



Anti-Amyloid Strategien zur Behandlung der Alzheimer Krankheit-Handout

Kontroversen und Möglichkeiten

Dr. med. Anton Gietl, Leitender Arzt, Klinik für Alterspsychiatrie und Universität Zürich

Offenlegung

- Angestellt als Zentrumsleiter, stellvertretende Chefarzt in der PUK Zürich, Klinik für Alterspsychiatrie Zürich und als Leitender Arzt im Zentrum für Prävention und Demenztherapie der UZH
- Stiftungsgelder: Schweizerischer Nationalfonds, Synapsis Foundation, Stiftung für naturwissenschaftliche und technische Forschung, Empris Foundation
- Honorare als Berater, Advisory Boards, Vorträge: Biogen, Ely Lilly, OM Pharma,
- Studienarzt in gesponserten Forschungsprojekten/klinischen Studien: Neurimmune, MSD, Lundbeck, Biogen

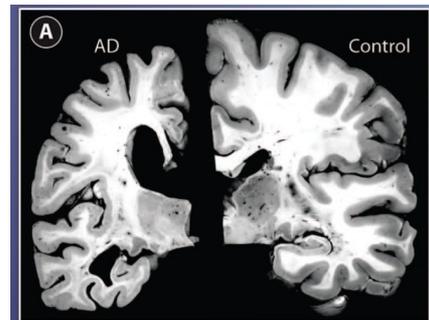
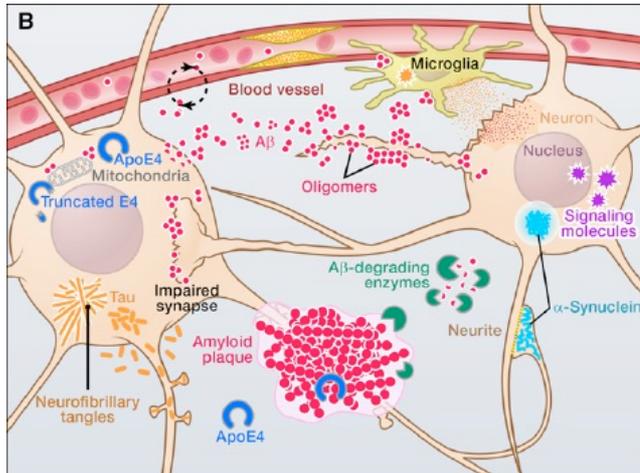
Inhalt

- Alzheimer Pathologie und Biomarker
- Studien zu Antikörpern mit klarer Reduktion der Beta-Amyloid Plaques im Gehirn
- Wichtige unerwünschte Wirkungen
- Kritische Aspekte
- Ausblick zur Optimierung der therapeutischen Möglichkeiten

