

Neue Therapien in der Alzheimer Erkrankung

Elisabeth Stögmann

Universitätsklinik für Neurologie, MUW

GÖG 18.1.2024



Disclosures

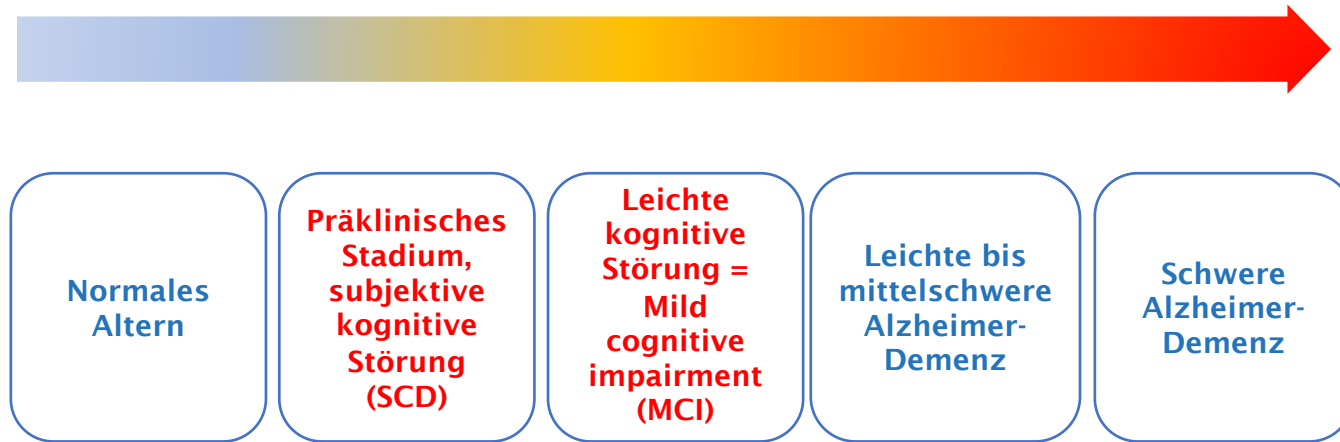
I have no actual or potential conflict of interest in relation to this program/presentation.

- Educational talks: Roche, Eisai, Biogen
- PI Clinical Studies: Biogen, Lundbeck, Novo Nordisc, Roche
- Grants: Roche, Eisai
- Adboards: Biogen, Roche, Novo Nordisc, Eisai, Sanofi
- Consulting: Biogen, Eisai

Epidemiologie

- In Österreich leiden rund 150.000 Menschen an Demenzerkrankungen, die Tendenz ist stark steigend
- Bei etwa zwei Drittel von ihnen ist die Alzheimererkrankung die wichtigste Ursache

Kontinuum der Alzheimer-Krankheit

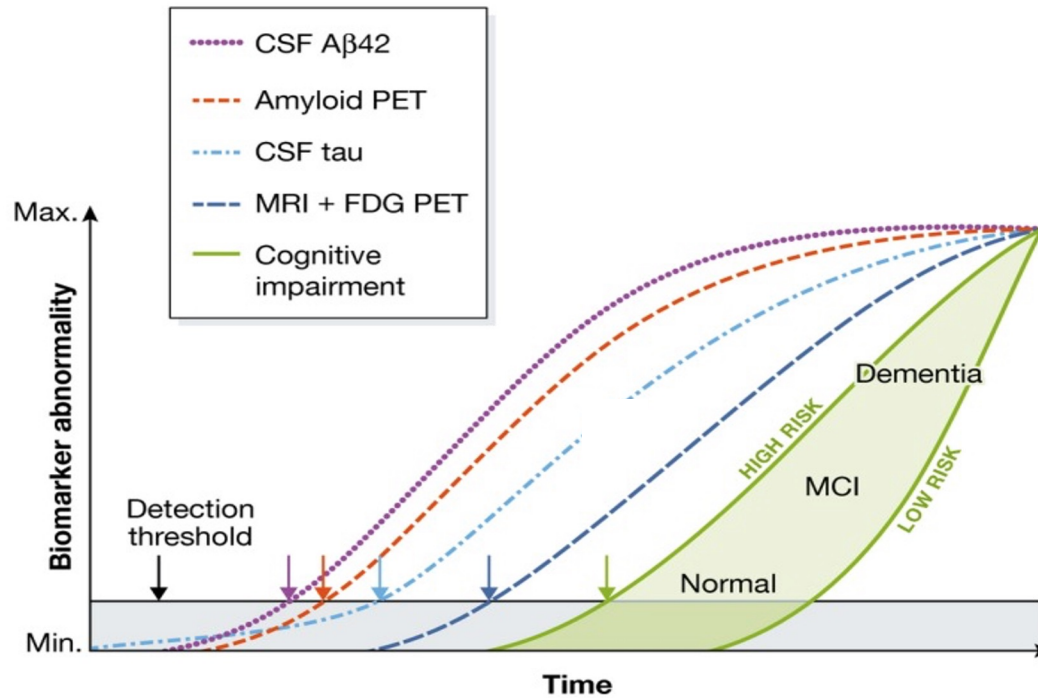


Dubois B et al, Alz&Dem 2016; Aisen PS et al, Alzheimers Res Ther 2017

Herausforderungen

- Beginn einer Alzheimer-Demenz ist von einer nichtpathologischen, altersbedingten Abnahme der kognitiven Fähigkeiten schwer zu unterscheiden
- Komorbiditäten (z. B. Schlaganfall, Depression) können die kognitiven und funktionellen Fähigkeiten beeinträchtigen

Biomarker der Alzheimer Erkrankung



Jack et al, Neuron, 2013; Bateman et al, New England J Medicine, 2012

**Allgemeinmedizin
Fachärzte**



**Memory
Clinic**

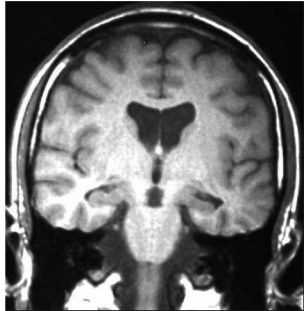
1

Anamnese
Screening (MMSE)

Neuropsychologie
Logopädie

Labor

Neuroradiologie

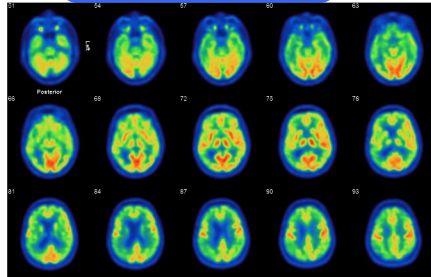


2

Liquor
Ab42, pTau, tTau, Aβ42/40



Nuklearmedizin
FDG, Amyloid PET



3

Abschließendes
Gespräch
Therapie
Studien

Demenzboard

1+2, 3

Diagnosekriterien

- Konzeptualisierung des Erkrankungsbeginns vor dem Symptombeginn
- Richtung einer ätiologischen Diagnose einer MCI/ Demenz mit Hilfe von Biomarkern

	Verfügbare Biomarker	Potentielle blutbasierte Biomarker
A (Amyloid-Beta)	Amyloid-PET CSF A β 42, A β 40	A β 42, A β 40 A β 42/A β 40 <u>ratio</u>
T (Tau)	CSF <u>pTau 181</u> (Tau-PET)	<u>pTau 181</u> <u>pTau 217</u> <u>pTau 231</u>
N (Neurodegeneration/ <u>Neuroinflammation</u>)	CSF <u>tTau</u> FDG-PET MRT	<u>NfL</u> GFAP

Dubois B et al, Lancet Neurol, 2014; McKhann et al, Alz& Dem, 2011; Albert et al, Alz&Dem, 2011; Jack et al, Alz& Dem, 2018

Was können Blut - Biomarker leisten?

Klinik

- frühe und genaue Diagnose, Abschätzung der Prognose, Optimierung der Therapie
 - Fehldiagnosen in spezialisierten Zentren 25-30%
 - noch höher in primary care
 - Leichte kognitive Störung heterogen, ohne Biomarker schwer



Hohe Konversionsrate von MCI zu Demenz

- Patientinnen mit einer leichten kognitiven Störung und einem positiven Befund für Alzheimer-Biomarker:
 - **90% Risiko innerhalb von fünf Jahren** eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln
- MCI-AD unterdiagnostiziert, Diagnose in späteren Stadien
- Zahlen: ?
 - 190.000 in Österreich?

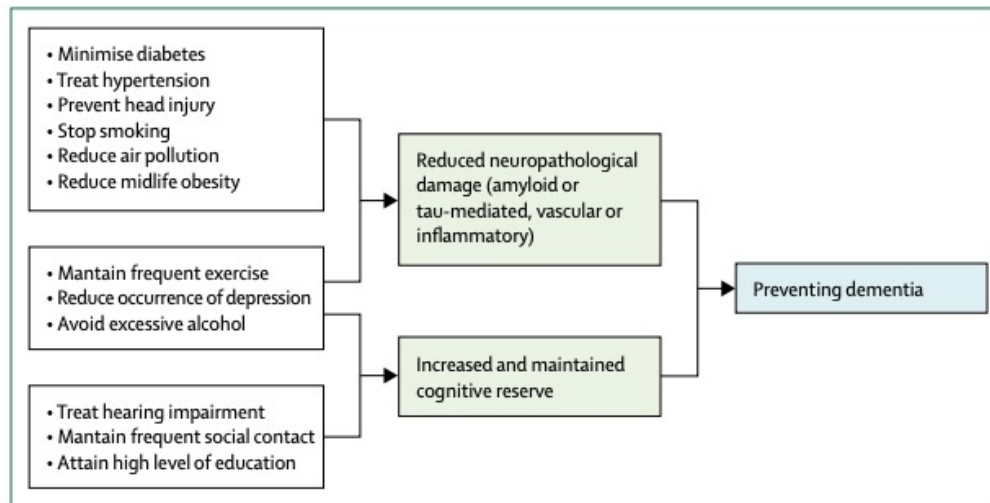
Die Bedeutung der frühen Diagnose - 1.

