

Biologická léčba zaměřená proti beta amyloidu

Irena Rektorová

**Centrum pro abnormální pohyby a parkinsonismus,
1.Neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny,**

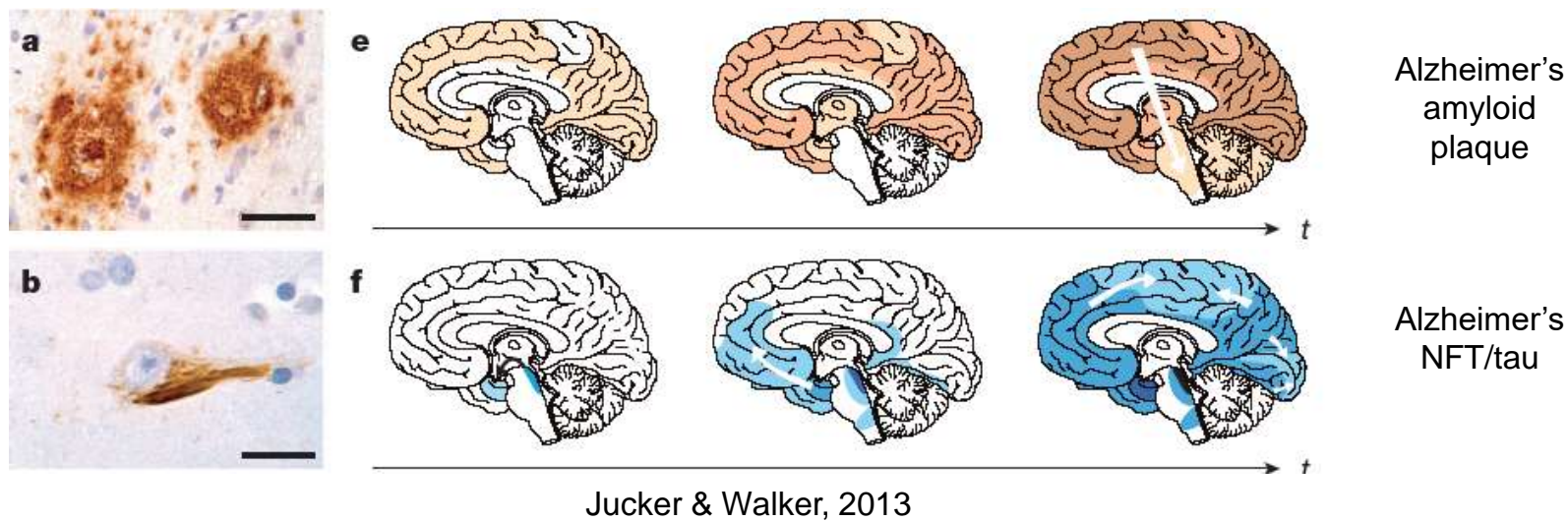
**Koordinátorka programu Výzkum mozku a mysli
CEITEC, Masarykova univerzita**

Demence

- V roce 2010: 35 milionů lidí s demencí
- V roce 2030: 65 milionů lidí s demencí
- V roce 2050: 113 milionů lidí s demencí

Brodaty et al., 2011

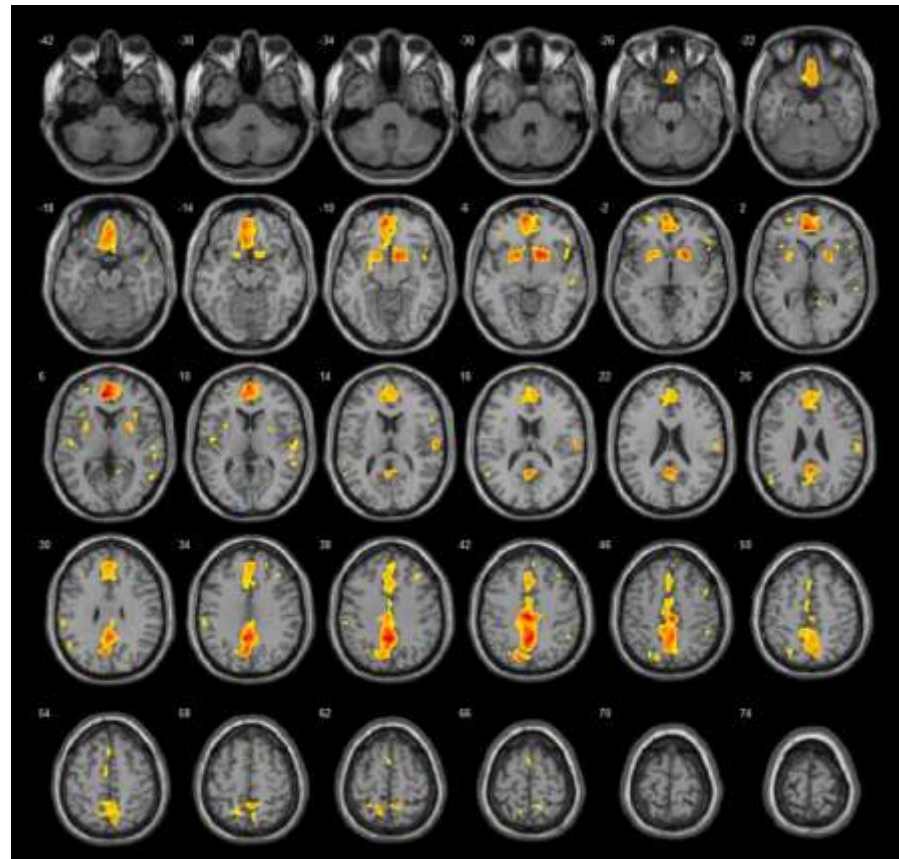
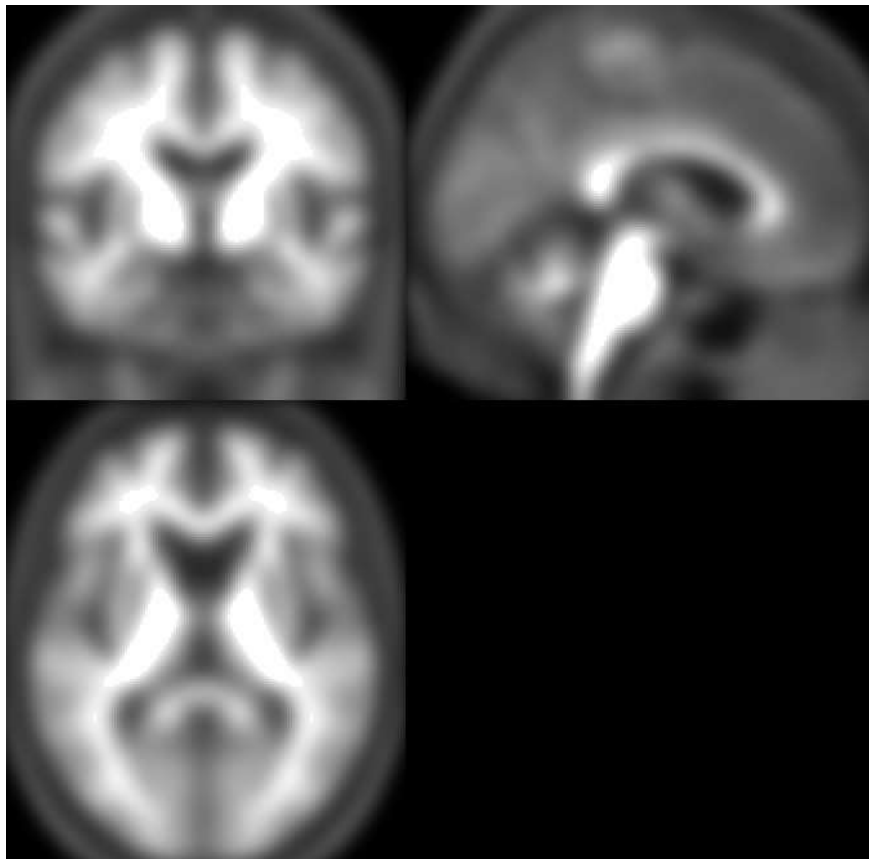
Distribuce a progrese neuropatologických změn v mozku



