio termine la traiettoria e prognosi clinica del paziente);*
- *Disturbi psichiatrici che interferiscono con la comprensione dei requisiti, dei benefici potenziali e degli eventuali eventi avversi delle terapie;*
- *Pazienti con controindicazioni alla esecuzione di esami RM, inclusa claustrofobia e portatore di pace-maker;*
- *Assenza di un caregiver/partner affidabile;*

- *Assenza di capacità del paziente di partecipare attivamente a decisioni e follow-up (es. gravi deficit della comprensione e produzione linguistica e incapacità di attivare processi decisionali);*
- *Assenza del consenso informato al percorso di diagnosi e cura.*

RAZIONALE

Tali criteri derivano direttamente dai protocolli dei trial e dalle AUR, con l'obiettivo di ridurre il rischio di eventi avversi gravi, in particolare ARIA ed emorragie intracraniche, e garantire l'aderenza a infusioni e monitoraggi seriati [1–3,5–8,15,16].

STEP 2: Marcatori plasmatici di patologia correlata a beta-amiloide e tau

(ATTENZIONE: leggere "Nota Bene" in pagina 1)

- *Escludere soggetti con p-tau217/Abeta42 negativo (che rientreranno nella flow chart principale del PDTAR)*
- *Selezionare i casi con esito positivo del test e i casi con risultato dubbio o intermedio (che proseguiranno l'iter di selezione attraverso gli steps 3-5)*

(preferibile l'utilizzo di un doppio cut-off per ridurre il rischio di escludere falsi negativi)

RAZIONALE

I biomarcatori plasmatici, in particolare p-tau217 e i relativi ratios con A β 42, presentano elevata accuratezza diagnostica e un'elevata concordanza con CSF e PET amiloide. Essi consentono un approccio *stepwise* razionale, riducendo procedure invasive e costose senza compromettere l'accuratezza diagnostica [9–13].

STEP 3: Analisi genotipo APOE

- *Escludere soggetti portatori di genotipo $\epsilon 4/\epsilon 4$*

(consigliabile la comunicazione del risultato del test attraverso adeguata consulenza genetica)

RAZIONALE

Il genotipo APOE $\epsilon 4$ è il principale fattore genetico associato al rischio di ARIA, con incremento dose-dipendente nei portatori omozigoti [14,15]. Le indicazioni regolatorie europee per Lecanemab e Donanemab raccomandano il test APOE pre-trattamento e limitano l'uso del farmaco a pazienti con non più di una copia dell'allele $\epsilon 4$ [16–19].

STEP 4: Risonanza Magnetica cerebrale

RM encefalo - almeno 1.5T - (entro 6 mesi) con sequenze FLAIR + GRE (+/- SWI) + DWI

- *Escludere: >4 microbleeds, siderosi corticale (anche singola) in GRE;*
- *Escludere: lesioni ischemiche o emorragiche >1 cm, >2 lacune;*
- *Escludere: CAA probabile, malformazioni vascolari, tumori significativi, malattia della sostanza bianca severa (Fazekas 3);*

(auspicabile utilizzare protocollo condiviso e referto strutturato)

RAZIONALE

La RM rappresenta un requisito essenziale per la valutazione del rischio di ARIA. I criteri di esclusione sopra riportati derivano dai trial regolativi, dalle AUR e dai documenti regolatori EMA [1–8, 16-19].

STEP 5: Biomarcatori di patologia amiloide (esame del liquor o PET con traccianti per beta-amiloide)

Nel caso di valore dubbio/intermedio o positivo del rapporto p-tau217/Abeta42 plasmatico ed in tutti i casi in cui non sono stati analizzati i biomarcatori plasmatici, conferma della patologia AD con uno dei seguenti ed escludere se:

- *profilo dei biomarcatori liquorali di neurodegenerazione non suggestivo per AD (per la valutazione del profilo liquorale ATN, consigliabile utilizzare ratios che combinano diversi biomarcatori di patologia beta-amiloide e tau: Aβ42/Aβ40 e p-tau/Aβ42);*
- *PET amiloide negativa con lettura visiva (con traccianti approvati: florbetapir, florbetaben, flutemetamol);*

I pazienti che si ritrovano in una delle suddette condizioni rientrano nella flow chart principale del PDTAR.

