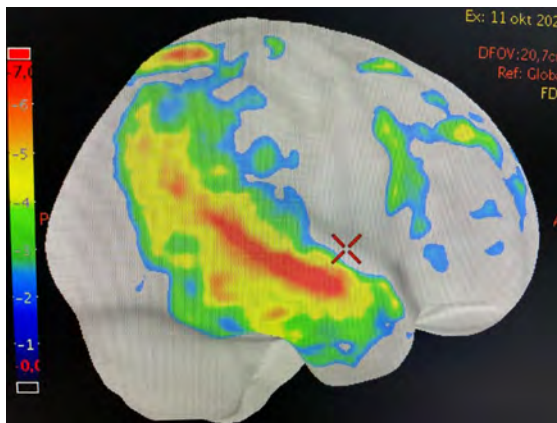


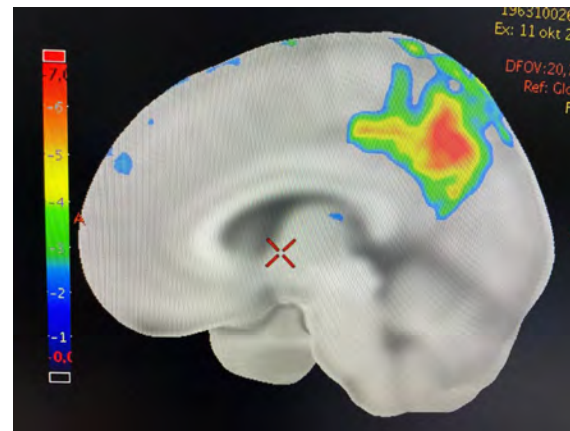
Från tacrine till immunterapi: 37 års försök att behandla Alzheimers sjukdom



Alzheimer innebär att två elaka proteiner tappas sin normala form och funktion: 1. amyloid beta 2. tau



PET-bild som visar nedsatt upptag av glukos som tecken på neurodegeneration i bakre hjäss- och tinninglober



231004

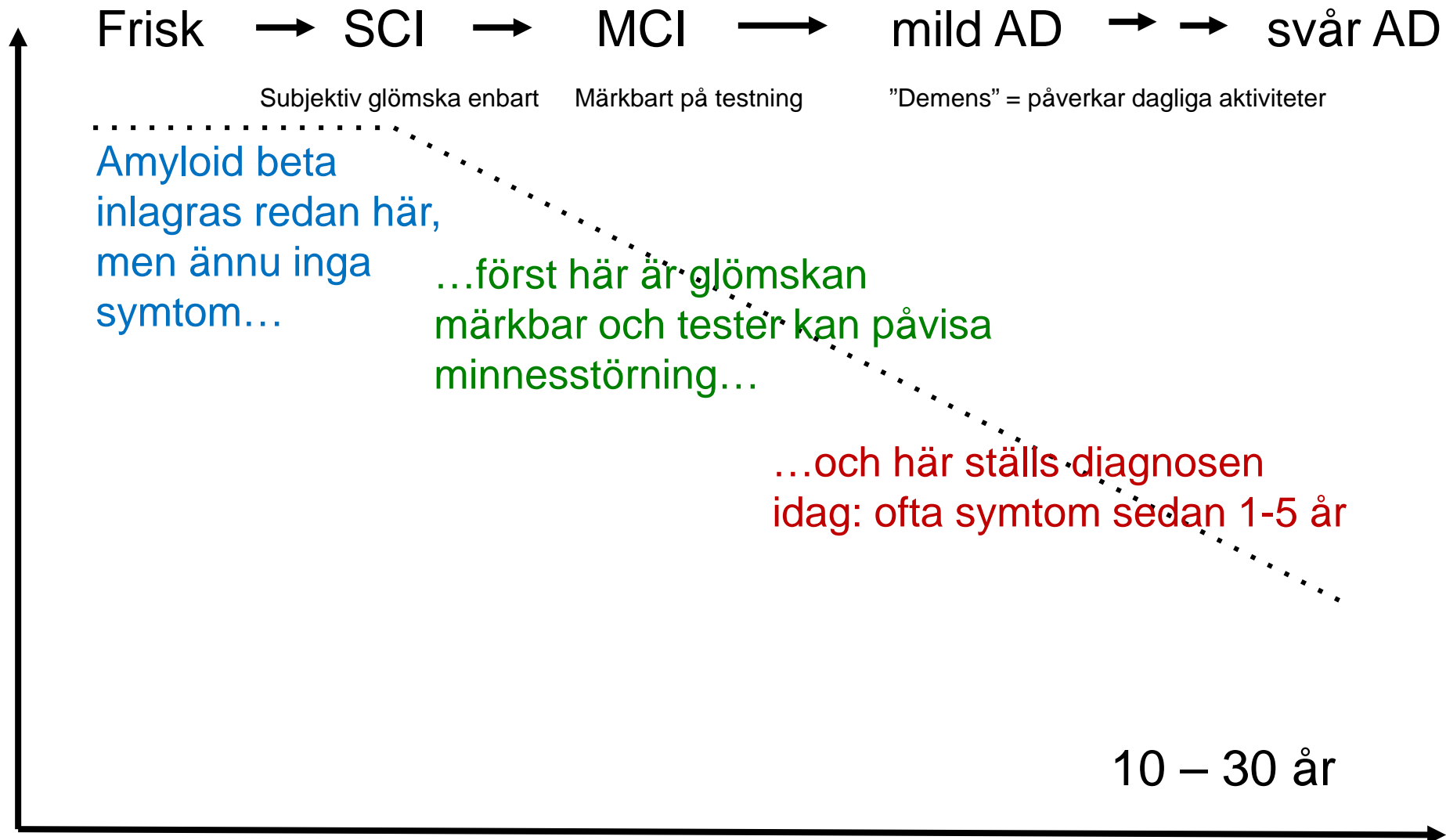
Lena Kilander

överläkare, professor

Minnes- och geriatrikmottagningen

Akademiska sjukhuset/IFV, Uppsala universitet

Förloppet vid Alzheimer: amyloid beta-inlagringen börjar långt före symtom → effektiv bromsande behandling måste starta mycket tidigt