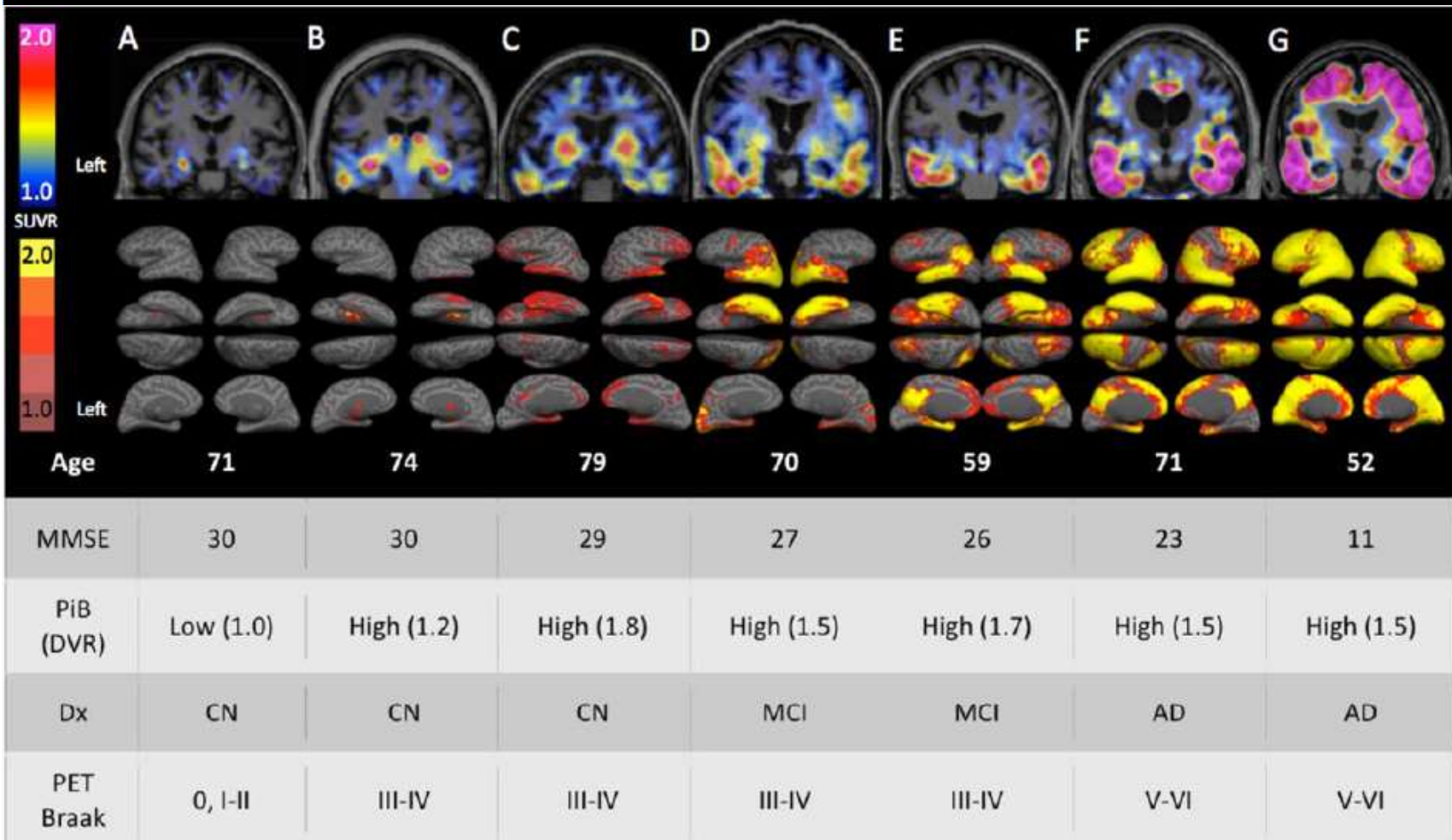
Amyloid: Neocortex → Limbic/MTL

NFT/Tau: Limbic/MTL → Neocortex

Amyloidový PET s flutemetamolem



Tau PET

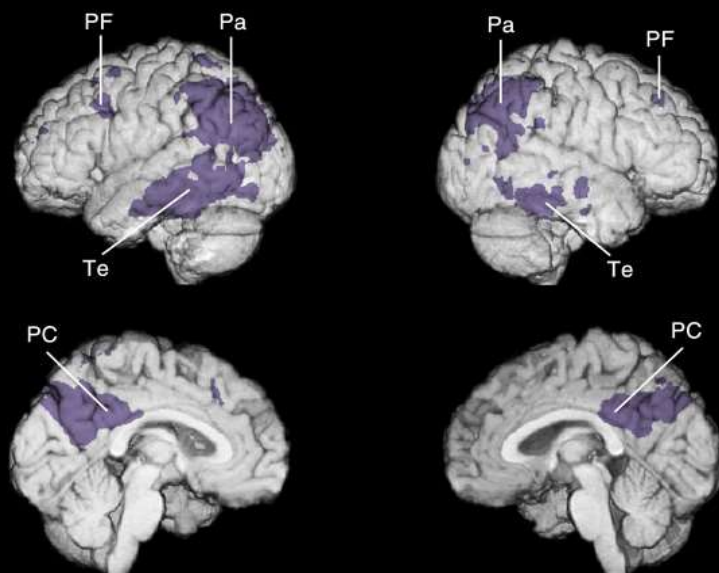


Preclinical

Clinical

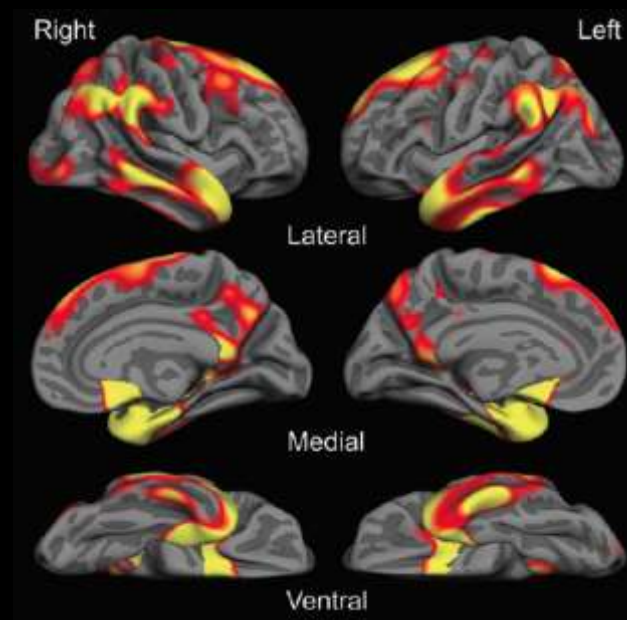
(Johnson et al., 2016)

Neurodegenerace u typické formy AD



From Reiman et al, New Engl J Med 1996

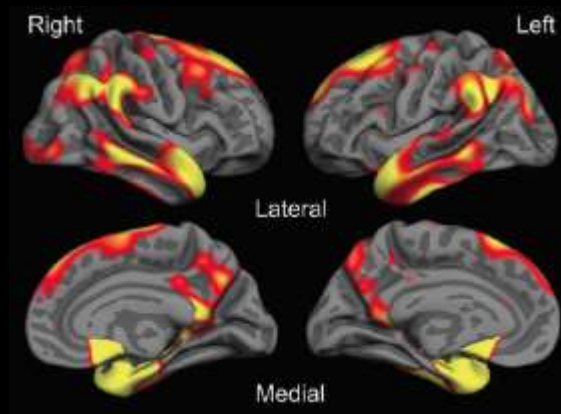
FDG PET hypometabolism



Dickerson et al., 2009

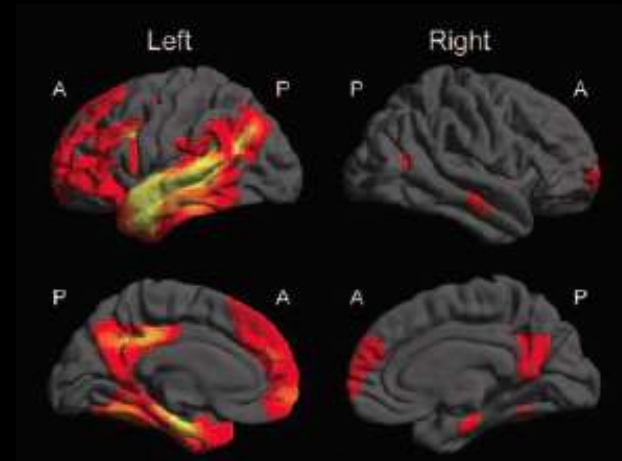
MRI atrophy

Typical amnestic variant AD



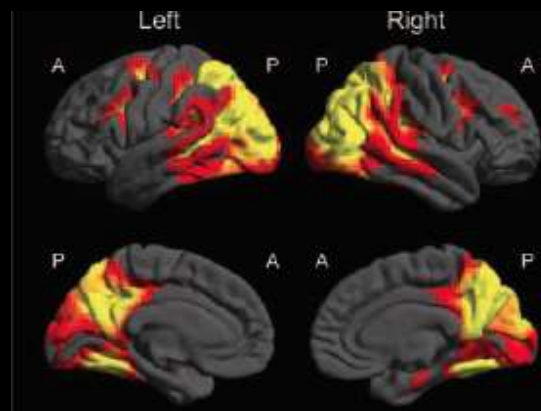
Dickerson et al., 2009

Logopenic variant (PPA)