Sobald der/die Patient*in und/oder seine Familie erste Veränderungen feststellen, sollte eine Diagnose angestrebt werden. Es kann sein, dass der Patient zu diesem Zeitpunkt die Kriterien einer Demenz noch nicht erfüllt und noch funktionell unabhängig ist.

- ermöglicht den Patient*innen und seiner Familie, Klarheit zu bekommen und für die Zukunft zu planen
- Besseres Risikomanagement hinsichtlich stationärer Aufnahmen, OPs, potentiell inadäquaten Medikamenten

Die Bedeutung der frühen Diagnose - 2.

- Präklinische AD: Target für therapeutische Intervention
- Lebensstilmodifikation rechtzeitig beginnen

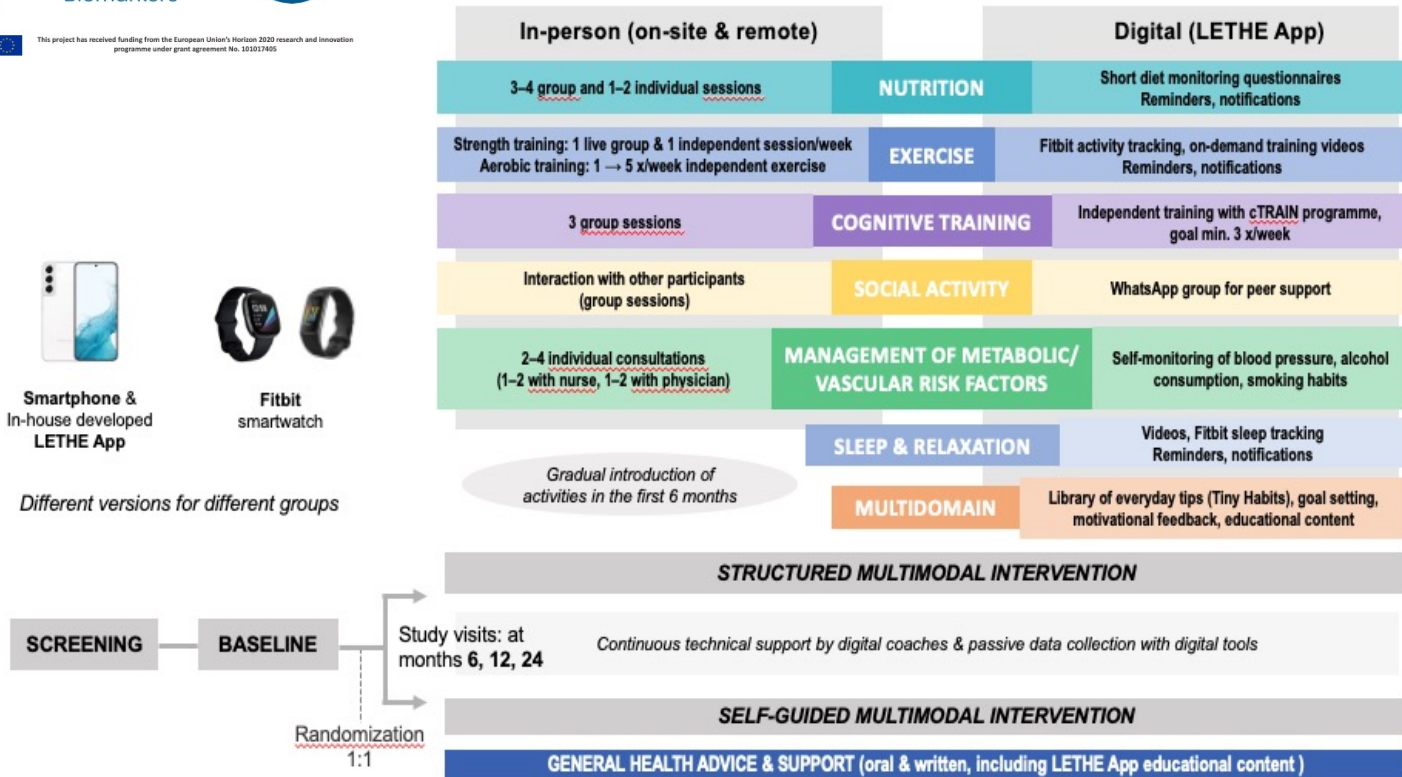




This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No. 101017405



Different versions for different groups



Sub-studies:

Exploring novel interactive technology (structured group only, 8-week study in year 2)



Interviews mapping experiences with digital tools (both groups in Sweden, after 6-month visit)

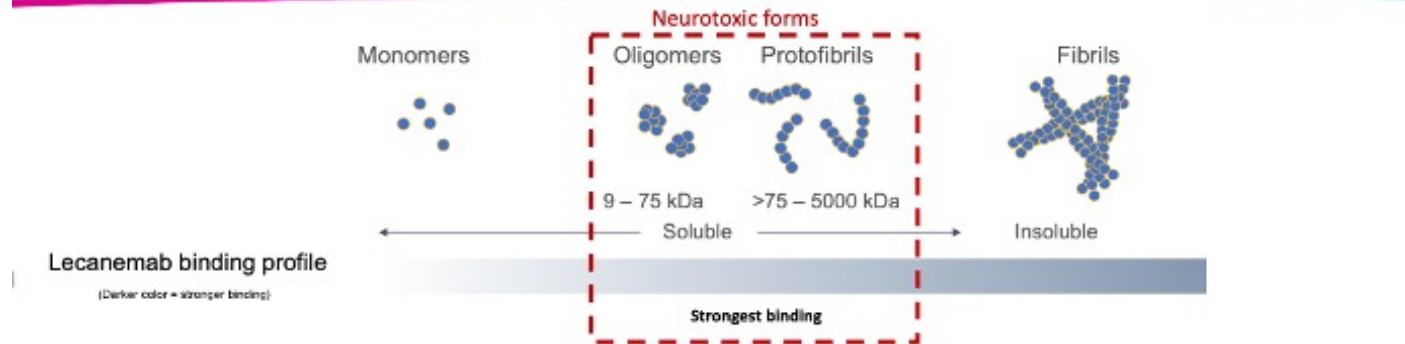


Die Bedeutung der frühen Diagnose - 3.

Präklinische AD: Target für therapeutische Intervention, In vivo Biomarker für AD Pathophysiologie lange vor Klinik

- in der Zukunft frühzeitig krankheitsmodifizierende Therapien einsetzen

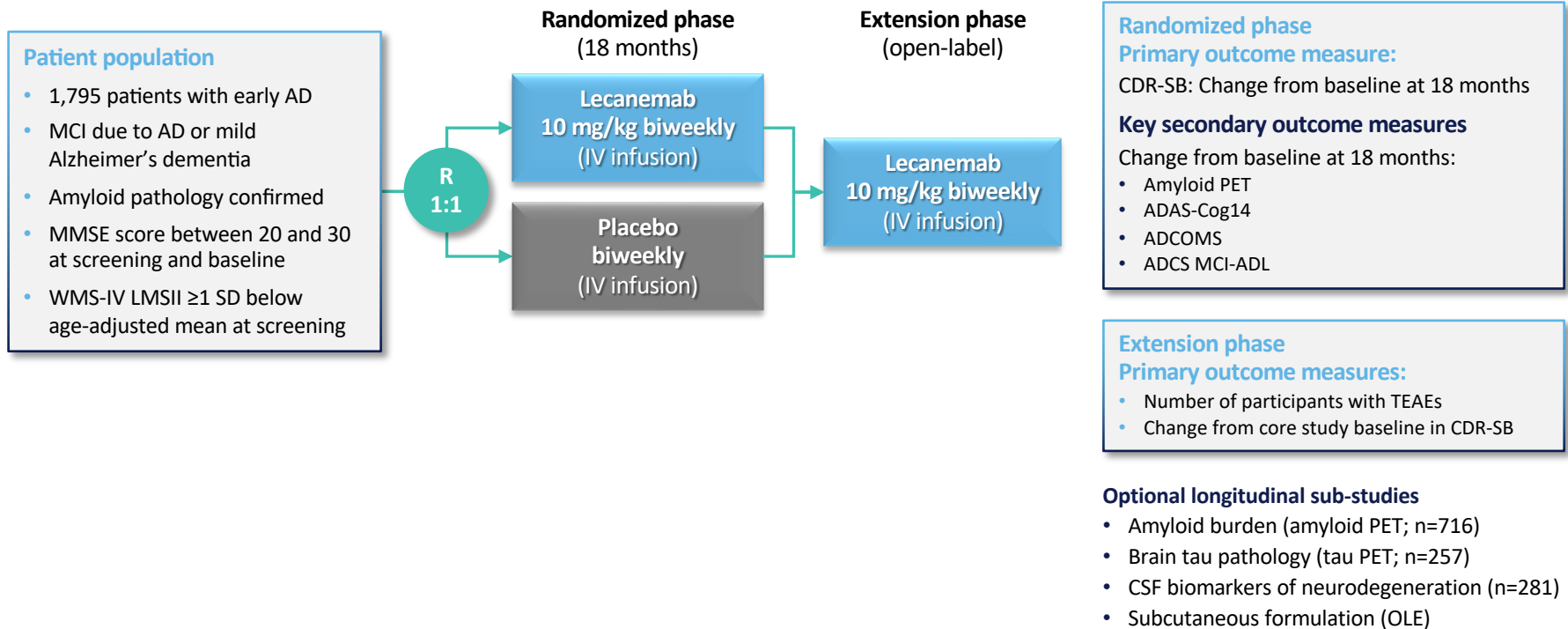
Lecanemab Mechanismus



- Lecanemab (BAN2401; Leqembi[®]) ist ein humanisierter IgG1-Antikörper der spezifisch an Aβ-Protofibrillen bindet
- 10:1 höhere Affinität für Protofibrillen gegenüber Plaque-Aβ, 100:1 höhere Affinität für Protofibrillen im Vergleich zu Aβ-Monomeren