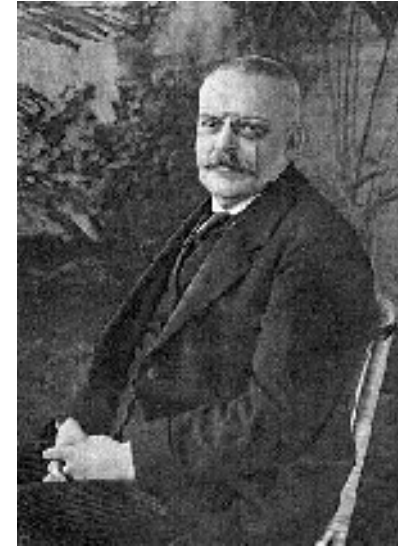


Dr Alzheimer 1906: senila plack (A β) och neurofibrillära nystan (tau)

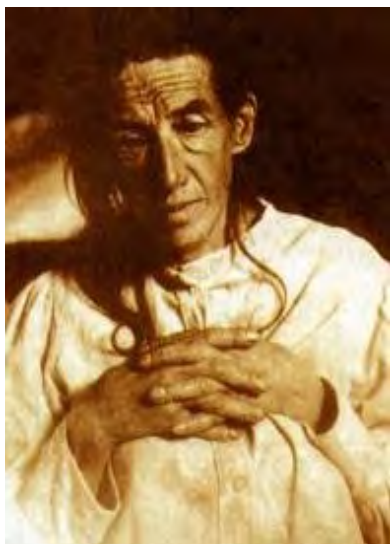


”Ich habe mich verloren!”

”Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde”



Dr Alzheimer 1906: senila plack (A β) och neurofibrillära nystan (tau)



”Ich habe mich verloren!”

”Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde”



2:a ICAD, Toronto 1990:
baptister och tauister!

Stor optimism pga positiva
resultat för tacrine!
(kolinesterashämmare)



Äntligen!

Den första acetylkolinesterashämmare tacrine (Cognex) registrerades 1995

**"Oral Tetrahydroaminoacridine in Long-Term Treatment of Senile Dementia, Alzheimer Type."
Summers WK, N Engl J Med 1986**

- Måttlig-svår Alzheimers sjukdom, n=17, ingen placebo grupp
- Signifikant förbättring av globala funktioner, orientering och inlärning....
...och att spela golf!

Men: illamående och diarréer, leverpåverkan, dosering 4 ggr/dag...,
...så snart var tacrin-eran över, och följdes av Donepezil 1997
samt Rivastigmin och Galantamin, och Memantin 2001...

...och mängder med studier på andra läkemedel på 1990- och 2000-talen...

Hur man mäter effekt i kliniska prövningar (1): exempel på kognitiva test

- **MMSE** 0-30 poäng
orientering, minne, räkna 80-7..., skriva, kopiera figur... ↓ 1-3 p/12 månader
- **ADAS-cog** (0-70/80/90 poäng) ↓ 4-7 p/18 månader

Hitta ord, förståelse, minnas instruktioner, benämna föremål, följa instruktioner, kopiera figurer, sända ett brev, orientering, inläring och minne (10 ord)

1 p MMSE approx = 2 p ADAS-cog

”Klinisk meningsfull förbättring” innebar på 90- och 00-talen
≥ 2-3 p ADAS-cog Δ läkemedlet vs placebo efter 6-12 månader

(och hundratals andra kognitiva test)

MMSE: Folstein -75; ADAS-cog: Mohs -85

Hur man mäter effekt i kliniska prövningar (2): ADL och globalt

ADL skalor:

IADL: handla, betala räkningar, laga mat, delta i olika aktiviteter...

PADL: duscha, klä på sig....

enligt anhörig

- **ADCS-ADL**: 23 items, 0-78 poäng

Hur man mäter effekt i kliniska prövningar (2): ADL och globalt

ADL skalor:

IADL: handla, betala räkningar, laga mat, delta i olika aktiviteter...

PADL: duscha, klä på sig....

enligt anhörig

- **ADCS-ADL**: 23 items, 0-78 poäng

Global/helhet:

- **CIBIC+** (Clinician's Interview-Based Impression of Change with Caregiver Input):

Övergripande, kognitiv, beteende och ADL jämfört med baseline: 1 = uttalad förbättring, 7 = dito försämring
Ratern blindad för andra skalor. "Förbättrad" = 1-3; "Oförändrad eller förbättrad" = 1-4.

- **CDR** (Clinical Dementia Rating scale): 0.5; 1; 2; 3 och **CDR-SB**: 6 domäner x 0-3, max 18 p

Minne, orientering, omdöme och problemlösning, 'community affairs', hem och hobbies,
personlig ADL, baserad på anhörig och patient, semi-strukturerade intervjuer (inte alltid up-to-date...)

Donepezil kom först, 1997, bara milda biverkningar, och är ännu 2023 det mest använda Alz-läkemedlet

Donepezil improves cognition and global function in AD: a 15-week, double-blind, placebo-controlled Study. (Rogers SL, Arch Int Med -98)

n=468, 15 veckor

Medel skillnad donepezil-placebo

Δ MMSE: 5 mg 1.0 p; 10 mg 1.3 p

Δ ADAS-cog: 5 mg 2.5 p; 10 mg 3.1 p

CIBIC+: förbättrad eller oförändrad globalt: 75% 10 mg vs 55% placebo

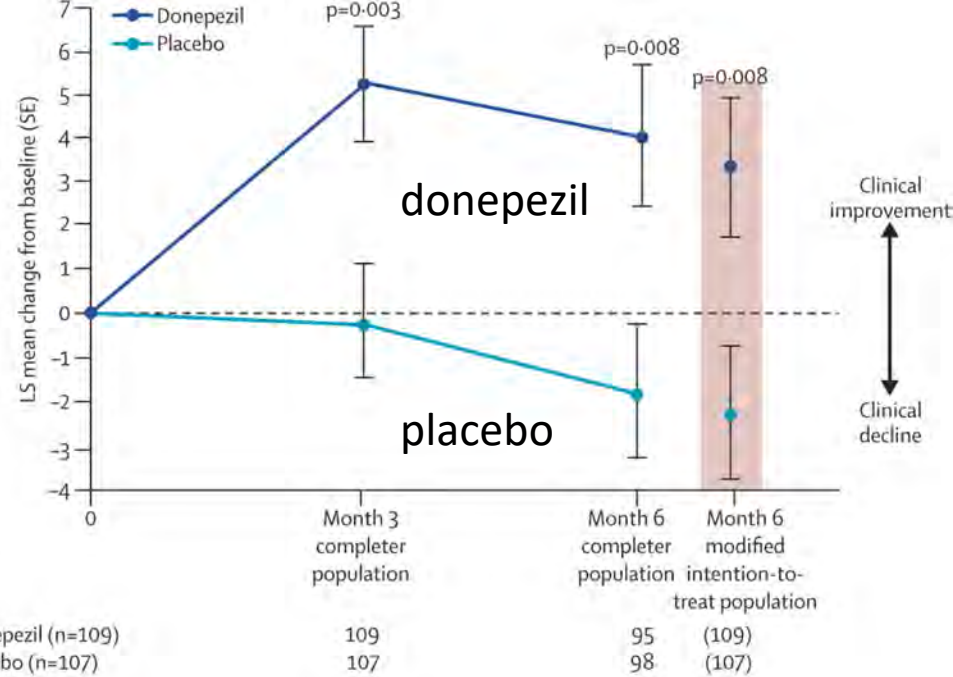
Sedan följde åtskilliga 6 månaders-studier och en 12 månaders studie med liknande resultat vid Alzheimer, mild-måttlig demens (MMSE 15-25 p), och liknande resultat för Rivastigmin och Galantamin.