Ridgeway et al., 2012

Posterior cortical atrophy



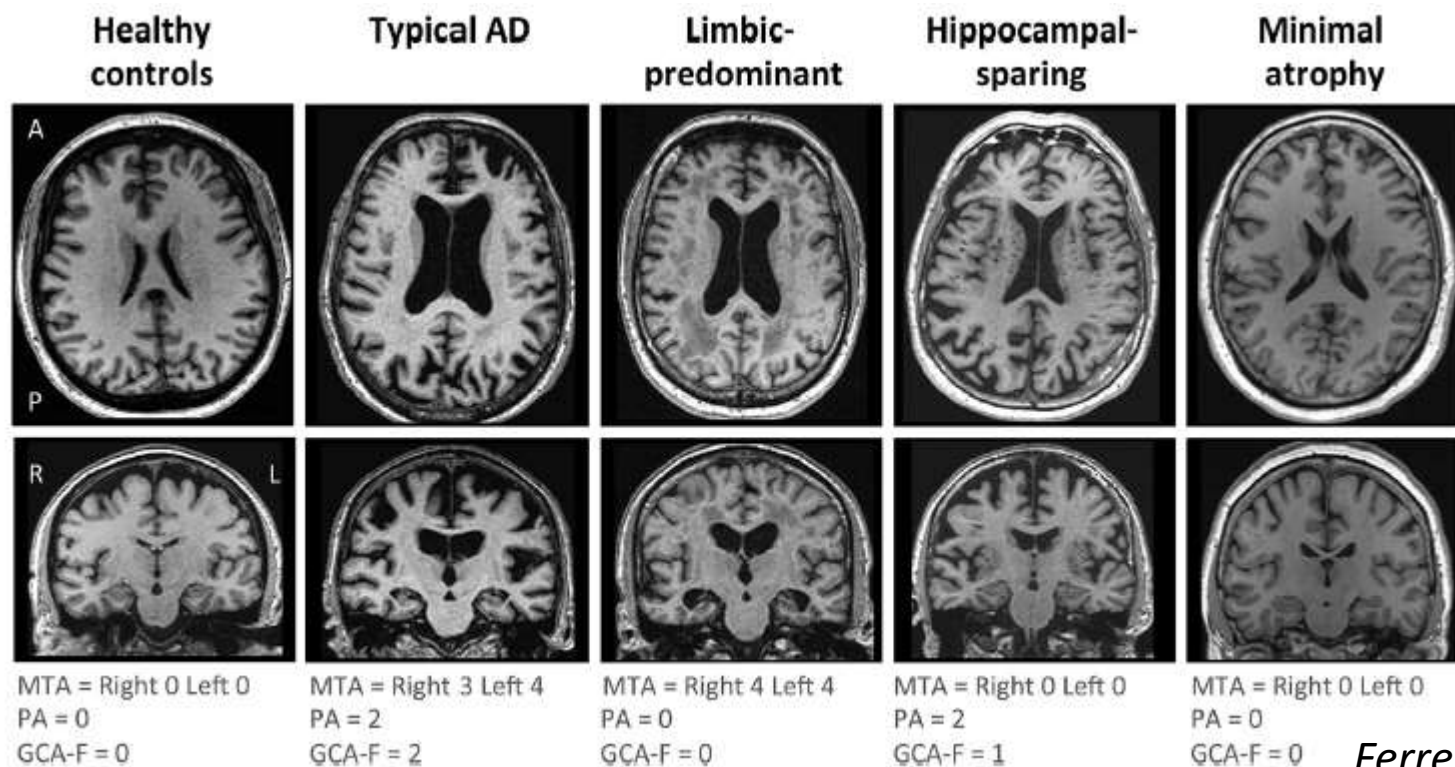
Ridgeway et al., 2012

Neuropatologicky definované AD podtypy

“převážně limbický”, “šetřící hippocampus”

“typický” (kombinace obou), minimální atrofie

(Murray et al. 2011, Whitwell et al. 2012, Risacher et al. 2017, Ossenkoppele et al. 2020)



Ferreira et al. 2019



Tau/ Abeta 42 poměr v mozkomíšním moku

- tau/Abeta42 poměr > 0.52 = odliší AD od jiných typů demence (senzitivita 91%–93%; specificita 81%–84%)
- Predikce konverze z MCI do demence

CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis

Bob Olsson, Ronald Lautner, Ulf Andreasson, Annika Öhrfelt, Erik Portelius, Maria Bjerke, Mikko Hölttä, Christoffer Rosén, Caroline Olsson, Gabrielle Strobel, Elizabeth Wu, Kelly Dakin, Max Petzold, Kaj Blennow, Henrik Zetterberg

- T-tau, P-tau, A β 42, NFL v mozkomíšním moku
- T-tau a NFL také v plasmě!

Lancet Neurol 2016



NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Clifford R. Jack Jr.^{a,*}, David A. Bennett^b, Kaj Blennow^c, Maria C. Carrillo^d, Billy Dunn^e, Samantha Budd Haeberlein^f, David M. Holtzman^g, William Jagust^h, Frank Jessenⁱ, Jason Karlawish^j, Enchi Liu^k, Jose Luis Molinuevo^l, Thomas Montine^m, Creighton Phelpsⁿ, Katherine P. Rankin^o, Christopher C. Rowe^p, Philip Scheltens^q, Eric Siemers^r, Heather M. Snyder^d, and Reisa Sperling^s

		Cognitive stage		
		Cognitively Unimpaired	Mild Cognitive Impairment	Dementia
Biomarker Profile	A ⁻ T ⁻ (N) ⁻	normal AD biomarkers. cognitively unimpaired	normal AD biomarkers with MCI	normal AD biomarkers with dementia
	A ⁺ T (N)	Preclinical Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's disease	Alzheimer's disease with MCI(Prodromal AD)	Alzheimer's disease with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁺			
	A ⁺ T (N) ⁺	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁻ T ⁺ (N) ⁻	non-Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	non-Alzheimer's pathologic change with MCI	non-Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁻ T ⁻ (N) ⁺			
	A ⁻ T ⁺ (W) ⁺			



Diagnostické markery Alzheimerovy nemoci: shrnutí

- AN můžeme stanovit ve stádiu demence, mírné kognitivní poruchy, subjektivní kognitivní stížnosti, i preklinicky
- Markery ukládání beta amyloidu (časné, nekorelují s klinickými symptomy) – amyloidový PET, ↓ Abeta42 v mozkomíšním moku
- Markery ukládání p-tau (dynamické, korelují s klinickými projevy) – ↑ fosfo tau v mozkomíšním moku (tau PET)
- Markery neurodegenerace (korelují s kognitivními symptomy a progresí demence): MRI mozku, FDG PET, ↑ T-tau v mozkomíšním moku

Aducanumab, vývoj chronologicky

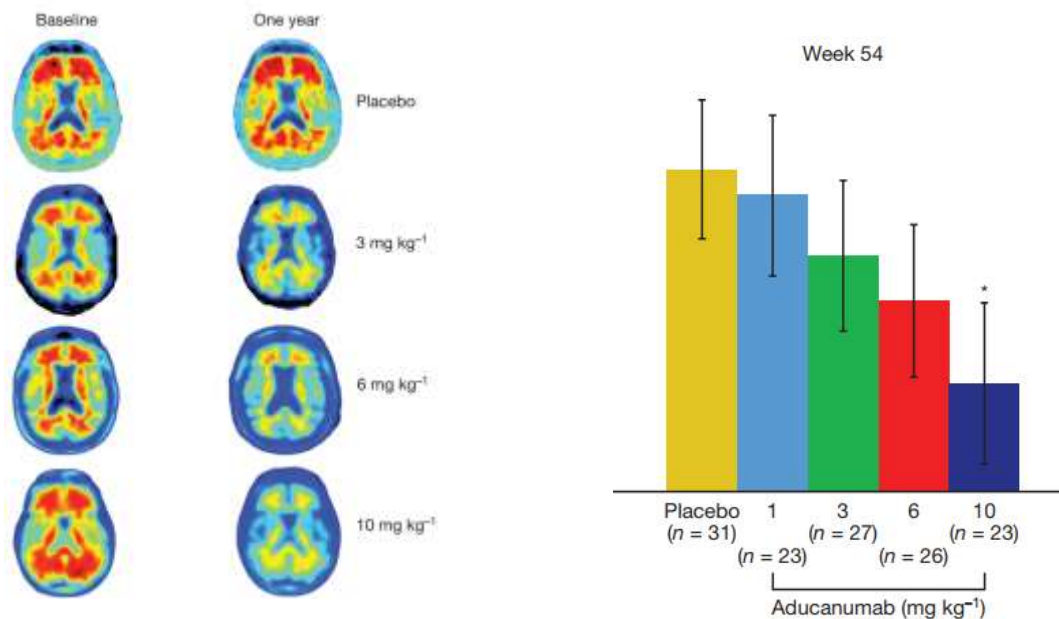
- Monoklonální protilátka proti Abeta plakám, včetně rozpustných oligomerů a nerozpustných fibril
- **2015: Studie PRIME fáze 1b (n=165, 54 týdnů)**
- 2015: EMERGE a ENGAGE – studie fáze 3:
2x 1600 lidí, paralelně, několik změn protokolu za běhu
- Březen 2019: plánovaná „futility“ analýza – zastavení studií (data do konce prosince 2018)
- Data zpracována pro další 3m (dvojitě slepých studií)
- Říjen 2019: FDA souhlasila s podáním návrhu
- Listopad 2019: FDA poradní komise
- 7. června 2021: FDA vydává zrychlené schválení
- 8. července 2021: vstupní kritéria zúžena
- Plán: 9-letá konfirmační studie fáze IV (2030)