Teil 1: Alzheimer Pathologie und Biomarker

Zusammenschau: Pathophysiologie der Alzheimer Krankheit

Nach Huang und Mucke, Cell, 2012

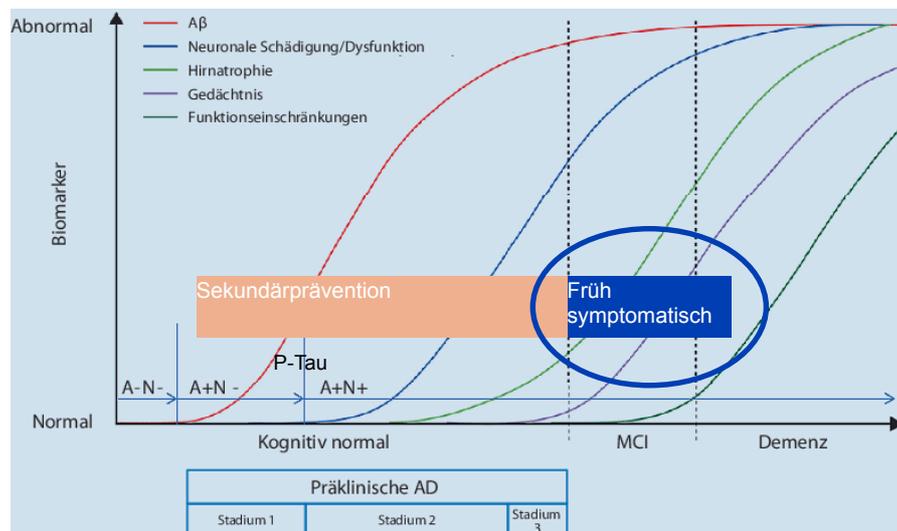


Holtzman et al., Science Translational Medicine, 2012

- Erste Veränderungen sind bereits Jahrzehnte vor der Diagnose nachweisbar

Der klinische Rahmen für die Studien- Biomarker gestützte Diagnostik

Modif: aus Fließbach und Schneider, Der Nervenarzt, 2018



Diagnostische Sicherheit vor dem Einsatz der modernen Biomarker

Beach et al., Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 2012

Diagnose in spezialisierten Zentren für Alzheimer Demenz in den USA (städtische universitäre Memorykliniken)

Von 525 Patienten mit einer klinisch wahrscheinlichen Alzheimer Krankheit erfüllten 88 nicht die Kriterien für eine pathologische AD Diagnose (→ positiver Vorhersagewert bei ca. 83%)

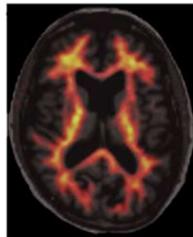
Von 271 Patienten die weder mögliche noch wahrscheinliche Alzheimer Krankheit als Diagnose erhielten hatten 107 die post mortem Diagnose einer Alzheimer Pathologie (-> negativer Vorhersagewert bei ca.60%)

Entwicklung einer Demenz aus einem MCI in Studien mit mehr als 5 Jahren Nachfolge ca. 40% (**Mitchell et al., Acta Psychiatrica Scandinavica, 2014**)

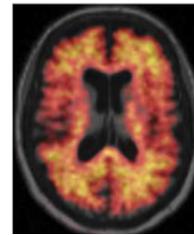
Biomarker für Beta-Amyloid – Beta-Amyloid PET (18 F-Florbetapir)



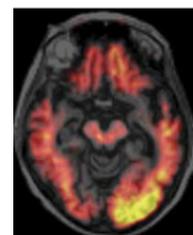
Amyloid negativ



Amyloid positiv diffus oben, zusätzlich fokal unten



Sevigny et al., Journal of Alzheimer's disease and Associated disorders, 2016



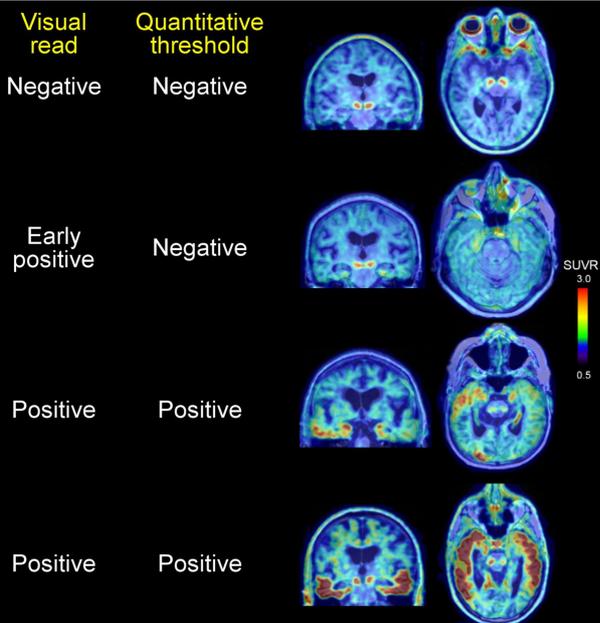
Ergebnisse zum Einsatz des Amyloid PET als Einschlusskriterium