Många tror (vill tro) att donepezil har bäst effekt vid tidig sjukdom, men 0 evidens för behandling av MCI-AD, och det har störst effekt vid svår demens!

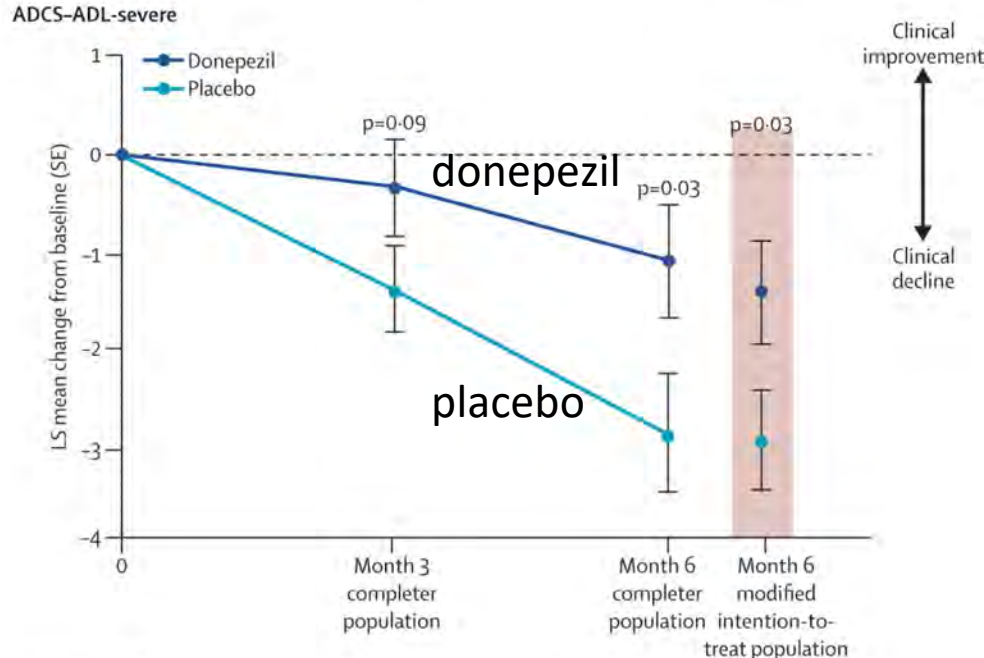
SAD-studien (severe AD):

216 pat varav 193 fullföljde 6 månader, demensboenden i Sverige, MMSE 1-10 p

Donepezil > placebo kognitiva test:
MMSE (0-30) Δ 1.4 p, $p=0.009$



Donepezil (n=109)
Placebo (n=107)



Donepezil (n=109)
Placebo (n=107)

Donepezil > placebo personlig ADL:
ADCS-ADL severe Δ 1.6 p, $p=0.03$
t.ex toalettbesök

”Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study.” (Winblad B, Lancet -06)

Memantin: stabiliserar glutamat aktiviteten i NMDA receptorerna
(ursprungligen tänkt som ett Parkinson-läkemedel!)

Memantine in severe dementia: results of the 9M-best study.

(Winblad B, Geriatr Psych -99)

n=166, 12 veckor. AD + vaskulär demens, MMSE <10 p, sjukhem i Lettland
'Förbättring' på CGI-C för 73% av memantin-behandlade vs 45% av placebo-behandlade

Memantine in moderate-to-severe Alzheimers disease.

(Reisberg B, N Engl J Med -03)

n=252, 28 veckor 72% fullföljde.
Memantin > placebo på ADCS-ADL-severe, SIB och CIBIC+

OBS att INGEN effekt vid mild demens (bl.a Cochrane-rapport -19)

Slutsatser kolinesterashämmare och memantin (SBU-rapporten 2005):

- Måttligt stark evidens för att donepezil och galantamin förbättrar eller bibehåller global funktion vid mild-måttlig demens; för 57-75% av patienterna jämfört med 42-56% av placebo (65% vs 50%)
- Begränsade effekter på kognitiva test efter 6 (-12) månader med donepezil, rivastigmin respektive galantamin, med drygt 1 p bättre resultat på MMSE och 1.4 – 3.9 p på ADAS-cog
- Begränsad evidens för att memantin har viss effekt vad gäller förbättrad/bibehållen globala och kognitiva funktioner vid måttlig-svår demens (3-14 p)

PLACEBO ÄR OCKSÅ EN BRA MEDICIN!

Efter 6 månader:

- ADAS-cog ≥ 4 p bättre hos 15% av placebo-behandlade
- Förbättring globalt (CIBIC): hos 20% av placebo-behandlade
- Förbättrad eller oförändrad CIBIC: 55% av placebo-behandlade

Placebo är särdeles effektivt vid behandling av BPSD!

625 patienter med svår demens på psykiatrisk klinik, studie 12 veckor:
>50% minskning av vanföreställningar och aggressivitet
hos 33% som fick placebo; vs 45% av de som fick Risperidon 1 mg/d!

(Katz IR J Clin Psychiatry -99)



Ett axplock av möjliga läkemedel som failade 1990-2010...

Piracetam och cerebrolysin

Ganglioside GM1

Sabeluzol

Propentophylline

Selegiline

Idalopirdine

Ginkgo biloba

Cerebrolysin

DHA

Nimodipine och nilvadipine

Dimebon: Δ ADAS-COG vs placebo -4.0 p, (Doody RS, Lancet -08)! Men, kunde inte replikeras...