RAZIONALE

Le autorità regolatorie e le AUR richiedono la conferma della patologia amiloide mediante CSF o PET prima dell'inizio del trattamento con anticorpi monoclonali anti-amiloide [5-8,16–19].

Criteri di uscita dalla flowchart per l'immunoterapia anti-amiloide

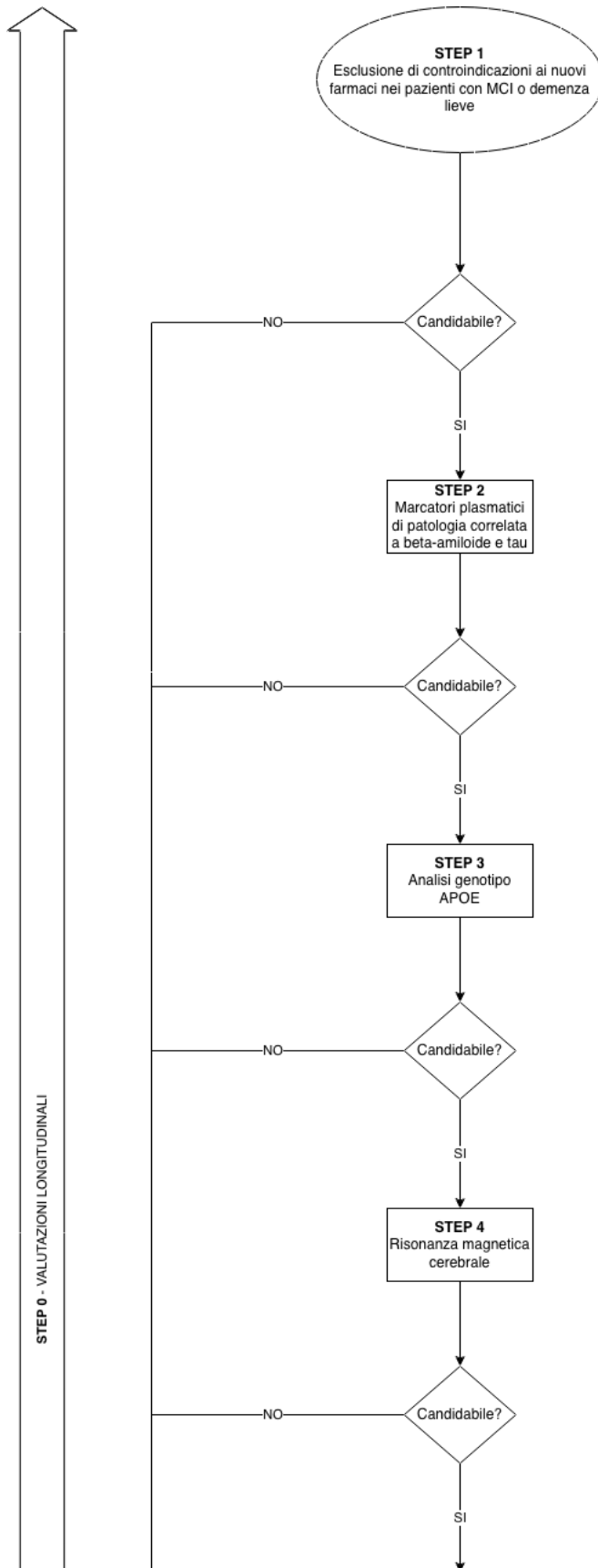
- *esclusione dal trattamento in fase di screening (steps X-5);*
- *insorgenza di effetti collaterali rilevanti del trattamento, secondo indicazioni EMA;*
- *carico di amiloide, valutato quantitativamente in centiloidi mediante PET amiloide, tornato sotto soglia dopo adeguato periodo di trattamento (per Donanemab, si vedano indicazioni EMA per numero di centiloidi);*
- *peggioramento clinico con transizione verso la fase di demenza di grado moderato.*