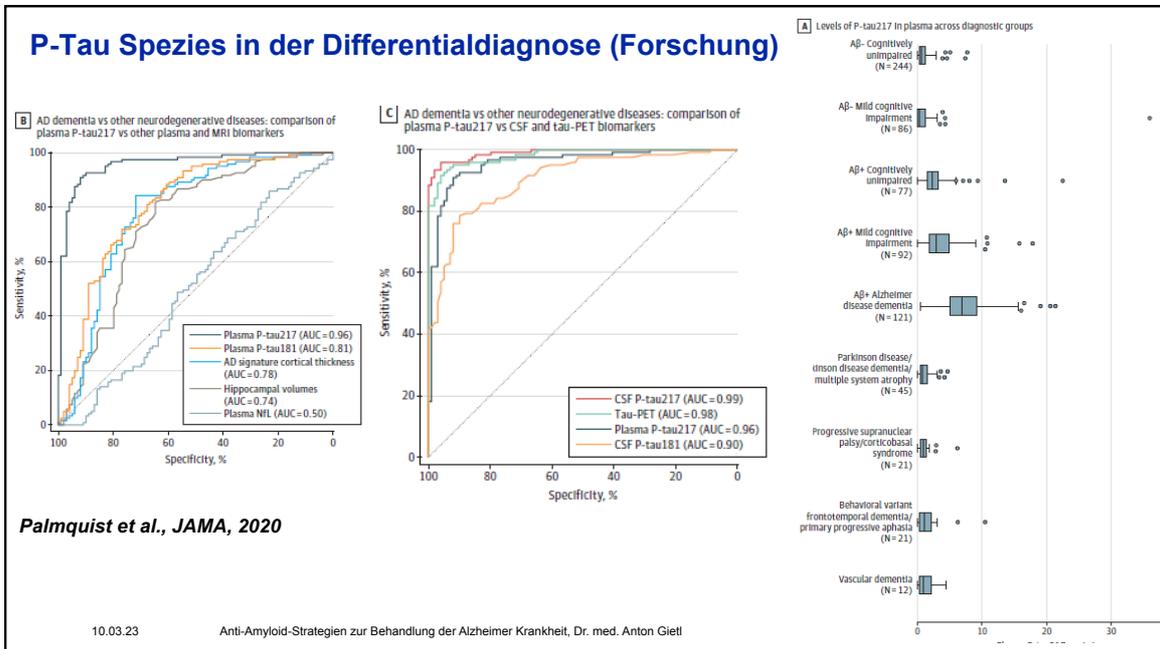
	Klinische Diagnose: Vermutete prodromale Alzheimer Krankheit N=139	Klinische Diagnose: Leichte Alzheimer Demenz
Positiv im Amyloid-PET	69 (50) (N/%)	100 (75) (N/%)
Apo E Epsilon 4 Träger	46 (71) (N/%)	64 (90) (N/%)
Apo E (kein Epsilon 4 Allel)	26 (35) (N/%)	36 (58) (N/%)

Modif nach: Sevigny et al., *Journal of Alzheimer's disease and Associated disorders*, 2016

Biomarker TAU-PET

Groot et al., *Journal of Nuclear Medicine*, 2022 (¹⁸F-RO948)





Weitere Marker

Neurofilament light chain protein (NfL)

- Bestandteil des neuronalen Zytoskeletts
- Allgemein bei axonaler Schädigung erhöht
- Zeigt Schäden an, aber differenziert nicht

Glial fibrillary acidic protein – GFAP

- Bestandteil des Zytoskeletts von Astrozyten
- Astrozytenaktivierung als Antwort auf Abeta-Ablagerung

Image from Tjensvoll et al., Journal of Neurology, 2020

Leuzy et al., EMBO Molecular Medicine, 2021
Abdelhak et al., Nature Reviews Neurology, 2022

10.03.23
Anti-Amyloid-Strategien zur Behandlung der Alzheimer Krankheit, Dr. med. Anton Gietl
Seite 12

Vorbereitung Blutbiomarker -Empfehlungen zum angemessenen Einsatz

Received: 11 May 2022 | Revised: 28 June 2022 | Accepted: 8 July 2022
DOI: 10.1002/alz.12756

Hansson et al., 2022

REVIEW ARTICLE

Alzheimer's & Dementia[®]
THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION

The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease

- **Beginn der Anwendung in spezialisierten Memorykliniken bei Patienten mit kognitiven Auffälligkeiten und Überprüfung mit etablierten Verfahren**
- Zu klärende Punkte:
 - Festlegen der Präanalytik
 - Testung der analytischen Stabilität
 - Prüfung des zusätzlichen Wertes für das klinische Management