Van Dyck C.H., NEJM, 2023

Clarity AD study design



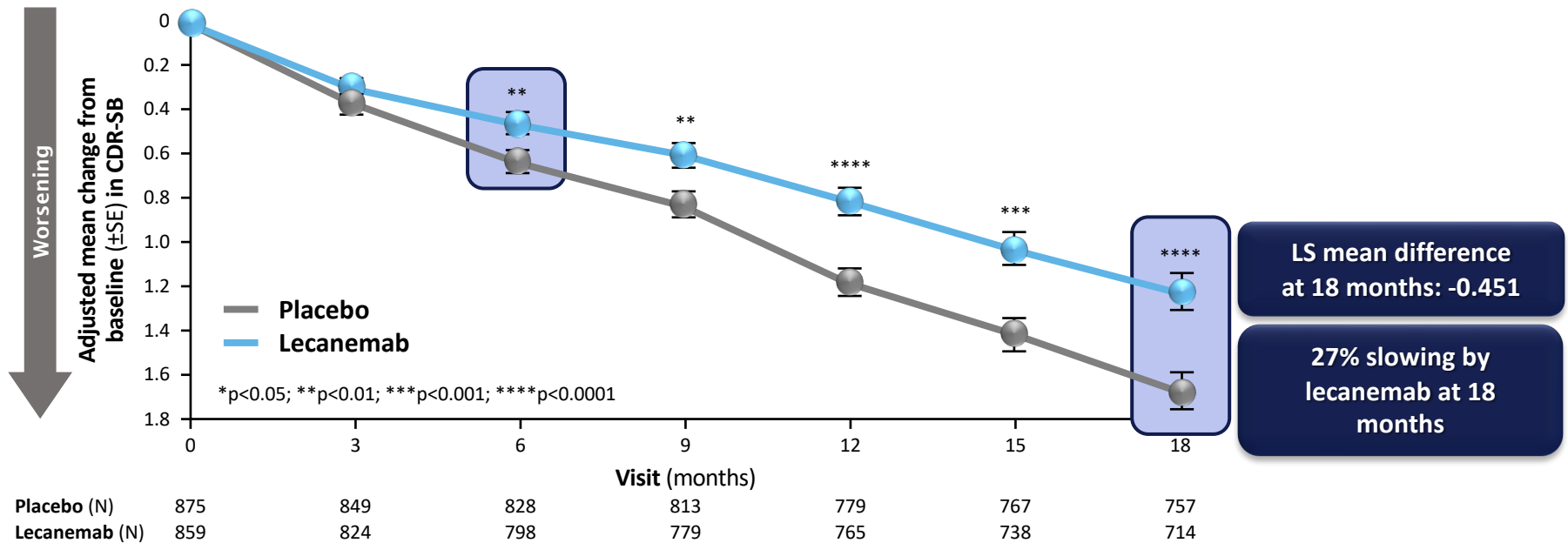
Adapted from Eisai presentations, 2023

Baseline Characteristics

	Placebo (n=875)	Lecanemab 10 mg/kg alle 2 Wo (N=859)
Alter Jahre, mean (SD)	71.0 (7.8)	71.4 (7.9)
Weiblich, n (%)	464 (53%)	443 (51.6)
Mild AD - AD mean (SD)	331 (37.8)	331 (38.5)
Apoe4		
Non carrier	275 (31.4)	267 (31.1)
carrier	600 (68.6)	592 (68.9)
heterozygote	468 (53.5)	456 (53.1)
homozygote	132 (15.1)	136 (15.8)
Antidementiva	468 (53.5)	447 (52.0)
CDR SB, mean (SD)	3.22 (1.3)	3.17 (1.3)
MMSE, mean (SD)	25.6 (2.2)	25.5 (2.2)
PET centiloid, mean (SD)	75.3 (41.8)	77.9 (44.8)