ARTICLE

doi:10.1038/nature19323

The antibody aducanumab reduces ^{CDR-SB} A β plaques in Alzheimer's disease

Jeff Sevigny^{1*}, Ping Chiao^{1*}, Thierry Bussière^{1*}, Paul H. Weinreb^{1*}, Leslie Williams¹, Marcel Maier², Robert Dunstan¹, Stephen Salloway³, Tianle Chen¹, Yan Ling¹, John O'Gorman¹, Fang Qian¹, Mahin Arastu¹, Mingwei Li¹, Sowmya Chollate¹, Melanie S. Brennan¹, Omar Quintero-Monzon¹, Robert H. Scannevin¹, H. Moore Arnold¹, Thomas Engber¹, Kenneth Rhodes¹, James Ferrero¹, Yaming Hang¹, Alvydas Mikulskis¹, Jan Grimm², Christoph Hock^{2,4}, Roger M. Nitsch^{2,4§} & Alfred Sandrock^{1§}



Sevigny et al., 2016

Možné nežádoucí účinky

- ARIA (amyloid-related imaging abnormality), zejm. ARIA-E, závislé na dávce a více u nosičů APOE4 alely: 40%, polovina ukončila studii
- ↑ *extracelulární tekutiny: CAA, perivaskulární „čištění“, změny integrity cév??*
- ARIA-H: superficiální sideróza, mikrohemoragie

Adverse event (n (%))	Placebo (n=40)	Aducanumab			
		1 mg kg ⁻¹ (n=31)	3 mg kg ⁻¹ (n=32)	6 mg kg ⁻¹ (n=30)	10 mg kg ⁻¹ (n=32)
Any adverse event	39 (98)	28 (90)	27 (84)	28 (93)	29 (91)
Serious event	15 (38)	3 (10)	4 (13)	4 (13)	12 (38)
Discontinuing treatment due to an adverse event	4 (10)	3 (10)	2 (6)	3 (10)	10 (31)
Common adverse events					
ARIA	2 (5)	2 (6)	4 (13)	11 (37)	15 (47)
Headache	2 (5)	5 (16)	4 (13)	8 (27)	8 (25)
Urinary tract infection	4 (10)	3 (10)	2 (6)	4 (13)	5 (16)
Upper respiratory tract infection	6 (15)	2 (6)	2 (6)	2 (7)	6 (19)

Design studií fáze 3

Aducanumab Phase 3 studies EMERGE and ENGAGE

Studies	Two 18-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 studies
Geography/ sample size	3285 patients at 348 sites in 20 countries
Population	<ul style="list-style-type: none"> Early Alzheimer's disease (MCI due to Alzheimer's disease + mild Alzheimer's disease dementia) <ul style="list-style-type: none"> MMSE 24-30, CDR-GS 0.5, RBANS DMI score ≤ 85 Confirmed amyloid pathology
Doses	<ul style="list-style-type: none"> Two dosing regimens (low and high dose) and placebo; randomized 1:1:1
Primary endpoint	<ul style="list-style-type: none"> Change from baseline in CDR-SB score at 18 months
Other endpoints	<ul style="list-style-type: none"> Secondary: MMSE, ADAS-Cog 13, ADCS-ADL-MCI Tertiary (efficacy): NPI-10 Sub-studies: amyloid PET, tau PET, CSF disease-related biomarkers

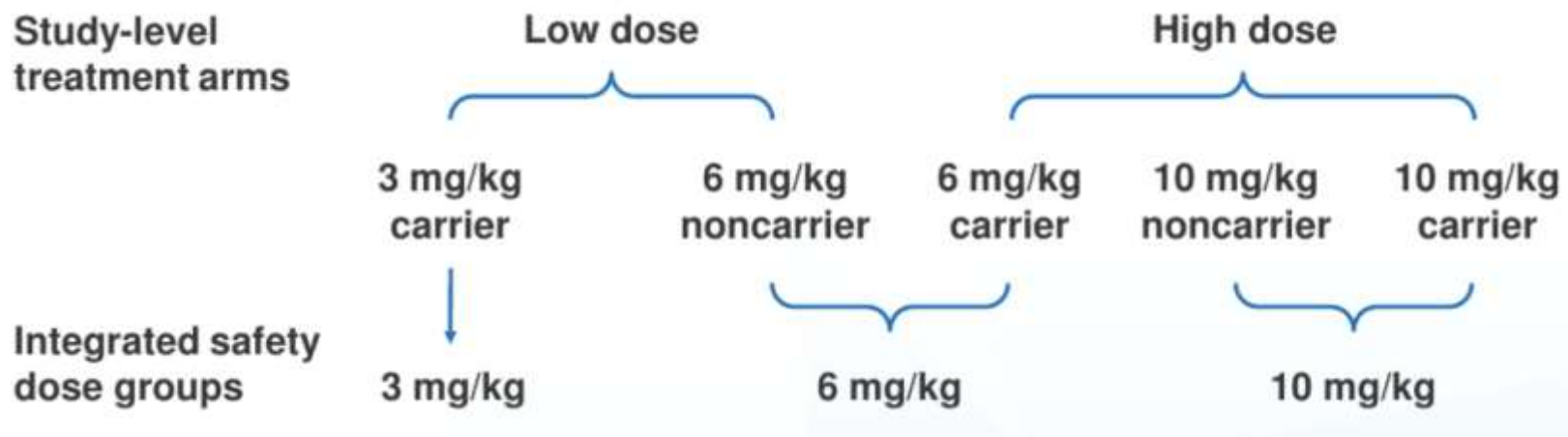


Countries with active sites included:

Australia, Austria, Belgium, Canada, Denmark, Finland, France, Germany, Italy, Japan, the Netherlands, Poland, Portugal, South Korea, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom, United States



Skupiny (nízká vs. vysoká dávka)



