



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Kisunla

Parere positivo per il trattamento della malattia di Alzheimer

Autore: Silvia Pelucchi

Revisore: Lucia Gozzo

Settembre 2025

Dopo l'iniziale parere negativo del marzo 2025, il 24 luglio 2025 il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha espresso parere positivo all'immissione in commercio di Kisunla (donanemab) per il trattamento della malattia di Alzheimer (AD).

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Kisunla, prodotto da Eli Lilly, contiene come principio attivo donanemab, un anticorpo monoclonale che si lega alle placche di β -amiloide nel cervello favorendone la rimozione.

Il farmaco sarà reso disponibile in formulazione da 350 mg, destinata alla somministrazione tramite infusione endovenosa. Inoltre, Kisunla dovrà essere somministrato da personale medico esperto, con possibilità di accesso alla risonanza magnetica e specifica formazione nella gestione delle eventuali reazioni avverse.

L'avvio della terapia sarà previsto attraverso un sistema centrale di registrazione nell'ambito di un programma di accesso controllato.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La malattia di Alzheimer è una patologia neurodegenerativa caratterizzata dalla presenza di placche di β -amiloide e di grovigli neurofibrillari di proteina tau (NFTs). Un elemento centrale nella patogenesi è l'accumulo della proteina $A\beta$ che, aggregandosi, dà origine nel cervello a placche insolubili di β -amiloide. Secondo l'accreditata ipotesi della cascata amiloide, le forme oligomeriche solubili di $A\beta$ sono responsabili della neurotossicità a livello sinaptico. Alla complessità della malattia contribuiscono sia fattori genetici sia ambientali. L'apolipoproteina E (ApoE), in particolare l'allele $\epsilon 4$, rappresenta un importante fattore di rischio per la forma sporadica di Alzheimer, in quanto riduce l'eliminazione di $A\beta$.

Le terapie oggi disponibili, inibitori della colinesterasi (donepezil, rivastigmina, galantamina) e memantina (antagonista NMDA), hanno solo un effetto sintomatico, migliorando temporaneamente le funzioni cognitive senza modificare il decorso della malattia. Negli ultimi anni sono state sviluppate terapie potenzialmente modificanti la malattia, come gli anticorpi monoclonali anti- $A\beta$, che hanno mostrato la capacità di rallentare il declino cognitivo. Tuttavia, tali trattamenti possono aumentare il rischio di effetti avversi gravi, in particolare neurologici, come edemi o emorragie cerebrali, rilevabili alla risonanza magnetica (MRI) come ARIA (*Amyloid-related Imaging Abnormalities*). Nel novembre 2024, il CHMP ha espresso parere positivo per l'anticorpo monoclonale lecanemab, che si lega alle forme aggregate di $A\beta$, sia solubili che insolubili, riducendo la formazione di placche amiloidi. L'approvazione è stata concessa con specifiche restrizioni, riservando il trattamento a pazienti nelle fasi iniziali della malattia e senza fattori di rischio aggiuntivi, come la presenza dell'allele *APOE $\epsilon 4$* , associato a un maggior rischio di ARIA in maniera dose-dipendente.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

In un primo momento, il rischio di eventi avversi neurologici associati a donanemab, unito a dati di efficacia ritenuti insufficienti, aveva portato l'EMA a rifiutare l'autorizzazione all'immissione in commercio. Tale decisione rifletteva la necessità di bilanciare attentamente i potenziali benefici del farmaco rispetto ai rischi, in particolare quelli neurologici, come edema o microemorragie cerebrali, osservabili tramite risonanza magnetica come ARIA. Successivamente, su richiesta dell'azienda, il CHMP ha effettuato un riesame della decisione iniziale, valutando nuovi dati clinici e le raccomandazioni per la gestione dei rischi. Durante questa rivalutazione, è emerso che il rischio di eventi avversi neurologici risultava significativamente ridotto nei pazienti non portatori o portatori

di una copia del gene *APOE ε4* (33% versus 55,9% di pazienti con ARIA e 1,4% versus 2,8% di pazienti con eventi gravi, rispettivamente nei non portatori o portatori di 1 copia e nei portatori di 2 copie del gene). Inoltre, l'azienda ha proposto un dosaggio ridotto di donanemab, in grado di mantenere l'efficacia nel rallentare la progressione cognitiva della malattia riducendo al contempo il rischio di complicanze. Alla luce di queste evidenze, il CHMP ha quindi approvato donanemab, riservando il trattamento a pazienti con Alzheimer in fase precoce e privi di fattori di rischio genetici maggiori. L'autorizzazione si accompagna a raccomandazioni specifiche per la somministrazione e il monitoraggio, affinché il farmaco venga utilizzato in condizioni controllate e sotto la supervisione di personale esperto, con accesso a risonanza magnetica per il monitoraggio delle eventuali ARIA.

Bibliografia

1. [EMA. Kisunla.](#)
2. [EMA. Legembi.](#)
3. Zhang J, Zhang Y, Wang J, Xia Y, Zhang J, Chen L. Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Aug 23;9(1):211. doi: 10.1038/s41392-024-01911-3.