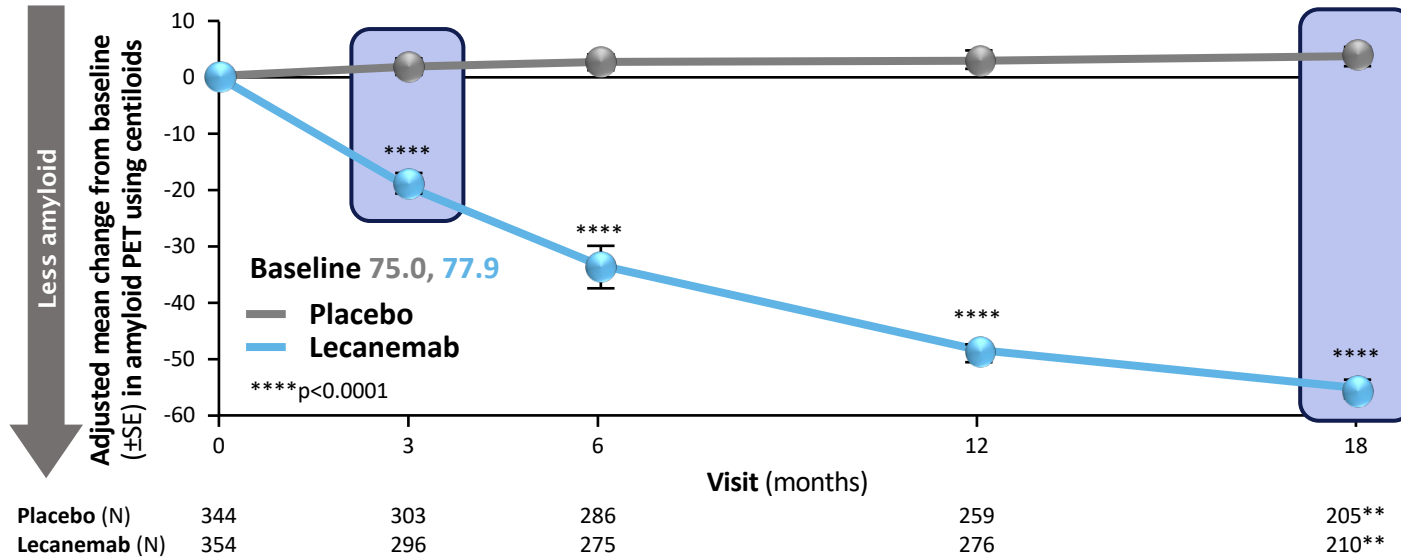
Van Dyck C.H., NEJM, 2023

Lecanemab: Clarity AD primary endpoint: CDR-SB



Adapted from Eisai presentations, 2023

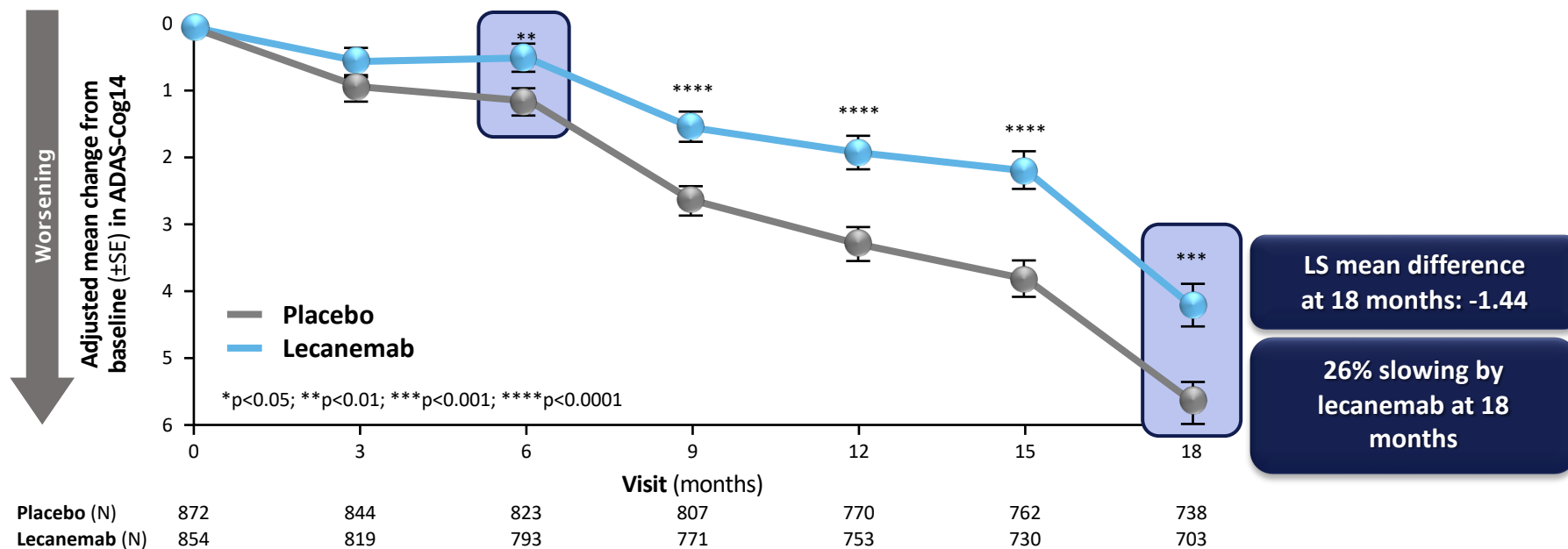
Lecanemab: Amyloid PET



Difference of -59.1 centiloids at 18 months

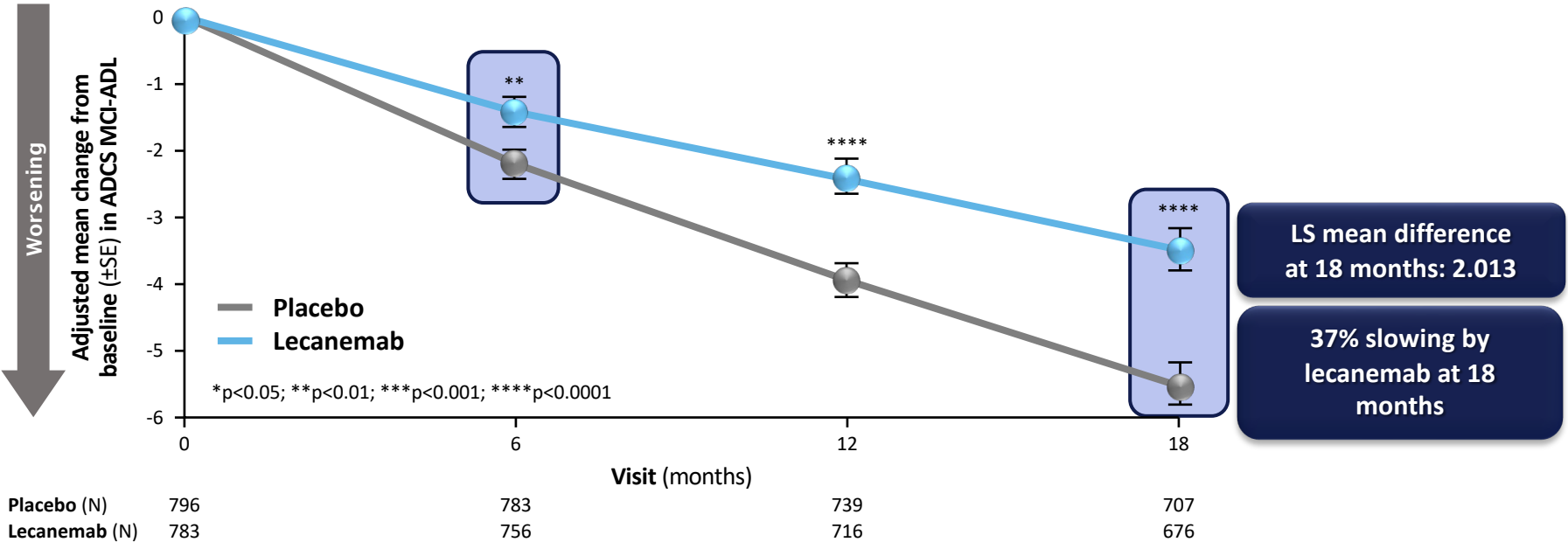
Adapted from Eisai presentations, 2023

ADAS-Cog14



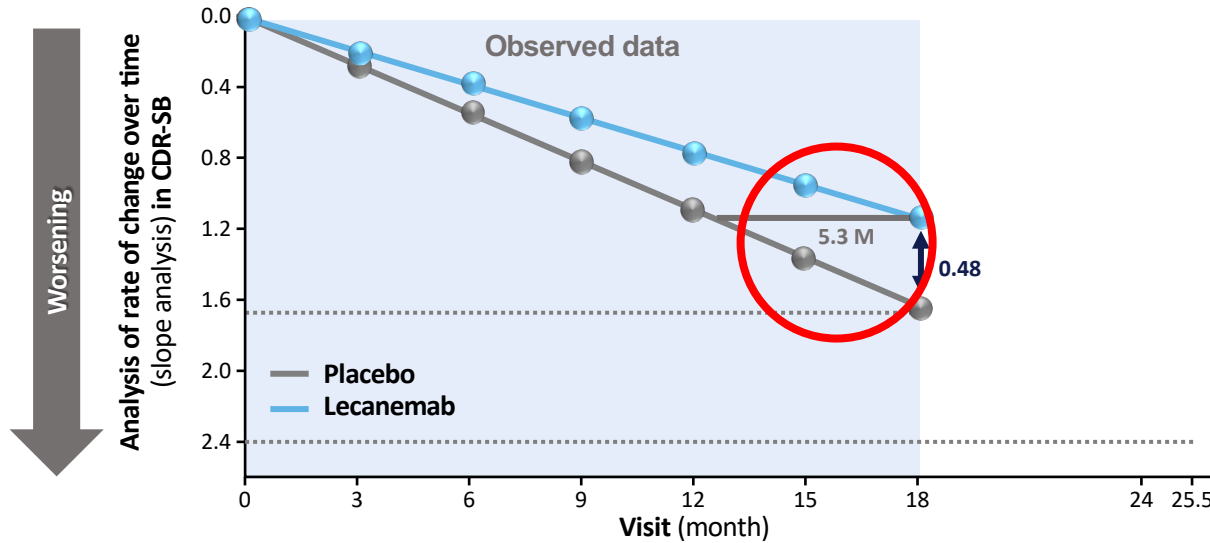
Adapted from Eisai presentations, 2023

ADCS MCI-ADL



Adapted from Eisai presentations, 2023

“Gewinn” Monate im CDR SB



Adapted from Eisai presentations, 2023

Spezifische Nebenwirkungen

	Placebo (n= 897) %	Lecanemab (n= 898) %
Infusionsassoziierte Reaktionen	7.4	26.4
ARIA - E	1.7	12.6
ARIA - H (gesamt)	9.0	17.3
ARIA - H (isoliert)	7.8	8.9

Van Dyck C.H., NEJM, 2023

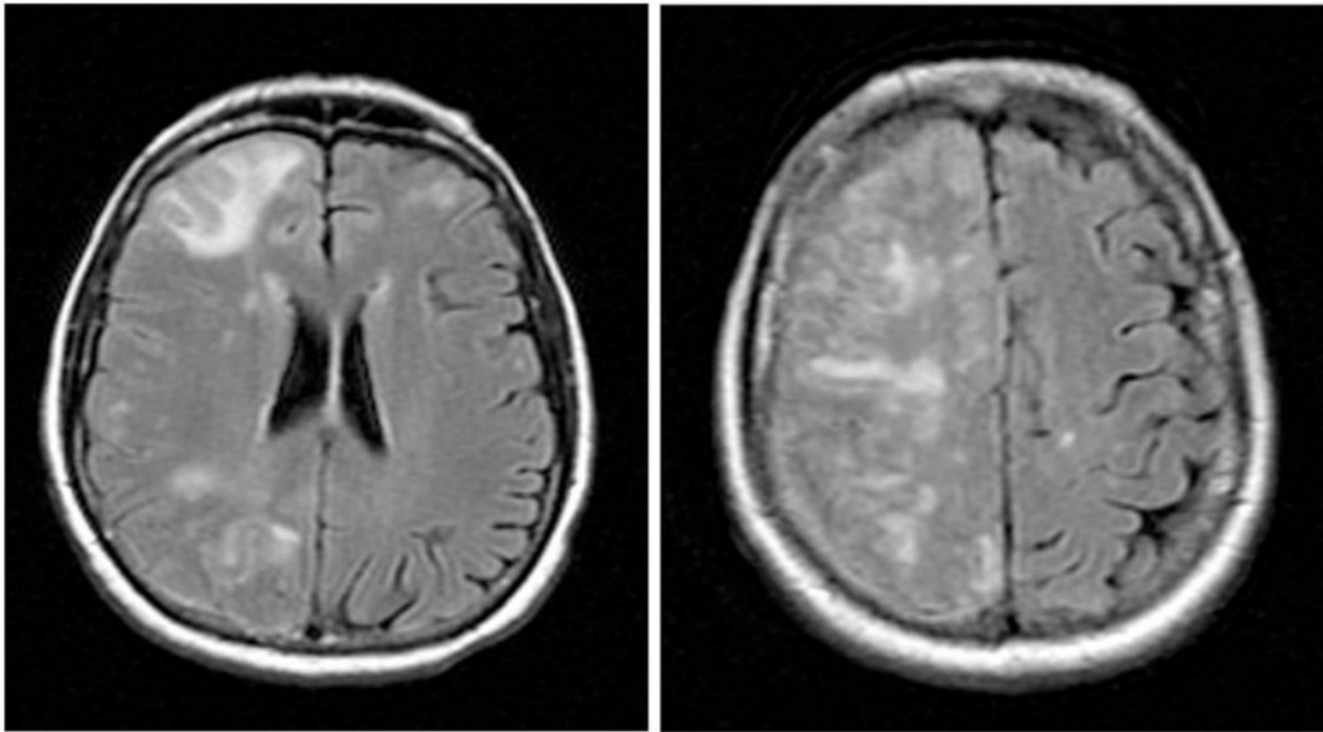


Figure 1.