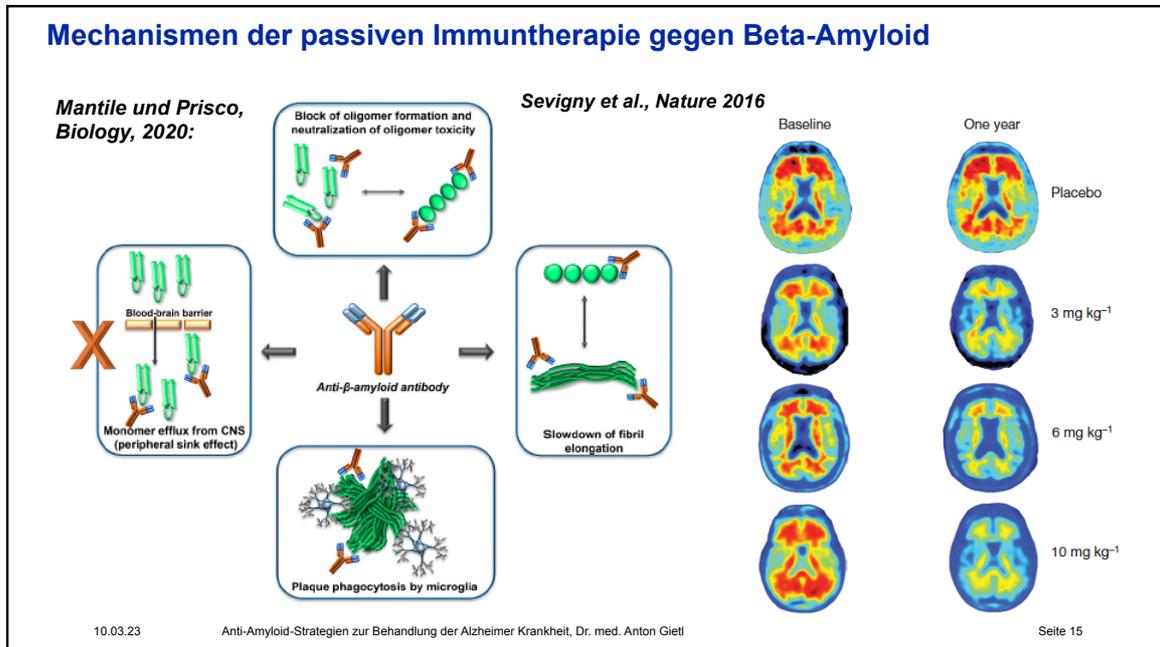
Teil 2: Antikörper mit klarer Entfernung von Beta-Amyloid aus dem Gehirn

Lecanemab (Leqembi) – eine Phase III Studie mit Nachweis einer klinischen Wirksamkeit – FDA: beschleunigte Zulassung, Einreichung für reguläre Zulassung akzeptiert (Antwort im Juni 2023 erwartet)

Aducanumab (Aduhelm) – zwei Phase III Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen – FDA beschleunigte Zulassung – bestätigende Studien zur klinischen Wirksamkeit gefordert

Gantenerumab – Zwei Phase III Studien ohne Nachweis einer klinischen Wirksamkeit

Donanemab – Phase II Studie mit Hinweisen auf positive Ergebnisse, Phase III wird im Laufe 2023 abgeschlossen



Typisches Studiendesign für Phase III Studien

- Doppelblind, plazebokontrolliert
- Intravenöse Gabe der Antikörper dosiert nach Körpergewicht per Infusion in regelmässigen Abständen
- Doppelblindphase 18 Monate mit 6 monatiger Messung der klinischen Effektmasse (Outcome)
- Danach Fortsetzung (Open Label) mit allen Teilnehmern unter Verum (Langzeitsicherheit, Hinweise auf Wirksamkeit, bleibt der Effekt/ Unterschied bestehen?)
- Zielgruppe: Leichte kognitive Störung aufgrund von Alzheimer oder beginnende Alzheimer Krankheit
- Relativ eindeutige Diagnose und wenig Komorbiditäten obligat für Einschluss
- Amyloid-Biomarker z.B.: PET als Einschlusskriterium

Daten zu Lecanemab

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Lecanemab in Early Alzheimer’s Disease