Rosiglitazone och intranasal insulin

PBT2

Prednisolon, NSAIDs och andra anti-inflammatoriska läkemedel

Alzhemed

Encapsulated NGF (Nerve growth factor)

...och ett urval av andra intressanta som failade 2010 -

Kontinuerligt CSF dränage via VP shunt vs stängd shunt, n=215, 9 mån (*Silverberg GD, Neurology -08*).

Intravenöst immunoglobulin, fas III, inga positiva effekter (*Relkin NR, Neurology -17*)

Safety, Tolerability, and Feasibility of **Young Plasma Infusion** (*Sha SJ, JAMA Neurol -19*): n=18

Plasma exchange for Alzheimer's disease Management by Albumin Replacement (AMBAR) trial. 469 patienter; blodplasma ersattes med albumin och immunoglobuliner. 6 veckors intensiv behandling, därefter glesare under ett år. Spanien och USA. (*Boada M, Alzheimers Dement -19*).

Antiviral terapi: Valacyclovir (*Devanand DP, BMC Open -20*)

Beta- och gamma-sekretashämmare → mindre amyloid beta₄₂:
LY450139, Semagacestat, Verubecestat, Lanabecestat...

Anti-tau:

Tau vaccinet AADvac1

Gosuranemab, Tilavonemab, Semorinemab, Zagotenemab...

Alzheimers sjukdom, kort historik

1906. Dr Alzheimer beskrev det första fallet
- 1970 "Senil demens" är oftast Alzheimer! Och läkemedel mot Parkinson!
- 1976 Det är brist på signalämnet acetylkolin!
- 1984 De första kriterierna för diagnos, och nu vet vi också att amyloid β och tau är inblandade
- 1997 Donepezil = det mest använda läkemedlet ännu idag (ökar acetylkolin)
- 2001 Memantin. Vaccin mot Abeta misslyckas.
Analys av Abeta och tau i ryggvätska är till hjälp i diagnostiken.
- 2000 - Förfinade forskningskriterier för tidig diagnos. Amyloid PET och senare tau PET.
Många anti-amyloid β -läkemedel testas
- 2012 Vi deltar i en av de första A β -antikroppsstudierna: bapineuzumab, som inte lyckas, inte heller solanezumab, ponezumab, crenezumab, gantenerumab....
- 2021 Den första A β -antikroppen aducanumab godkändes med stor tvekan av FDA, den tvättade bort amyloid- β men hade nästan 0 effekt på kognitiva test i två stora studier
- 2022 Amyloid-antikroppen lecanemab visar liten positiv effekt även på kognitiva test!
Riktat sig mot protofibriller, baserat på Lars Lannfelts forskning om den arktiska mutationen

Aducanumab: De två stora fas III-studierna EMERGE & ENGAGE

Antal deltagare: 1650 x 2, varav 60% deltog hela studietiden

EMERGE (302)

	<u>Placebo förändring</u> <u>18 mån från baseline:</u>	<u>Δ hög dos (n=547) vs placebo:</u>	
CDR-SB	1.74	- 0.39	p=0.012
MMSE	- 3.3 p	0.6 p	p=0.049
ADAS-cog 13	5.16 p	- 1.40 p	p=0.0097
ADCS-ADL-MCI	-4.3	1.7	p=0.0006

ENGAGE (301)

	<u>Placebo förändring</u> <u>18 mån från baseline:</u>	<u>Δ high dose (n=555) vs placebo:</u>	
CDR-SB	1.56	0.03	p=0.833
MMSE	- 3.5 p	- 0.1 p	p=0.810
ADAS-cog 13	5.14 p	- 0.59 p	p=0.258
ADCS-ADL-MCI	- 3.8	0.7	p=0.151

Aducanumab

20-11-06:

FDA:s Advisory Board besvarar frågan:

“Does study 302 (EMERGE), viewed independently and without regard for Study 301 (ENGAGE), provide strong evidence that supports the effectiveness of aducanumab for the treatment of Alzheimer’s disease?”

Ja:	1 röst
Nej:	8 röster
Vet inte:	2 röster

June -21: FDA godkänner i USA, men mer data på effekt krävs!

December -21: EMA godkänner inte för Europa

December -21: American Association of Neurologists: rekommenderar ej!

Lecanemab (Leqembi) godkänd av FDA juli -23 och Japan sep -23

CLARITY-studien: lecanemab vs placebo

Ett par tester (repetition):

- **ADAS-cog** (0-80 p): 4-7 p minskning över 18 månader vid tidig AD
"Kliniskt meningsfull effekt": 2-3 p bättre än placebo
- **CDR-SB** (0-18 p): 0,7-1,7 p minskning per 18 månader månader vid tidig AD
"Kliniskt meningsfull effekt": ≥ 1 p bättre än placebo (Strauss D -19)

Resultat från CLARITY: antikroppen lecanemab mot placebo 1795 patienter deltog, infusion varannan vecka i 18 månader

Primärt utfallsmått den globala skalan CDR-SB (0-18 p)

	<u>Placebo</u>	<u>Lecanemab</u>
Vid starten:	3.20 p	3.20 p
Efter 18 mån:	4.86 p	4.41 p*

Δ 0.45 p, p=0.00005
Symtomgivande ARIA-E 2.8%

Sekundärt utfallsmått bl.a det kognitiva testet ADAS-cog (0-90 p)

Skillnad lecanemab – placebo efter 18 månader: **1.44 p**

Resultat från CLARITY: lecanemab-antikroppen mot placebo 1795 patienter deltog, infusion varannan vecka i 18 månader

Jämfört med Donepezil

Primärt utfallsmått den globala skalan CDR-SB (0-18 p)

	<u>Placebo</u>	<u>Lecanemab</u>
Vid starten:	3.20 p	3.20 p
Efter 18 mån:	4.86 p	4.41 p
		Δ 0.45 p, p=0.00005 Symtomgivande ARIA-E 2.8%

Donepezil, 3 studier: Δ 0.40 – 1.00 p efter 6 mån

Sekundärt utfallsmått bl.a det kognitiva testet ADAS-cog (0-90 p)

Skillnad lecanemab – placebo efter 18 månader: 1.44 p

Skillnad donepezil – placebo efter 6 månader: medel 2.0-2.9 p (1.4-3.9 p)

Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

C.H. van Dyck et al

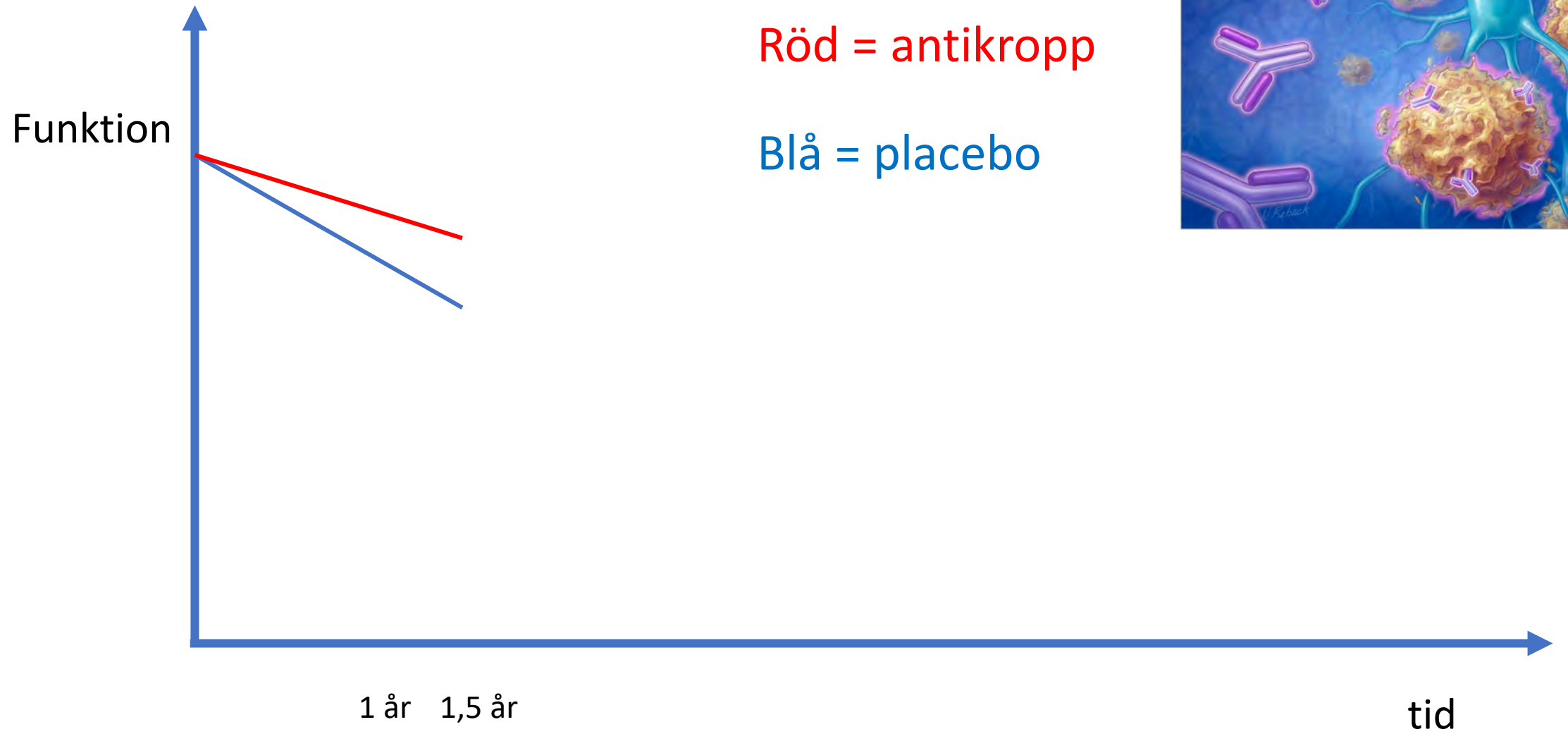
The New England Journal of Medicine, November 29 2022

RESULTS

A total of 1795 participants were enrolled, with 898 assigned to receive lecanemab and 897 to receive placebo. The mean CDR-SB score at baseline was approximately 3.2 in both groups. The adjusted least-squares mean change from baseline at 18 months was 1.21 with lecanemab and 1.66 with placebo (difference, -0.45 ; 95% confidence interval [CI], -0.67 to -0.23 ; $P < 0.001$). In a substudy involving 698 participants, there were greater reductions in brain amyloid burden with lecanemab than with placebo (difference, -59.1 centiloids; 95% CI, -62.6 to -55.6). Other mean differences between the two groups in the change from baseline favoring lecanemab were as follows: for the ADAS-cog14 score, -1.44 (95% CI, -2.27 to -0.61 ; $P < 0.001$); for the ADCOMS, -0.050 (95% CI, -0.074 to -0.027 ; $P < 0.001$); and for the ADCS-MCIADL score, 2.0 (95% CI, 1.2 to 2.8 ; $P < 0.001$). Lecanemab resulted in infusion-related reactions in 26.4% of the participants and amyloid-related imaging abnormalities with edema or effusions in 12.6%.

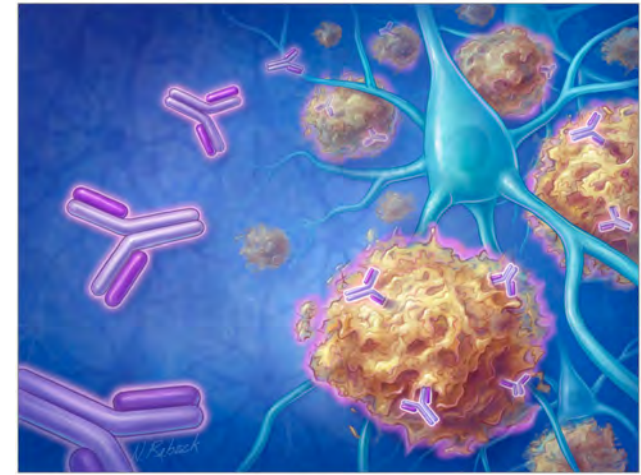
CONCLUSIONS

Lecanemab reduced markers of amyloid in early Alzheimer's disease and resulted in moderately less decline on measures of cognition and function than placebo at 18 months but was associated with adverse events. Longer trials are warranted to determine the efficacy and safety of lecanemab in early Alzheimer's disease.