ARIA-E as seen on FLAIR images from a monoclonal antibody trial demonstrating increased MR signal in multiple regions of the right hemisphere affecting both gray and white matter.

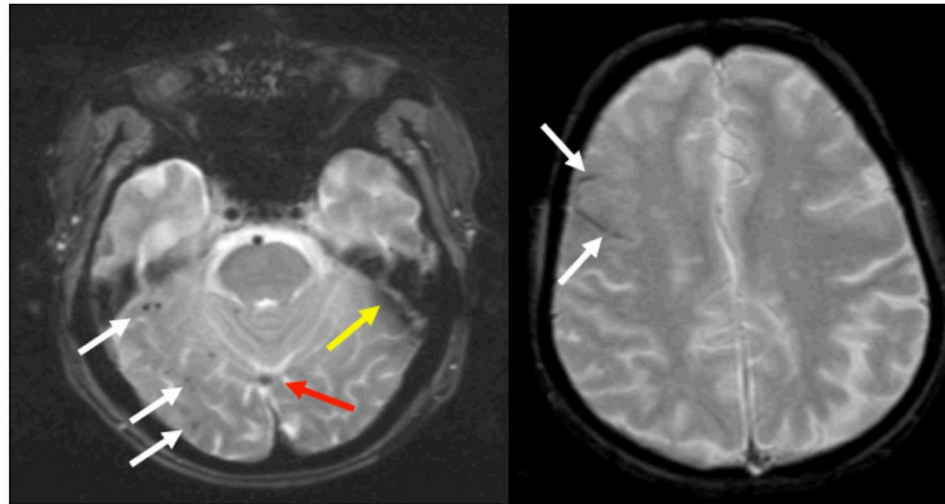
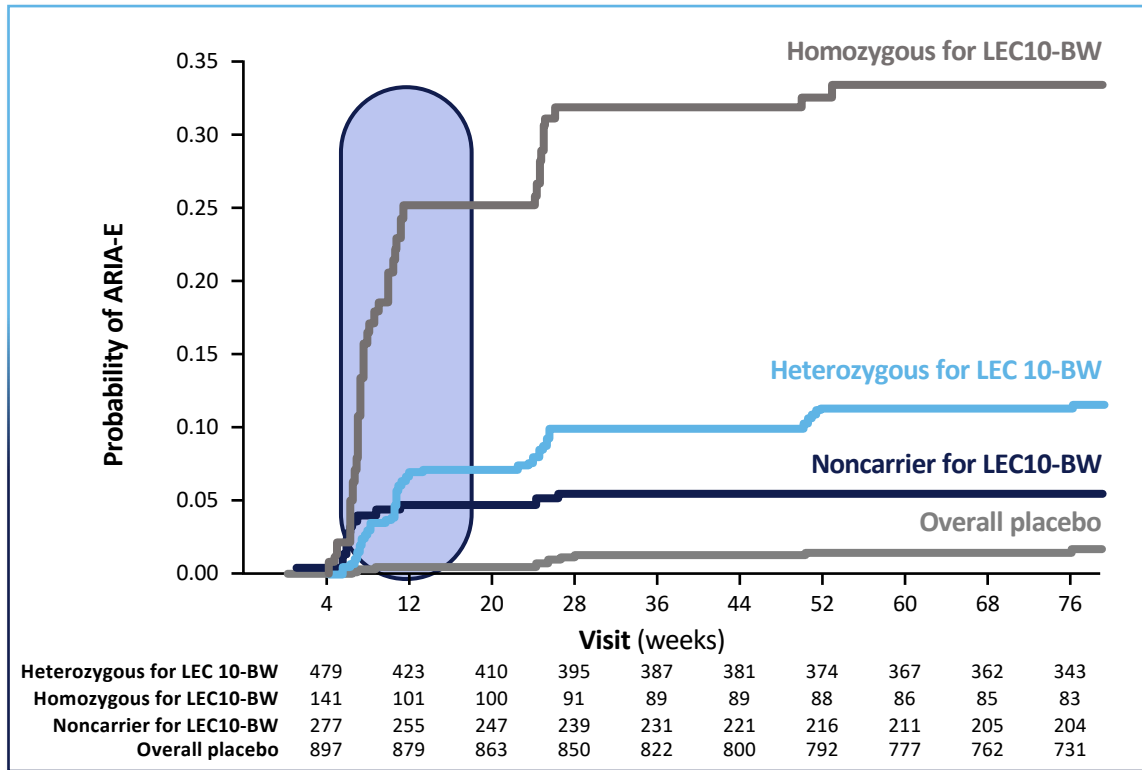


Figure 3.

Microhemorrhage and superficial siderosis

Left: White arrows indicate multiple 1–3mm dark foci in the right inferior temporal and occipital lobes, typical of the appearance of mH. Red arrow indicates inferior sagittal sinus, and yellow arrow indicates susceptibility artifact, as vascular structures and artifacts can sometimes mimic the appearance of mH and siderosis. Right: White arrows indicate curvilinear dark sulci in the right frontal lobe, typical of the appearance of superficial siderosis. Both images were acquired at 1.5T with a 2D long TE (30ms) GRE sequence.

Time to ARIA-E events

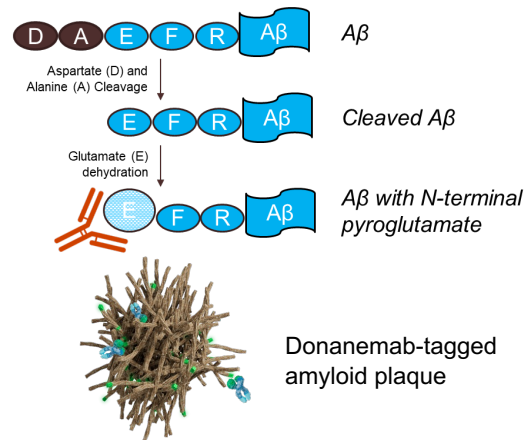


- 71% nach 3 Monaten und 92% nach 6 Monaten
- 81% Rückbildung innerhalb von 4 Monaten

Adapted from Eisai presentations, 2023

Donanemab Mechanismus

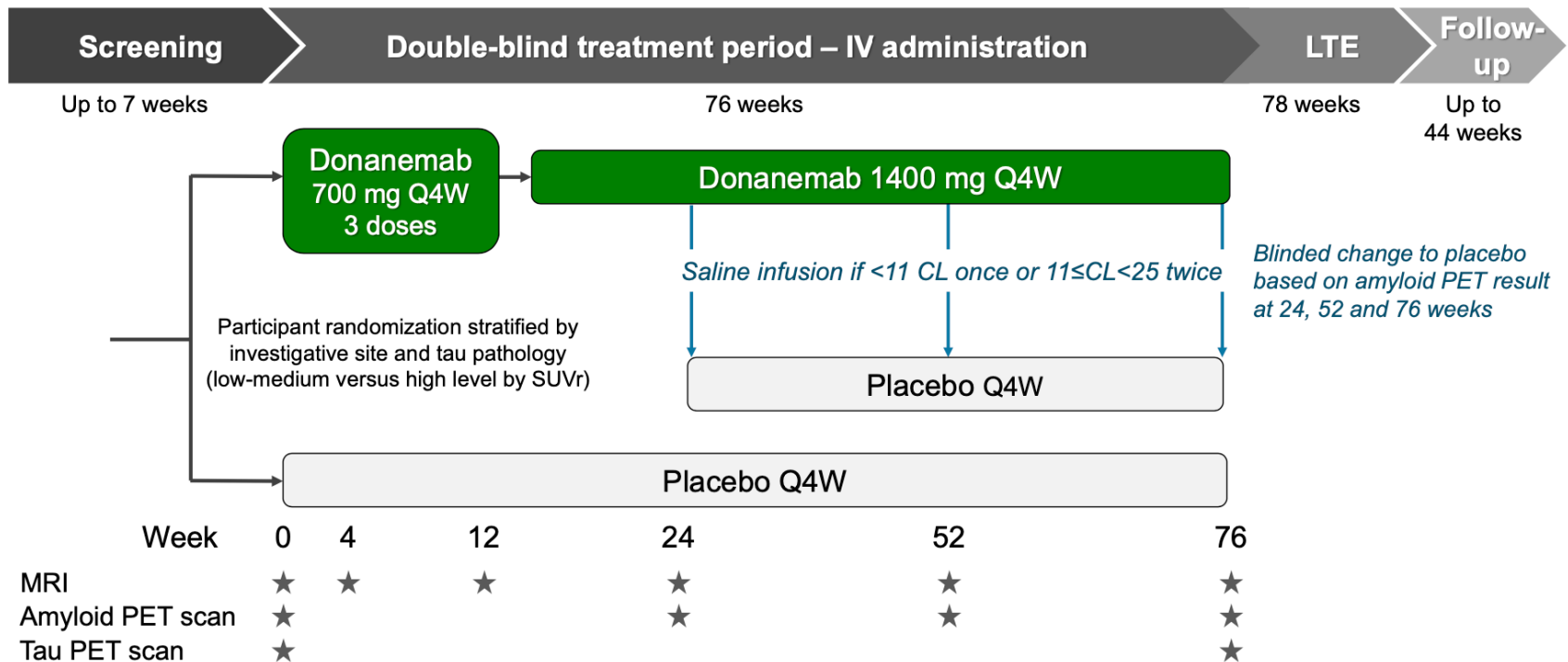
Donanemab is an IgG1 monoclonal antibody directed against an insoluble, modified, N-terminal truncated form of amyloid- β (N3pG) present only in brain amyloid plaques