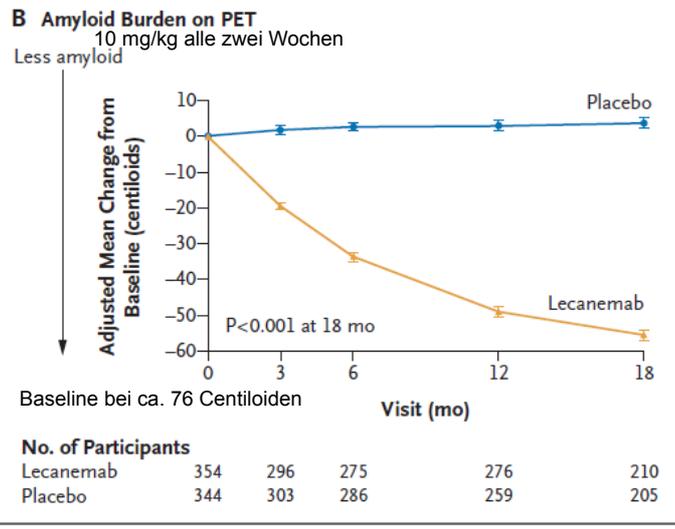
C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhadda, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo

ABSTRACT

29.Nov. 2022

Daten Lecanemab zur Amyloid-Entfernung

Van Dyck et al., New England Journal of Medicine, 2022

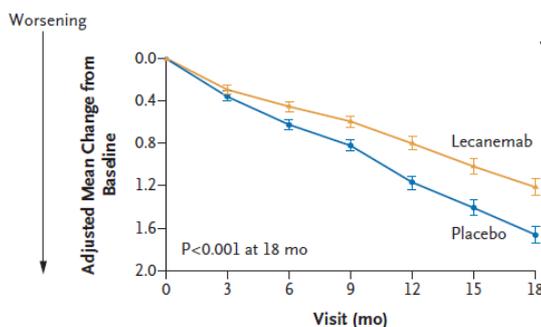


Beispiel: klinisches Demenzrating als primärer Outcome

	Beeinträchtigung				
	Keine 0	Fraglich 0,5	Leicht 1	Mässig 2	Schwer 3
Gedächtnis	Kein Gedächtnisverlust oder leichte, nicht ständig auftretende Vergesslichkeit	Beständige leichte Vergesslichkeit; teilweise Erinnerung an Ereignisse; "gutartige" Vergesslichkeit X	Mässiger Gedächtnisverlust; auffälliger bei kurz zurückliegenden Ereignissen; Defekt beeinträchtigt Alltagsaktivitäten	Schwerer Gedächtnisverlust; nur sehr gut Geleamtes wird behalten, neue Informationen gehen schnell wieder verloren	Schwerer Gedächtnisverlust; es bleiben nur Fragmente
Orientierungsvermögen	Vollständig orientiert	Vollständig orientiert, nur leichte Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen X	Mässige Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; am Untersuchungsort räumlich orientiert; kann woanders Probleme mit der geographischen Orientierung haben	Grosse Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; normalerweise keine zeitliche Orientierung, oft auch keine räumliche	Ist nur zur eigenen Person orientiert
Urteilsvermögen und Problemlösung	Löst alltägliche Probleme und bewältigt geschäftliche und finanzielle Angelegenheiten gut; Urteilsvermögen verglichen mit früherer Leistungsfähigkeit gut	Leicht beeinträchtigt beim Lösen von Problemen und beim Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden X	Mässige Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soziale Urteilsfähigkeit normalerweise erhalten	Stark beeinträchtigt bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soziale Urteilsfähigkeit normalerweise beeinträchtigt	Unfähig, etwas zu beurteilen oder Probleme zu bewältigen
Leben in der Gemeinschaft	Normale Leistungsfähigkeit und Selbständigkeit bei der Arbeit, beim Einkaufen, in ehrenamtlichen Tätigkeiten und bei Aktivitäten mit anderen	Leichte Beeinträchtigung dieser Aktivitäten X	Kann bei diesen Aktivitäten nicht selbständig etwas leisten, auch wenn er diese zum Teil noch ausübt; erscheint bei flüchtiger Betrachtung normal	Gibt nicht vor, ausserhalb von zu Hause selbständig leistungsfähig zu sein. Erscheint nach aussen gesund genug, um ihn/sie zu Anlässen ausserhalb von zu Hause mitzunehmen	Erscheint nach aussen zu krank, um ihn/sie zu Anlässen ausserhalb von zu Hause mitzunehmen
Haushalt und Hobbys	Das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen sind gut erhalten	Das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen sind leicht beeinträchtigt X	Leichte aber eindeutige Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit zu Hause; schwierigere Aufgaben werden nicht mehr ausgeführt; kompliziertere Hobbys und Interessen werden aufgegeben	Nur einfache Aufgaben werden aufrechterhalten; stark eingeschränkte Interessen, schlecht aufrechterhalten	Keine nennenswerte Leistungsfähigkeit zu Hause
Körperpflege	Vollständig in der Lage, sich um sich selbst zu kümmern X		Muss aufgefordert werden	Benötigt Hilfe beim Anziehen, bei der Körperpflege, bei der Aufbewahrung persönlicher Gegenstände	Benötigt viel Hilfe bei der Körperpflege; häufig inkontinent