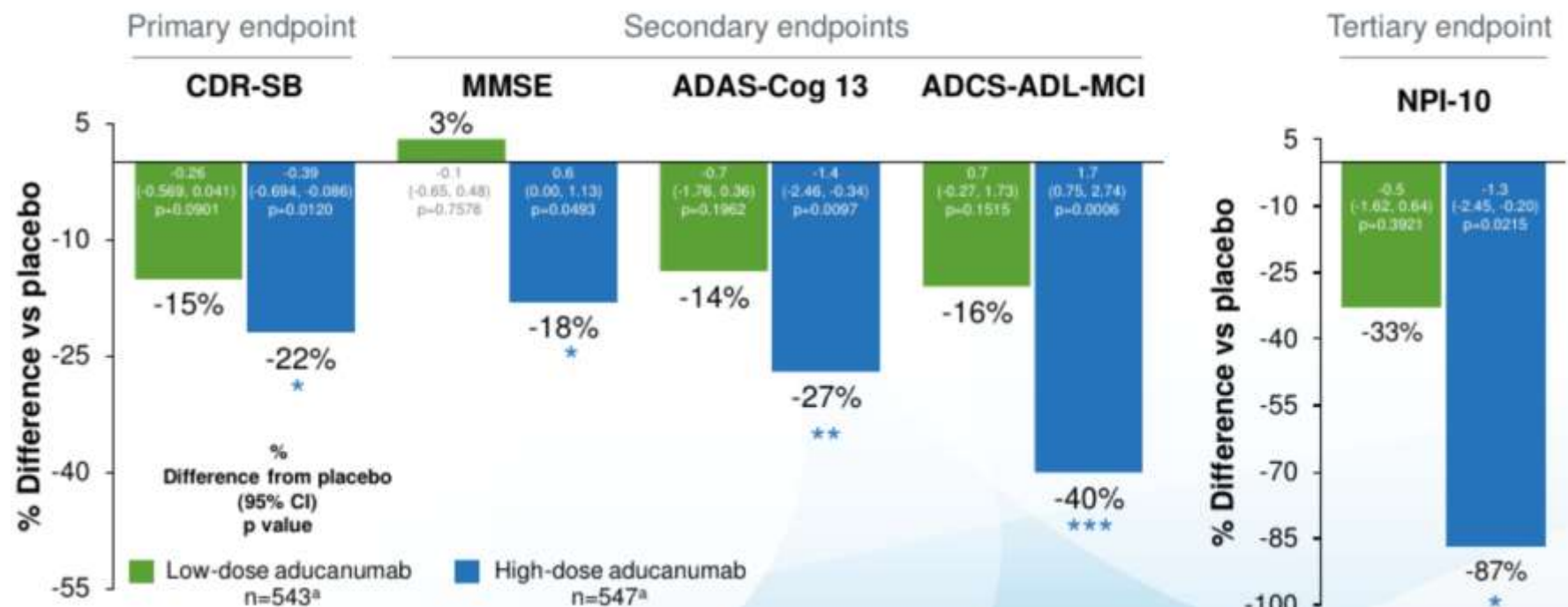
Aducanumab, vývoj chronologicky

- Monoklonální protilátka proti amyloid beta plakám, včetně rozpustných oligomerů a nerozpustných fibril
- 2015: Studie PRIME fáze 1b (n=165, 54 týdnů)
- 2015: **EMERGE** a **ENGAGE** – studie fáze 3 (78 týdnů):
2x 1600 lidí, paralelně, několik změn protokolu za běhu
- 21. březen 2019: interim „futility“ analýza (n=803, 945), do 26. prosince 2018, 50% pacientů dokončilo 78 týdnů)
- Data zpracována pro další 3m (dvojitě slepých studií)
- Říjen 2019: FDA souhlasila, že Biogen podá návrh
- Listopad 2019: FDA poradní komise
- 7. června 2022: **FDA vydává zrychlené schválení**
- 8. července 2021: vstupní kritéria zúžena
- **Plán: 9-letá konfirmační studie fáze IV (2030)??**