Adapted from Sims J.R., JAMA, 2023

Studiendesign

TRAILBLAZER-ALZ 2 study design

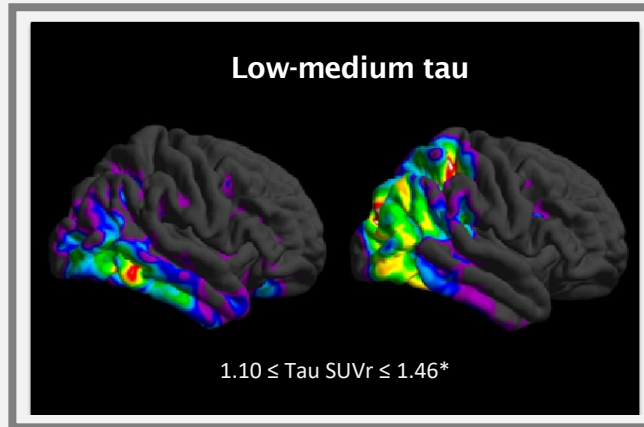


Slide courtesy Lilly; Adapted from Sims J.R., JAMA, 2023

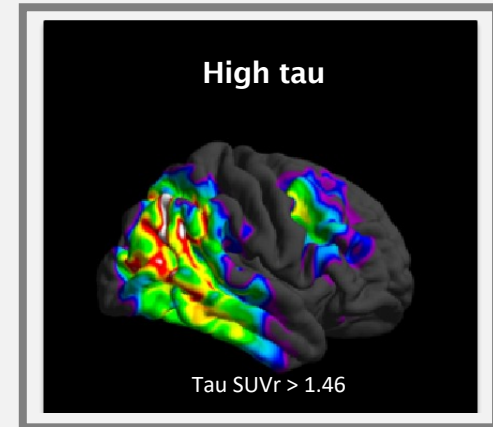
Enrolling participants based on tau pathology



**Study Powered to Test
Low-medium Tau Population**
(same as TRAILBLAZER-ALZ Phase 2)



Study allowed enrollment of high tau participants so efficacy could be tested in overall population (low-medium plus high tau)



Slide courtesy Lilly; Adapted from Sims J.R., JAMA, 2023

Baseline demographics

Demographic	Low-medium Tau Population		Combined Population	
	Placebo (N=594)	Donanemab (N=588)	Placebo (N=876)	Donanemab (N=860)
Sex, n (%) female	321 (54.0)	325 (55.3)	503 (57.4)	493 (57.3)
Age, mean (SD), in years	74.3 (5.8)	74.3 (5.7)	73.0 (6.2)	73.0 (6.2)
Race n (%)				
% Asian	38 (6.4)	48 (8.2)	47 (5.4)	57 (6.6)
% Black or African American	17 (2.9)	17 (2.9)	21 (2.4)	19 (2.2)
% Black or African American (US only ^a)	13 (3.1)	17 (4.1)	16 (2.5)	18 (2.9)
% White	539 (90.7)	522 (88.8)	807 (92.1)	781 (90.9)
% American Indian or Alaska Native	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)
% Multiple	0	0	1 (0.1)	0
Ethnicity ^b , n (%) Hispanic/Latino	26 (6.3)	24 (5.8)	36 (5.7)	35 (5.7)
Education of ≥13 years, n (%)	421 (71.0)	407 (69.2)	637 (72.8)	606 (70.5)
APOE ε4 carrier, n (%)	427 (72.3)	421 (71.7)	621 (71.2)	598 (69.8)
AChEI and/or memantine use, n (%)	341 (57.4)	332 (56.5)	538 (61.4)	521 (60.6)

Slide courtesy Lilly; Adapted from Sims J.R., JAMA, 2023

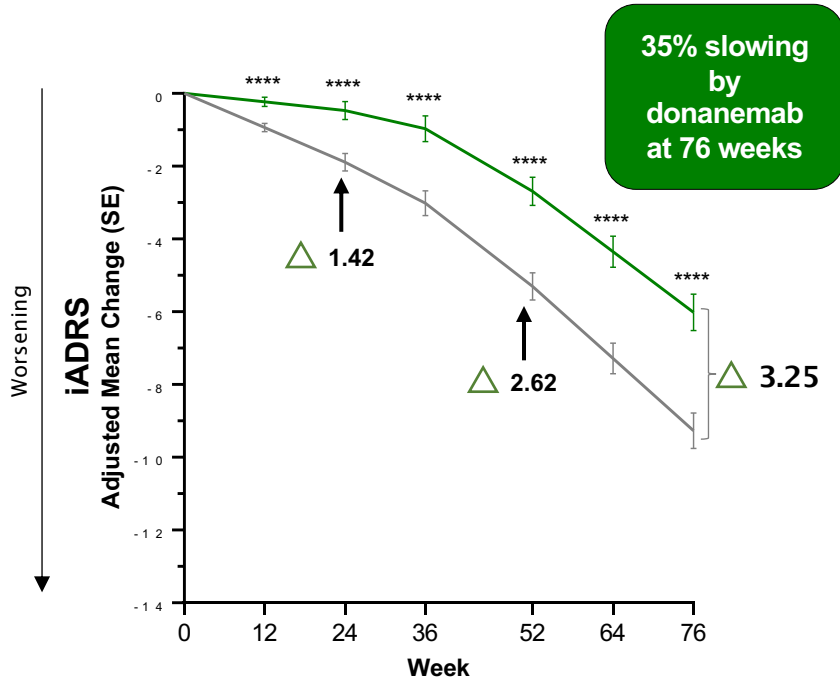
Baseline clinical and biomarker measures

Scale/biomarker, mean (SD)	Low-medium Tau Population		Combined Population	
	Placebo (N=594)	Donanemab (N=588)	Placebo (N=876)	Donanemab (N=860)
iADRS	105.5 (13.7)	105.7 (13.8)	103.6 (14.0)	104.1 (14.3)
ADAS-Cog ₁₃	27.8 (8.4)	27.5 (8.5)	29.3 (8.9)	28.7 (8.8)
ADCS-iADL	48.4 (7.9)	48.1 (7.9)	47.8 (7.8)	47.8 (7.9)
ADCS-ADL	66.9 (8.5)	66.7 (8.5)	66.4 (8.3)	66.3 (8.6)
MMSE ^a	22.8 (3.8)	23.1 (3.6)	22.2 (3.9)	22.4 (3.8)
CDR-SB	3.7 (2.0)	3.7 (2.1)	3.9 (2.1)	4.0 (2.1)
CDR-G, n (%)				
0	3 (0.5)	2 (0.3)	4 (0.5)	2 (0.2)
0.5	387 (65.5)	382 (65.9)	532 (61.2)	514 (60.8)
Amyloid PET, in Centiloids ^b	100.9 (35.1)	102.4 (34.7)	101.6 (34.5)	103.5 (34.5)
Tau PET AD signature weighted SUV ^{b,c}	1.21 (0.13)	1.21 (0.12)	1.35 (0.26)	1.34 (0.25)
Plasma P-tau217, in pg/mL	5.4 (11.3)	6.6 (17.7)	6.8 (15.4)	7.5 (18.5)