te 19

Daten zum primären Endpunkt CDR-SOB



Van Dyck et al., New England Journal of Medicine, 2022

No. of Participants	Lecanemab	Placebo
859	824	798
875	849	828
	813	779
	765	738
	738	714
	767	757

No. of participants evaluated	859	875
Adjusted mean change	1.21	1.66
Adjusted mean difference vs. placebo (95% CI)	-0.45 (-0.67 to -0.23)	
P value vs. placebo	<0.001	

Zur Illustration der Placeboänderung bei Lecanemab (+1.6) und des Effektes (- 0.45)

	Beeinträchtigung				
	Keine 0	Fraglich 0,5	Leicht 1	Mässig 2	Schwer 3
Gedächtnis	Kein Gedächtnisverlust oder leichte, nicht ständig auftretende Vergesslichkeit	Beständige leichte Vergesslichkeit; teilweise Erinnerung an Ereignisse; "gutartige" Vergesslichkeit X	Mässiger Gedächtnisverlust; auffälliger bei kurz zurückliegenden Ereignissen; Defekt beeinträchtigt Alltagsaktivitäten X	Schwerer Gedächtnisverlust; nur sehr gut Geleamtes wird behalten, neue Informationen gehen schnell wieder verloren	Schwerer Gedächtnisverlust; es bleiben nur Fragmente
Orientierungsvermögen	Vollständig orientiert	Vollständig orientiert, nur leichte Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen X	Mässige Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; am Untersuchungsort räumlich orientiert; kann woanders Probleme mit der geographischen Orientierung haben X	Grosse Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; normalerweise keine zeitliche Orientierung, oft auch keine räumliche	Ist nur zur eigenen Person orientiert
Urteilsvermögen und Problemlösung	Löst alltägliche Probleme und bewältigt geschäftliche und finanzielle Angelegenheiten gut; Urteilsvermögen verglichen mit früherer Leistungsfähigkeit gut	Leicht beeinträchtigt beim Lösen von Problemen und beim Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden X	Mässige Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soziale Urteilsfähigkeit normalerweise erhalten X	Stark beeinträchtigt bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soziale Urteilsfähigkeit normalerweise beeinträchtigt	Unfähig, etwas zu beurteilen oder Probleme zu bewältigen
Leben in der Gemeinschaft	Normale Leistungsfähigkeit und Selbständigkeit bei der Arbeit, beim Einkaufen, in ehrenamtlichen Tätigkeiten und bei Aktivitäten mit anderen	Leichte Beeinträchtigung dieser Aktivitäten X	Kann bei diesen Aktivitäten nicht selbständig etwas leisten, auch wenn er diese zum Teil noch ausübt; erscheint bei flüchtiger Betrachtung normal	Gibt nicht vor, ausserhalb von zu Hause selbständig leistungsfähig zu sein. Erscheint nach aussen gesund genug, um ihn/sie zu Anlässen ausserhalb von zu Hause mitzunehmen	Erscheint nach aussen zu krank, um ihn/sie zu Anlässen ausserhalb von zu Hause mitzunehmen
Haushalt und Hobbys	Das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen sind gut erhalten	Das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen sind leicht beeinträchtigt X	Leichte aber eindeutige Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit zu Hause; schwierigere Aufgaben werden nicht mehr ausgeführt; kompliziertere Hobbys und Interessen werden aufgegeben	Nur einfache Aufgaben werden aufrechterhalten; stark eingeschränkte Interessen, schlecht aufrechterhalten	Keine nennenswerte Leistungsfähigkeit zu Hause
Körperpflege	Vollständig in der Lage, sich um sich selbst zu kümmern X		Muss aufgefordert werden	Benötigt Hilfe beim Anziehen, bei der Körperpflege, bei der Aufbewahrung persönlicher Gegenstände	Benötigt viel Hilfe bei der Körperpflege; häufig inkontinent