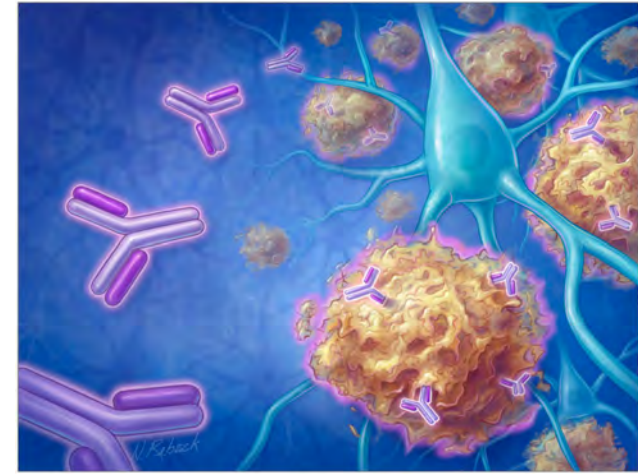


Röd = antikropp

Blå = placebo

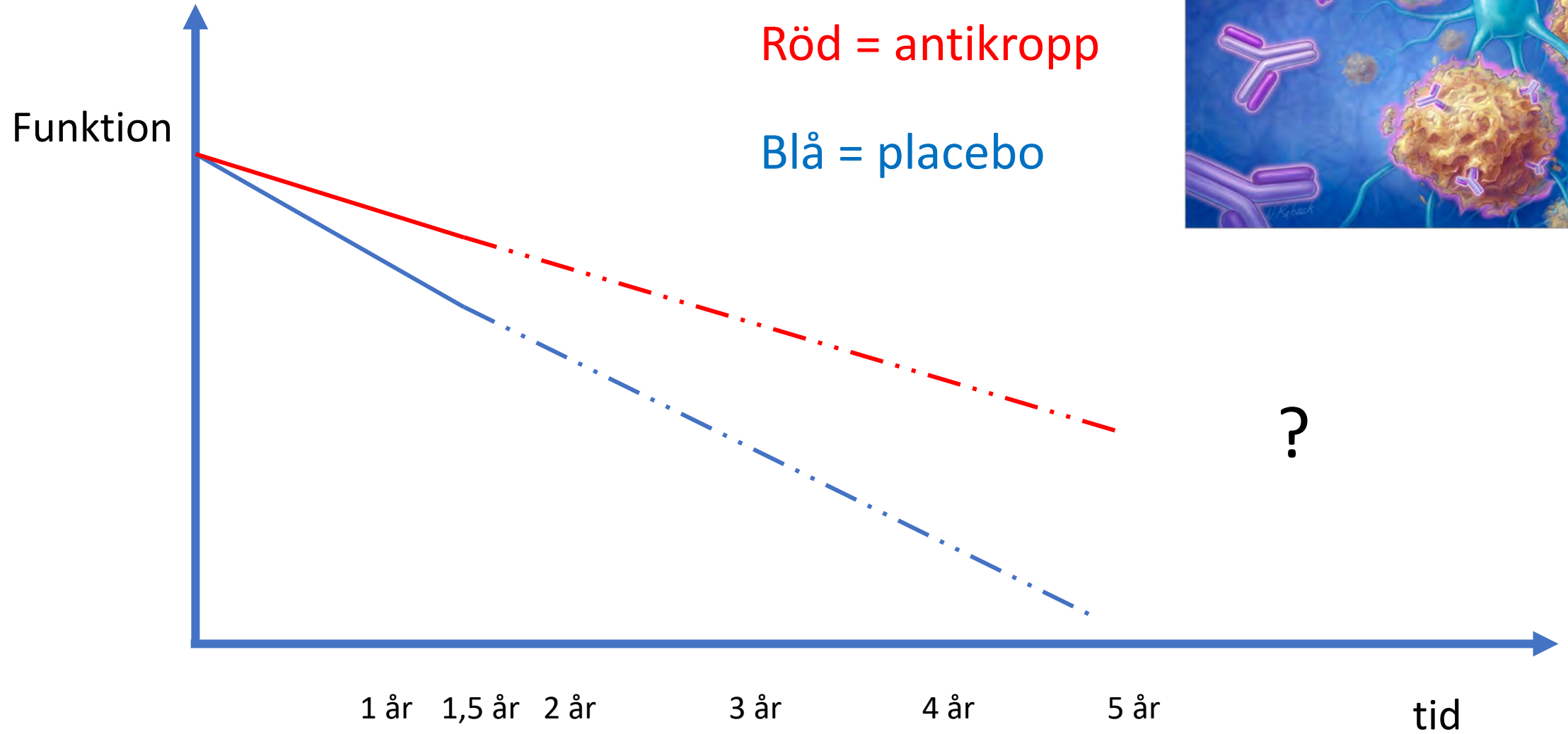


Vilka effekter på lång sikt?