Vyšší dávka: studie EMERGE

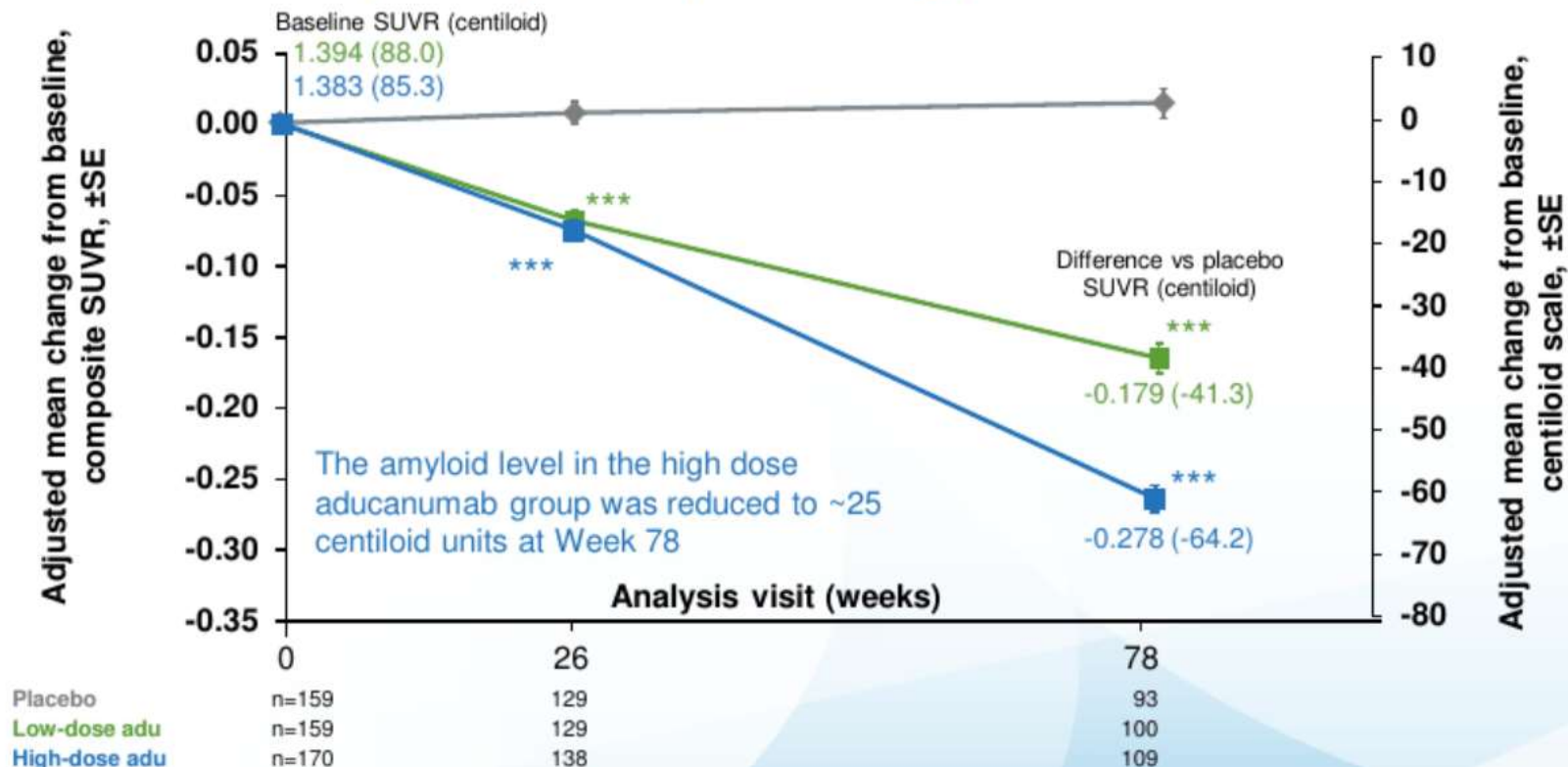
EMERGE: Clinical endpoints at Week 78

High dose aducanumab met all clinical endpoints assessing cognition, function and behavior at Week 78



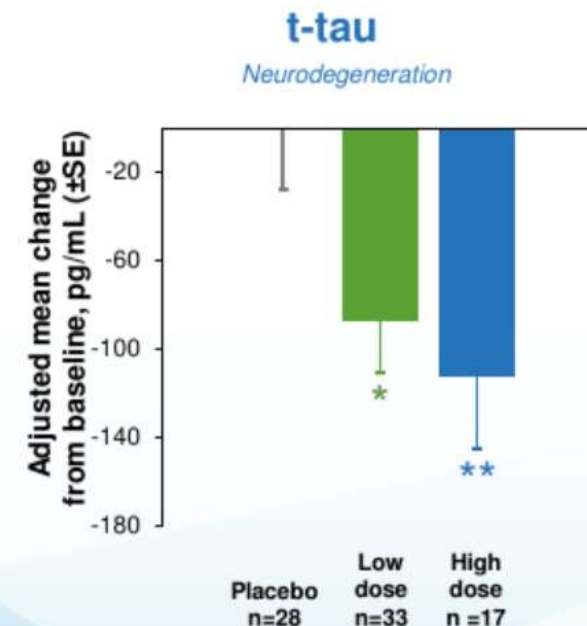
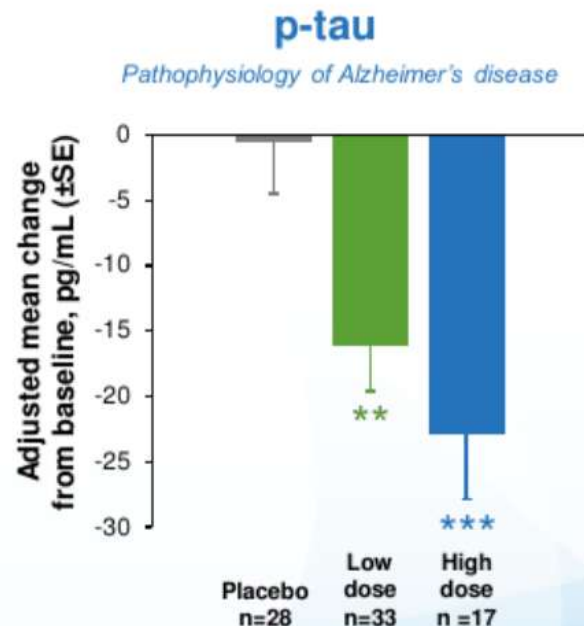
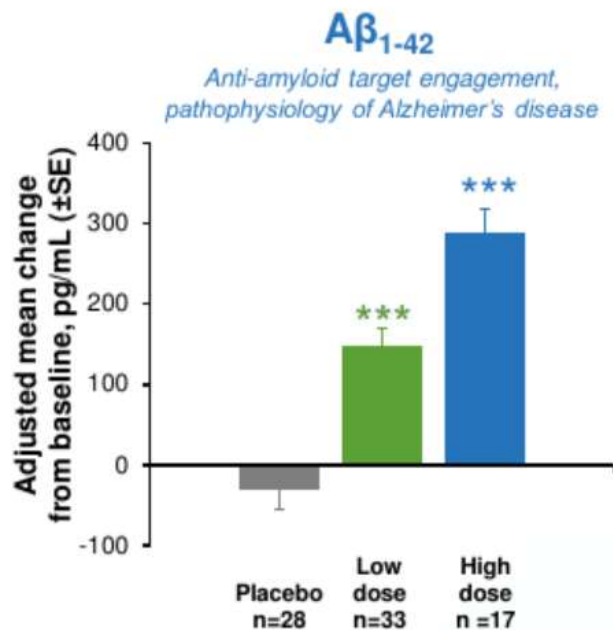
Amyloidový PET