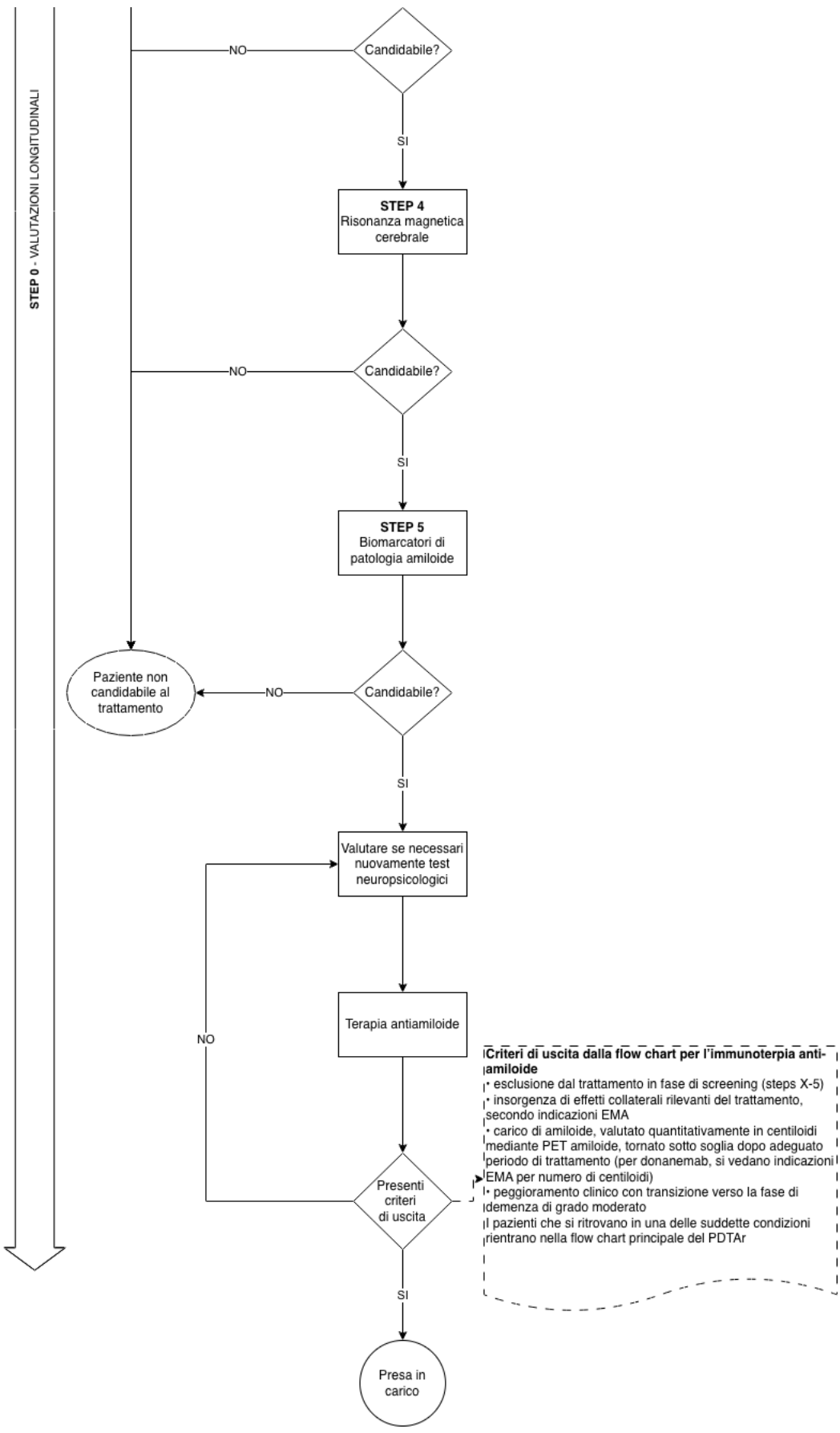
I pazienti che si ritrovano in una delle suddette condizioni rientrano nella flowchart principale del PDTAR