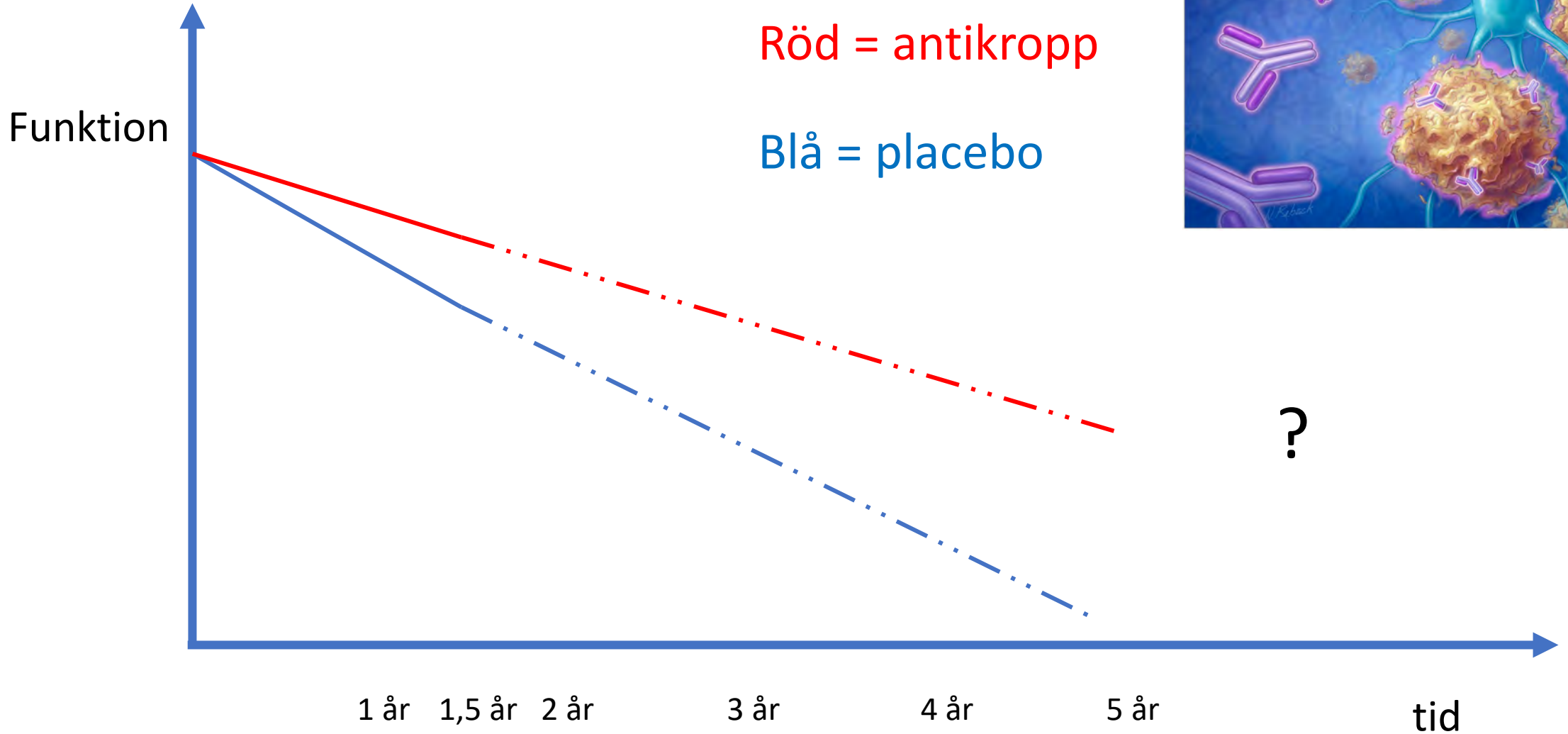
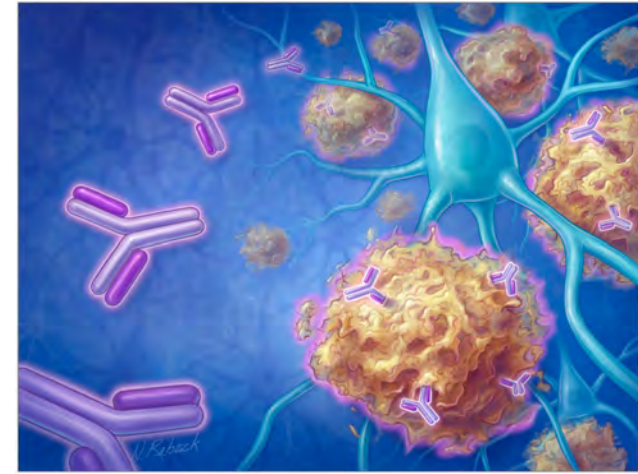


Röd = antikropp

Blå = placebo



Vilka effekter på lång sikt?



CLARITY: Ingen signifikant effekt på e4/e4 (eller <65 år?), och sämre för kvinnor (12%) än för män(43%)??

SPÄNNANDE STUDIE SOM PÅGÅR

- Kan lecanemab bromsa förloppet redan "innan det börjar"?

Bakgrund: Inlagringen av amyloid-beta startar redan 10-15 år innan första symtom.
AHEAD 3-45 Study startade juli -20: Prevention av Alzheimers sjukdom?

Kognitivt friska personer som har amyloid-inlagring enligt PET
slumpas till behandling med lecanemab eller placebo under 4 år
Svar väntas cirka 2025!

Rafii MS, Alz Dem -23

Och den senaste Abeta-antikroppen: Donanemab

N=1736, med ganska mycket eller mycket tau-inlagringar (PET)
"Slowed clinical decline by 35% compared to placebo...
40% less decline in the ability to perform ADLs..."