EMERGE: Amyloid PET showed dose- and time-dependent reduction in β -amyloid pathology with aducanumab



Mozkomíšní mok: biomarkery

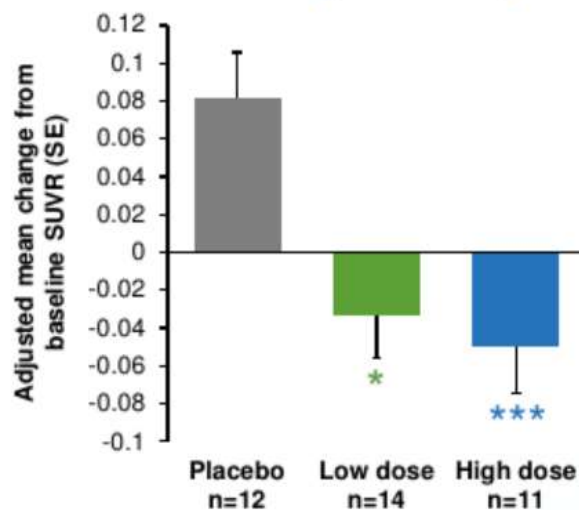
EMERGE: CSF biomarkers of Alzheimer's disease and downstream pathology were impacted by aducanumab treatment



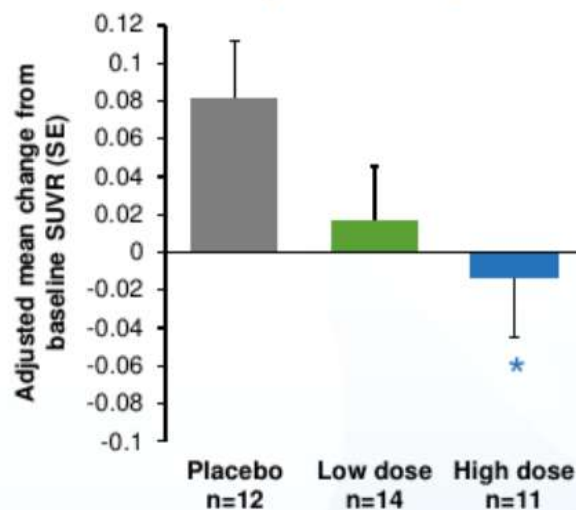
Tau PET: společné výsledky z obou studií (EMERGE + ENGAGE)