RAZIONALE

Le AUR raccomandano la sospensione definitiva del trattamento in caso di ARIA severa o macroemorragia o nel caso di ARIA ricorrente [5–8]. Nei trials con Donanemab è prevista l'interruzione del trattamento al raggiungimento della clearance amiloide [20]; inoltre, non vi è indicazione all'uso delle terapie anti-amiloide nelle fasi moderate-avanzate di demenza [1–6,16-19].

FLOWCHART





BIBLIOGRAFIA

Evidenze da trials

1. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2023;388:9–21.
2. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease (TRAILBLAZER-ALZ 2). *JAMA*. 2023;330:512–527.
3. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2021;384:1691–1704.
4. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Anti-amyloid monoclonal antibodies for Alzheimer disease: clinical and regulatory perspectives. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2024;11:1–15.

Appropriate Use Recommendations, ARIA e sicurezza

5. Cummings J, Salloway S, Liu E, et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2023;10:362–377.
6. Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, et al. Donanemab: Appropriate Use Recommendations. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2025.
7. Cogswell PM, Wessels F, Phelps ME, et al. Amyloid-related imaging abnormalities with anti-amyloid therapies: detection and clinical management. *AJNR American Journal of Neuroradiology*. 2022;43:770–777.
8. Schreiber CP, Schwarz CG, Jones DT, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in the era of anti-amyloid monoclonal antibodies. *Drugs & Aging*. 2025;42:1–14.

Biomarcatori plasmatici e conferma biologica di AD

9. Palmqvist S, Tideman P, Cullen N, et al. Plasma phospho-tau217 for Alzheimer's disease diagnosis in primary and secondary care. *Nature Medicine*. 2025;31:1–10.
10. Wang J, Gu L, Masters CL, et al. Diagnostic accuracy of plasma p-tau217/Aβ42 for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2025;21:1–12.
11. Hansson O. Blood biomarkers for Alzheimer's disease: opportunities and challenges. *Nature Reviews Neurology*. 2023;19:537–554.
12. Pilotto A, Quaresima V, Trasciatti C, et al. Plasma p-tau217 in Alzheimer's disease: Lumipulse and ALZpath SIMOA head-to-head comparison. *Journal / Year: in press / 2024–2025*.
13. Catania M, Battipaglia C, Perego A, et al. Exploring the ability of plasma pTau217, pTau181 and beta-amyloid in mirroring cerebrospinal fluid biomarker profile of Mild Cognitive Impairment by the fully automated Lumipulse® platform. *Journal / Year: 2024–2025*.

APOE, rischio genetico e implementazione clinica

14. Kane M, Kirmess KM, Carlson C, et al. APOE genotype and the risk of amyloid-related imaging abnormalities with lecanemab. *Neurology*. 2024;102:e1234–e1243.
15. Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, et al. Vascular neurology considerations for anti-amyloid monoclonal antibody therapies. *Stroke*. 2025;56:123–135.
16. Benussi A, Alberici A, Borroni B, et al. Clinical implementation of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease: neurological and organizational challenges. *Neurological Sciences*. 2025.

Documenti regolatori europei

17. *European Medicines Agency (EMA). Leqembi (lecanemab): European Public Assessment Report (EPAR). 2024.*
18. *European Commission. Marketing Authorisation for Leqembi (lecanemab). Official Journal of the European Union. 2025.*
19. *European Medicines Agency (EMA). Kisunla (donanemab): Assessment Report and Risk Management Plan. 2025.*

Standardizzazione PET amiloide

20. *Collij LE, Salvadó G, Shekari M, et al. Centiloid thresholds and clinical use of amyloid PET: recommendations from the AMYPAD consortium. Alzheimer's & Dementia. 2024;20:1–12.*