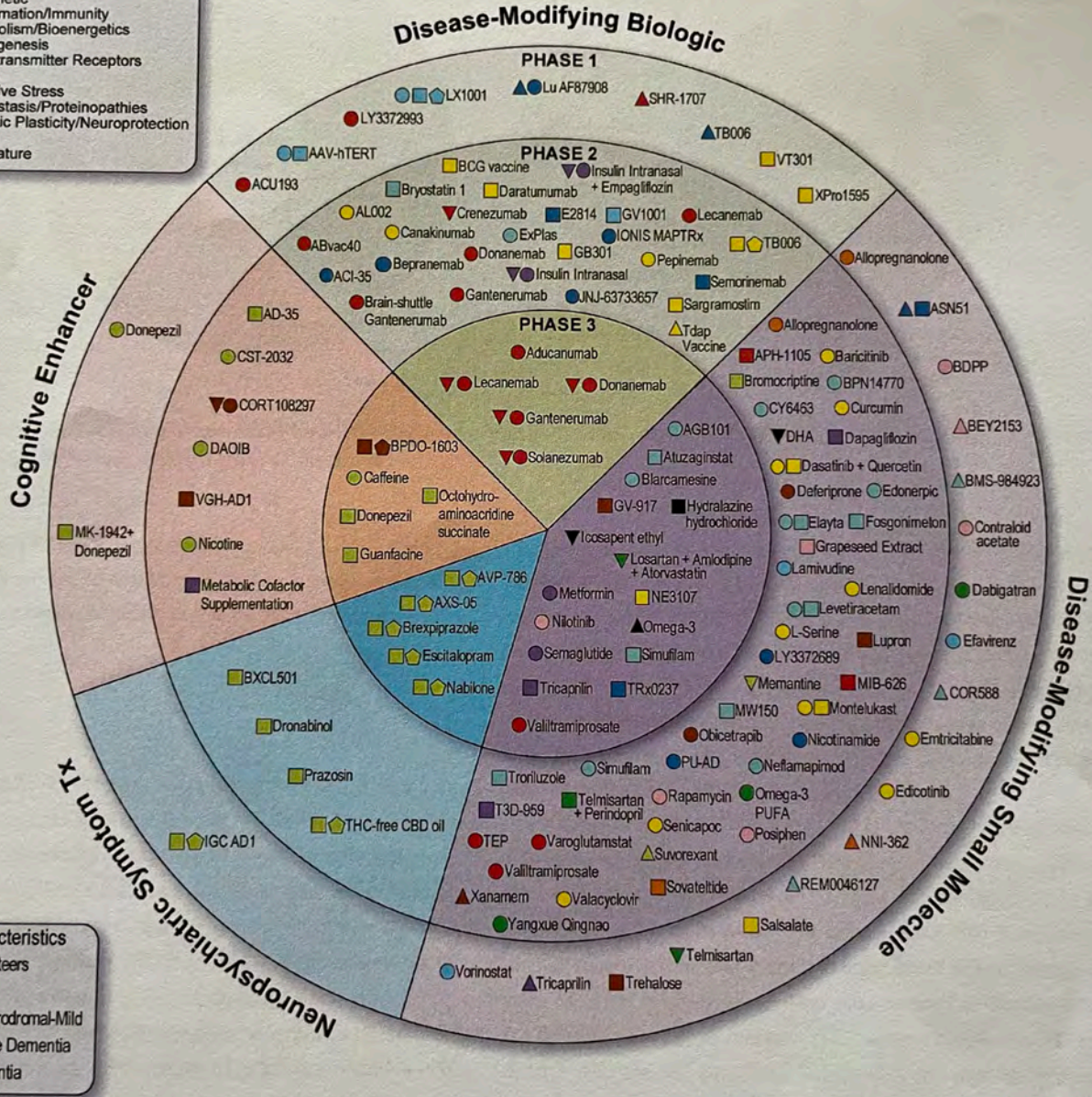
CDR-SB 29% slowing of decline

24% fick ARIA-E (hjärnödem) varav 6% med symtom, varav 2-3 dödsfall

Lilly 230503

2022 Alzheimer's Drug Development Pipeline

- Mechanism of Action**
- Amyloid
 - Epigenetic
 - Inflammation/Immunity
 - Metabolism/Bioenergetics
 - Neurogenesis
 - Neurotransmitter Receptors
 - Other
 - Oxidative Stress
 - Proteostasis/Proteinopathies
 - Synaptic Plasticity/Neuroprotection
 - Tau
 - Vasculature



- Subject Characteristics**
- ▲ Healthy Volunteers
 - ▼ Preclinical
 - Prodromal / Prodromal-Mild
 - Mild-Moderate Dementia
 - ◆ Severe Dementia

Pågående kliniska prövningar fas 1-3 jan 2022:
 143 preparat; 83% är sjukdomsmodifierande (DMT); 33% av dessa är biologiska, 67% små molekyler

- Siktat in sig på:**
- Amyloid 17%
 - Tau 11%
 - Inflammation 19%
 - Neuroprotektion 16%

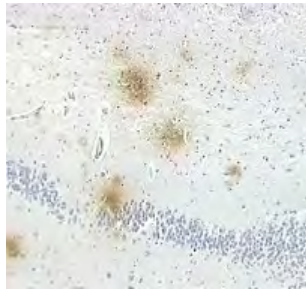
31 preparat är i fas 3: 21 st DMT varav 5 anti-amyloid: aducanumab, gantenerumab, solanezumab, lecanemab, donanemab
 Anti-tau: TRx0237

Totalt deltar > 50.000 patienter
 Genomsnittlig fas 3 har 1000 pat; pågår i 2 år

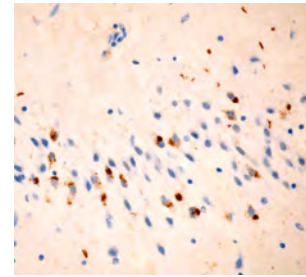
(Cummings J, Alzheimer's Dement -22)

FIGURE 1 Agents in clinical trials for treatment of Alzheimer's disease in 2021 (from clinicaltrials.gov as of the index date of January 5, 2022)

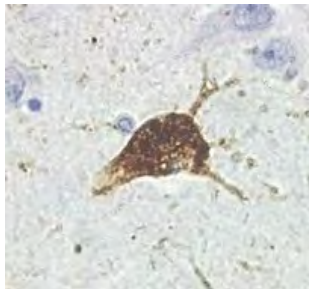
FORSKNING PÅGÅR: bromsa de elaka proteinernas framfart vid neurodegenerativa sjukdomar!



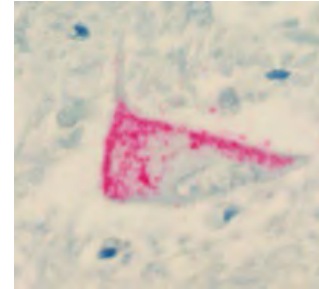
Amyloid beta:
Alzheimers sjukdom



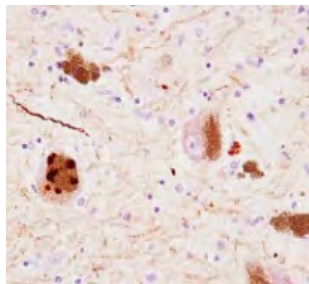
TDP-43: LATE (limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy): vanligt fynd hos 85+ och FTD, ALS, AD...



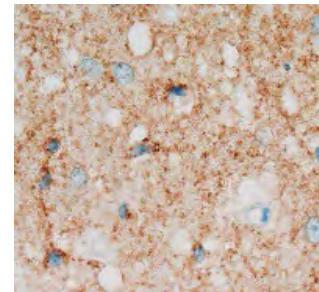
Tau-tangles:
Alzheimers sjukdom



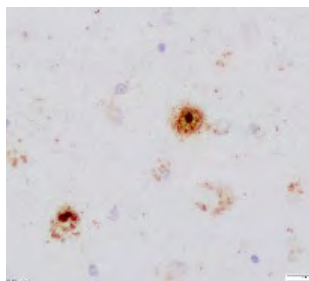
FUS:
frontallobsdemens/FTD



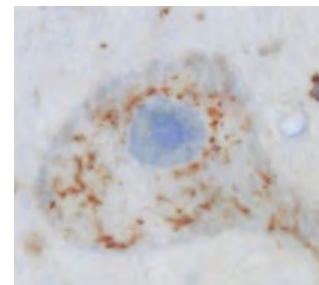
alfa-synuclein:
Parkinson, Lewy body sjukdom, MSA



Prionproteiner:
Creutzfeldt-Jakobs sjukdom



Huntingtin:
Huntingtons sjukdom



SOD-1 (superoxid-dismutas):
ALS