EMERGE & ENGAGE: Aducanumab reduced tau pathophysiology, as measured by MK-6420 tau PET

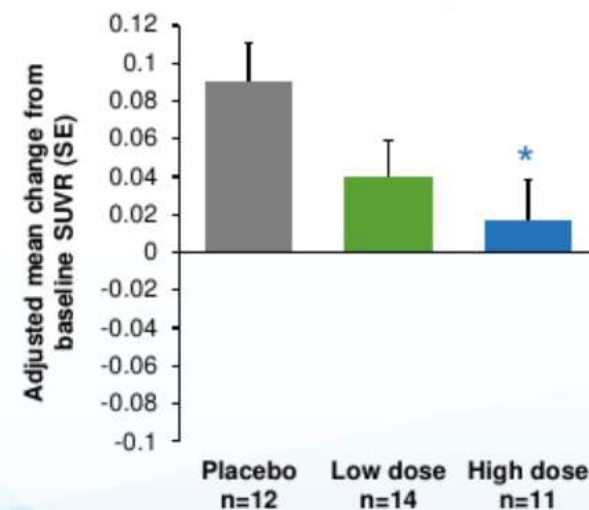
Medial temporal composite



Temporal composite



Frontal composite



Kde jsme nyní?

- FDA schválená léčba v USA: měsíční intravenózní infuze
- Klinický efekt musí být potvrzen (fáze IV)
- 35% pacientů ARIA-E a 19% ARIA-H (mikrohemoragie) v dávkách 10mg/kg (n=1033)
- Nutnost provádění opakované MRI
- Jaká kritéria pro vysazení? Jak dlouho podávat?
- Jak s dalšími studiemi? Aducanumab nebo placebo jako kontrolní rameno?
- Důvěra ve vakcíny v době COVIDu?

REVIEW

Open Access

Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801—the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval



Martin Tolar^{1*} , Susan Abushakra¹, John A. Hey¹, Anton Porsteinsson² and Marwan Sabbagh³

- ALZ-801: pro-drug of tramiprosate (tbl)
- ALZ-801 selektivně inhibuje tvorbu A β 42 oligomerů (rozpuštěných), **neváže se na nerozpustné plaky**
- Klinický efekt zatím pozorován u APOE4/4 pacientů a AN

Table 1 Late-stage anti-amyloid agents: selectivity for amyloid oligomers and clinical and biomarker effects in phase 2 and 3 studies

Clinical and biomarker profile	<i>Biogen</i> Aducanumab IV infusion 10 mg/kg monthly	<i>Roche</i> Gantenerumab SC injection monthly (225 mg and 1200 mg doses)	<i>Eisai</i> BAN2401 IV infusion 10 mg/kg twice per month		<i>Alzheon</i> ALZ-801/tramiprosate Oral tablet 265 mg twice daily
Amyloid oligomer selectivity	+/-	+/-	++		+++ Blocks formation of oligomers
Study population	Early AD All genotypes	Early AD All genotypes	Early AD All genotypes	Early AD APOE4 carriers	Mild AD APOE4/4 homozygotes
Cognition ADAS-cog (% benefit versus placebo)	27% $p = 0.0097$	No effect	47% $p = 0.017$	84% Not reported	125% $p = 0.0001$
Function CDR-SB (% benefit versus placebo)	22% $p = 0.012$	No effect	26% $p = NS$	60% Not reported	81% $p = 0.0197$
CSF p-tau (% benefit versus placebo)	15%	*31%	13%		Not evaluated
Effects on other biomarkers	Not reported	*CSF t-tau **CSF t-tau **CSF NfL	CSF neurogranin, CSF NfL		Preservation of hippocampal volume
Amyloid plaque removal	+++	+++	+++		No plaque interaction
Brain edema ARIA-E (% of overall population and APOE4 carriers)	35% (all genotypes) 42% (APOE4)	[§] 28%– [#] 42% (all genotypes)	10% (all genotypes)	15% (APOE4)	0% (all genotypes) 0% (APOE4)

Výsledky 2

Table 2 Anti-amyloid antibodies in early AD trials: clinical efficacy, safety, and PET imaging effects

Antibody	Antibody type	Target amyloid species	Clinical efficacy	PET imaging	Safety profile
Aducanumab <i>Biogen</i>	IgG1 human N-terminal	Plaque, fibrils > > oligomers	ADAS-cog 27% CDR-SB 22%	Amyloid PET ~ 80% Tau PET: significant reduction	ARIA-E 35% ARIA-H 18% Headache 20%
Gantenerumab <i>Roche</i>	IgG1 human N-terminal and central	Plaque, fibrils, and oligomers	ADAS-cog: no effect to date, phase 3 ongoing CDR-SB: no effect to date, phase 3 ongoing	Amyloid PET ~ 75% Tau PET: not evaluated	ARIA-E 28–42% ARIA-H 15–25% Injection site erythema 13%
BAN2401 <i>Eisai</i>	IgG1 humanized N-terminal	Large oligomers (protofibrils) > plaque	ADAS-cog 47% CDR-SB 26%	Amyloid PET ~ 90% Tau PET: not evaluated	ARIA-E 10% ARIA-H: not reported Infusion reactions leading to discontinuations 2.5%

Take home message

- Aducanumab + další molekuly ve výzkumu s možným kognitivní efektem (BAN 2401, ALZ-801 – jen u nosičů APOE4?, gantenerumab)
- Rozdílné působení na nerozpustný amyloid beta/ rozpustné oligomery → ARIA-E, ARIA-H
- Aducanumab: ve větším riziku n.ú. pacienti s APOE4 - vyšší dávka – vyšší efekt (a více n.ú., zejm. u APOE4 nosičů – 35%!)
- Jen 1/4 pacientů symptomatická ARIA, ústup edému na MRI po několika týdnech (12-16t)



IAPRD 2021



Teus van Laar
Congress Chair



Erwin van Wegen
Congress Co-Chair

Passes the Talking Stick



IAPRD 2022 in Prague

Regional Organizing Committee Co-Chairs



Jan Roth,
MD, PhD
(Czech
Republic)



Irena
Rektorová,
MD, PhD
(Czech
Republic)



Elena Moro,
MD, PhD
(France)



Maja Trošt,
MD, PhD
(Slovenia)

Děkuji za pozornost