Slide courtesy Lilly; Adapted from Sims J.R., JAMA, 2023

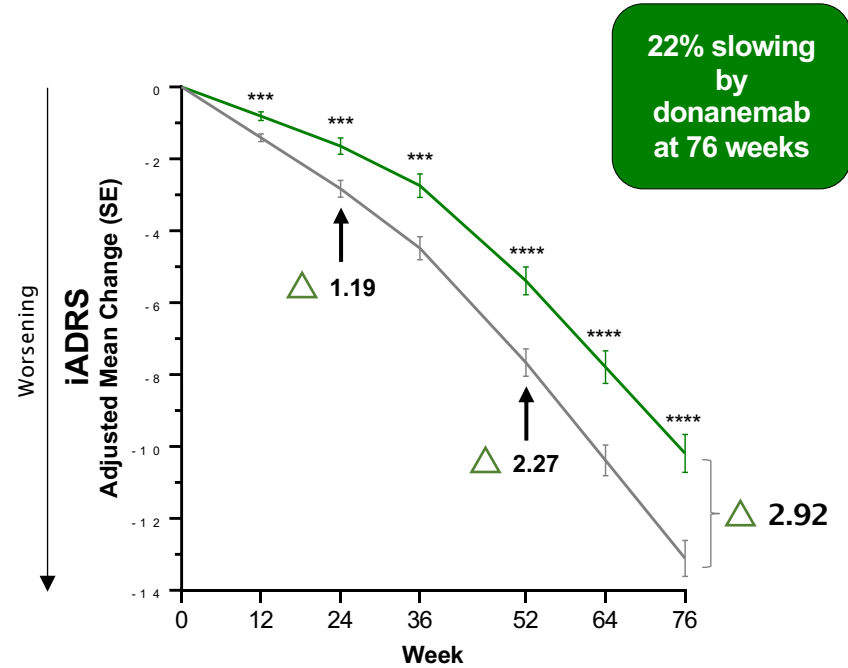
Donanemab: Primary Outcome: iADRS

iADRS: Low-medium Tau Population



— Placebo	560	549	526	506	474	447	444
— Donanemab	533	517	487	459	441	406	418

iADRS: Combined Tau Population

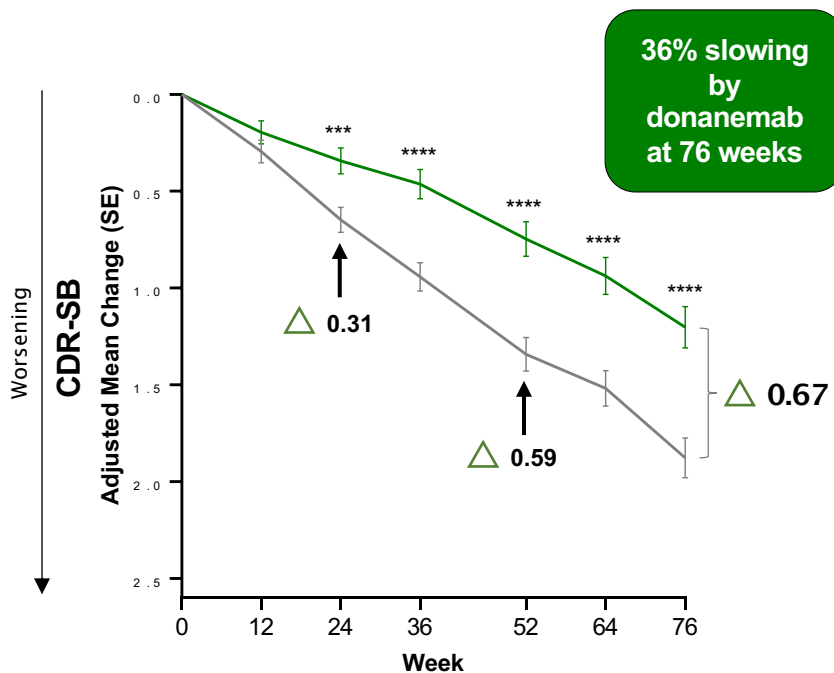


— Placebo	824	805	767	738	693	651	653
— Donanemab	775	752	712	665	636	579	583

Slide courtesy Lilly; Adapted from Sims J.R., JAMA, 2023

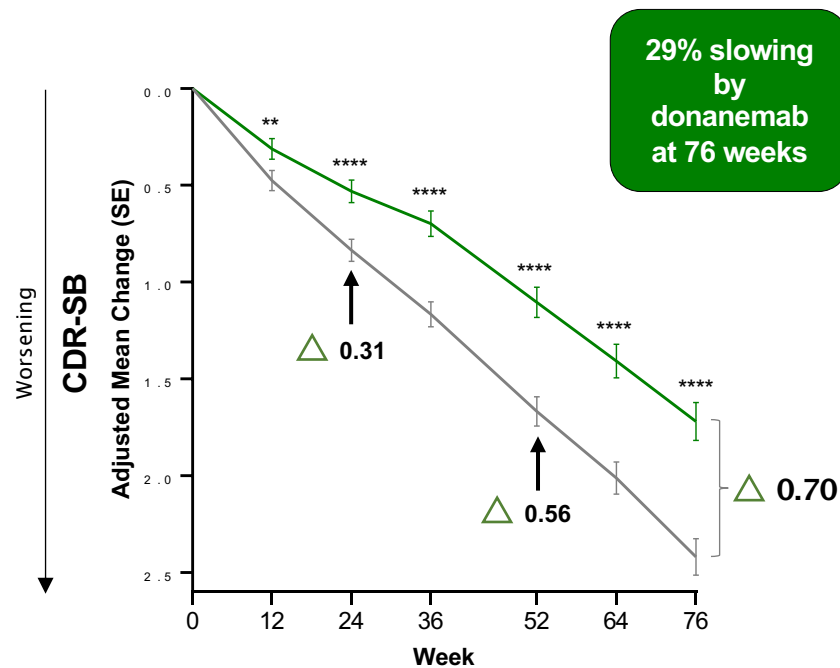
CDR-SB

CDR-SB: Low-medium Tau Population



— Placebo	569	561	540	516	486	461	459
— Donanemab	546	530	499	471	451	418	424

CDR-SB: Combined Tau Population

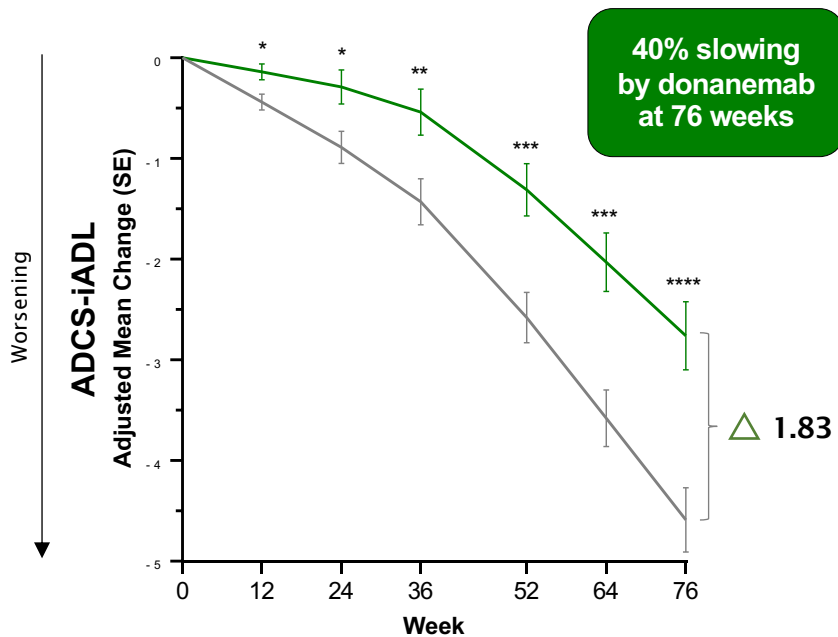


— Placebo	838	825	784	752	713	678	672
— Donanemab	794	774	731	682	650	603	598

Slide courtesy Lilly; Adapted from Sims J.R., JAMA, 2023

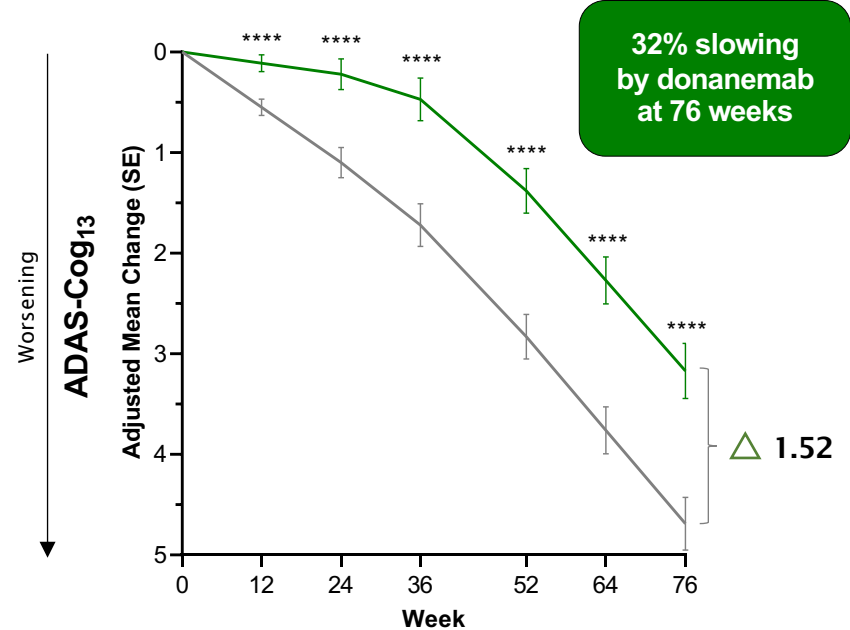
ADCS-iADL and ADAS-Cog₁₃

ADCS-iADL: Low-medium Tau Population



— Placebo	562	551	528	510	479	454	451
— Donanemab	535	521	490	462	444	411	420

ADAS-Cog₁₃: Low-medium Tau Population



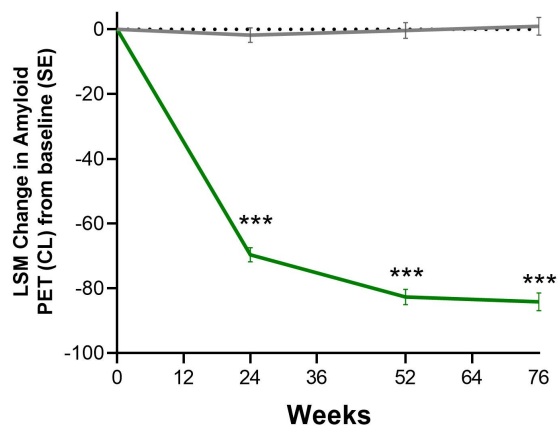
— Placebo	570	568	544	517	491	463	460
— Donanemab	550	536	507	477	455	424	431

Slide courtesy Lilly; Adapted from Sims J.R., JAMA, 2023

Donanemab: Amyloid PET

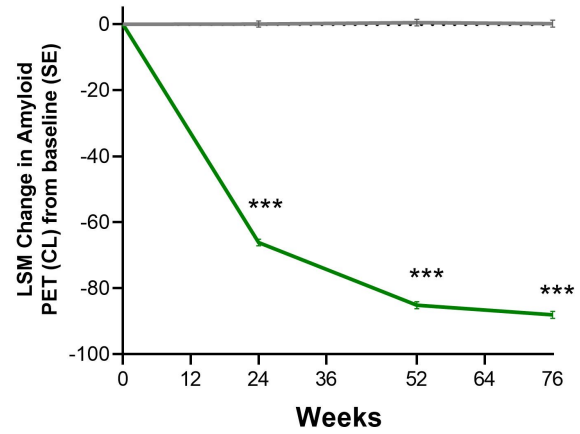
Phase 2[†] Population

84 CL decrease by donanemab at 76 weeks



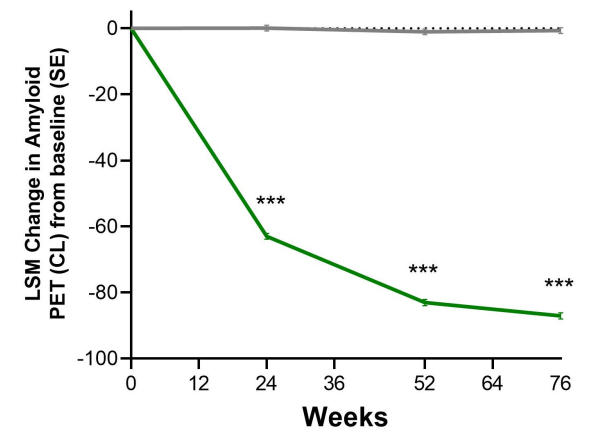
Phase 3 Low-medium Tau Population

88 CL decrease by donanemab at 76 weeks



Phase 3 Combined Population

87 CL decrease by donanemab at 76 weeks



Treatment-emergent adverse events

Treatment-Emergent AE ≥5%#

Preferred Term, n (%)	Placebo (N=874)	Donanemab (N=853)
Participants with ≥1 TEAE	718 (82.2)	759 (89.0)
ARIA-E	17 (1.9)	205 (24.0)
ARIA-H	65 (7.4)	168 (19.7)
COVID-19	154 (17.6)	136 (15.9)
Headache	86 (9.8)	119 (14.0)
Fall	110 (12.6)	114 (13.4)
Infusion-related reaction	4 (0.5)	74 (8.7)
Superficial siderosis of CNS	10 (1.1)	58 (6.8)
Dizziness	48 (5.5)	53 (6.2)
Arthralgia	42 (4.8)	49 (5.7)
Urinary tract infection	59 (6.8)	45 (5.3)
Diarrhea	50 (5.7)	43 (5.0)
Fatigue	45 (5.1)	42 (4.9)

in donanemab group after rounding

Slide courtesy Lilly; Adapted from Sims J.R., JAMA, 2023

Summary of ARIA and macrohemorrhage

Event ^a , n (%)	Placebo (N=874)	Donanemab (N=853)
Any ARIA (-E or -H)	130 (14.9)	314 (36.8)
Any SAE of ARIA	0 (0)	14 (1.6)
ARIA-E	18 (2.1)	205 (24.0)
Asymptomatic	17 (1.9)	153 (17.9)
Symptomatic	1 (0.1) ^b	52 (6.1)
SAE of ARIA-E	0 (0)	13 (1.5)
ARIA-H	119 (13.6)	268 (31.4)
SAE of ARIA-H	0 (0)	4 (0.5)
Isolated ARIA-H	108 (12.4)	108 (12.7)
Macrohemorrhage	2 (0.2)	3 (0.4)
SAE of Macrohemorrhage	1 (0.1)	1 (0.1)

- ARIA-E events were largely mild to moderate radiographically (94%)
- Commonly reported symptoms of symptomatic ARIA-E were headache and confusion

Studienergebnisse Überblick

	Lecanemab	Donanemab
MCI due to AD, mild AD	MMSE>22	MMSE>20
Biomarkernachweis	Amyloid PET oder CSF	Amyloid und Tau PET
Dauer	18 mo = 72 wo	76 wo
Alter (Jahre)	50-90	60-85
Infusionsfrequenz	alle 2 Wo	alle 4 Wo
CDR SB	27.1%	36% (28.9%)*
IADRS	-	35.1% (22.3%)*
CDR- SB (Gewinn in Mo) im Zeitraum von 18 Monaten	5.3	7.5
Infusionsassoziierte Reaktionen	26.4 %	8.7%
ARIA - E	12.6%	24%
ARIA - H (gesamt)	17.3%	19.7%

* In Klammer Zahlen für Patient*innen mit niedrigem, mittlerem und hohem Tau im PET

MAB - take home



bewirken eine deutliche Verringerung der β -Amyloid-Plaques im Gehirn und eine Verlangsamung der klinischen Verschlechterung



führen zu amyloidbedingten Bildgebungsanomalien (ARIA), die in der Regel asymptomatisch sind, aber schwerwiegend sein können und eine vorausschauende Behandlung erfordern

Empfehlungen zur angemessenen Anwendung

Diagnose einer Alzheimer Erkrankung in frühen Stadien (MMSE >20)

Gesicherte Biomarkerdiagnose (Amyloid PET oder AD Biomarker im Liquor)

MRT des Schädels zu Beginn der Therapie mit Ausschluss einer CAA und eines hohen vaskulären burdens

MRT im Verlauf der Therapie

Ausschluss von Patient*innen mit Antikoagulation, keine Thrombolyse

Bestimmung des APOE4 Genotyps und entsprechende Patientenaufklärung

Erstellung eines Registers

Aufklärung und Einverständnis des Patienten mit entsprechender Dokumentation

Wo wir stehen



Demenzerkrankungen sind eine der größten gesamtgesellschaftlichen medizinischen Herausforderungen



Bisher war aufgrund der geringen Interventionsmöglichkeiten eine gemächliche Diagnostik akzeptierbar



Das therapeutische Zeitfenster für die Intervention wird sich stark verkleinern



Der Bedarf an Screening und Aufklärung wird massiv steigen

Das hat zur Folge

Überlastung des PC
Bereichs durch
worried well

Hohe Latenzen bis
zum Erreichen des
spezialisierten
Zentrums

Verpassen des
therapeutischen
Fensters

Was uns fehlt

Vereinheitlichung der
Zuweisungswege für
Menschen mit
Demenzerkrankungen

Triagierung der
Kapazitäten in der
Pipeline zur
disease modifying
therapy

Patientenweg

Allgemeinmedizin: Anamnese,
Screeninguntersuchung

Fachärzte: neuropsychologische Testung,
Labor, MRT

Spezialisierte Gedächtnisambulanzen: Amyloid
PET oder Liquor AD Biomarker, Einstellung und
Verabreichung von monoklonalen Antikörpern

Kombination: Progression von SCD/MCI zu AD

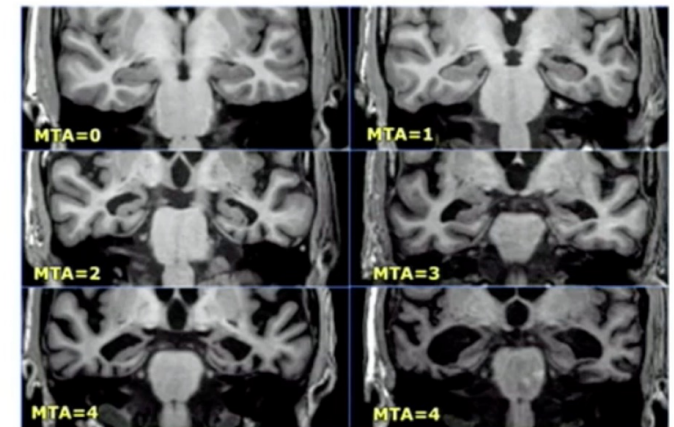
Blood-tests



Brief cognitive tests



MRI of the brain



Palmqvist et al, Nat Med 2021

Number of People on Alzheimer's disease continuum in Austria and Vienna (in Thousands)

	Austria	Vienna
AD dementia	72.3 (59.6-86.9)	13.1 (10.8-15.7)
Prodromal AD (MCI)	193.4 (121.0-300.4)	34.7 (21.6-54)
Preclinical AD	661.1 (550.7-769.3)	123.4 (102.6-144.1)
Full AD continuum	926.9 (731.4-1,156.6)	171.2 (135-213.8)

Adaptiert für Österreich nach Gustavsson A., Alz&Dem, 2022

Geschätzte Patientenzahl in Österreich und Wien

	Österreich	Wien	
Alter 55+	3.000.000	700.000	
MCI Screening positiv	416.000	95.000	13,6%
Alzheimer Biomarker positiv	84.000	19.000	2,8%
Therapie indiziert	67.000	15.000	2,2%

Adaptiert für Österreich nach Hlavka et al, Rand report, 2018

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