te 21

Lecanemab: ADAS-cog

Antwort richtig (Bitte ankreuzen!)

Ja Nein

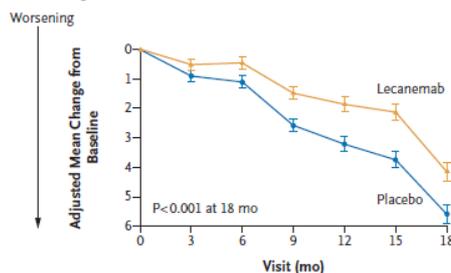
- „Wie heissen Sie?“ Ja Nein
(Vor- und Zuname)
- „Wo befinden wir uns hier?“ Ja Nein
(Ortlichkeit, z. B. Krankenhaus, Wohnung, Teilbezeichnungen für den Ort sind gültig)
- „Welche Uhrzeit haben wir jetzt?“ Ja Nein
(+/- 1 Stunde)
- „Welches Datum ist heute?“ Ja Nein
(+/- 1 Tag, z. B. 12. statt 13.)
- „Welcher Wochentag ist heute?“ Ja Nein
- „Welches Jahr haben wir jetzt?“ Ja Nein
- „Welchen Monat haben wir jetzt?“ Ja Nein
- „Welche Jahreszeit haben wir jetzt?“ Ja Nein
(+/- 2 Wochen)

Summe der „Nein“-Antworten (max. 8):

Beispiel aus ADAS-Cog-Skala «Orientierung»

Van Dyck et al., New England Journal of Medicine, 2022

C ADAS-Cog14 Score



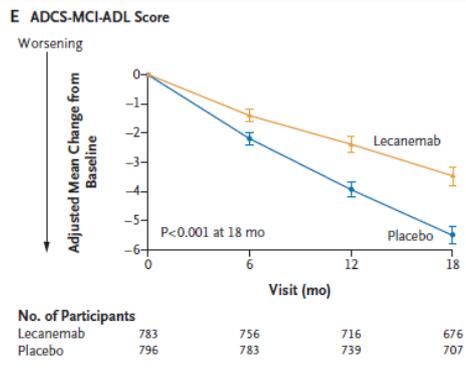
No. of Participants	0	3	6	9	12	15	18
Lecanemab	854	819	793	771	753	730	703
Placebo	872	844	823	807	770	762	738

Lecanemab 4.14 vs. 5.58 Placebo ; p<0.001

Lecanemab- Alltagsaktivitäten

4. In the past 4 weeks, did (S) clean a living-, sitting-, or family room?
 → **If yes**, which best describes how he/she **usually** performed:
- 2 without supervision or help
 - 1 with supervision
 - 0 with physical help
5. In the past 4 weeks, did (S) balance his/her checkbook or a credit card statement?
 → **If yes**, which best describes how he/she **usually** performed:
- 2 without supervision or help
 - 1 with supervision
 - 0 with physical help

Van Dyck et al., *New England Journal of Medicine*, 2022



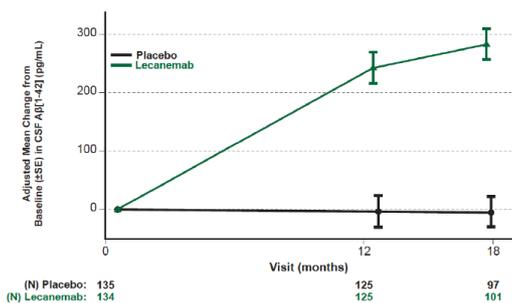
Lecanemab: -3.5 versus -5.5 $p < 0.001$

Beispiel aus ADCS-IADL für MCI

CSF-Biomarker

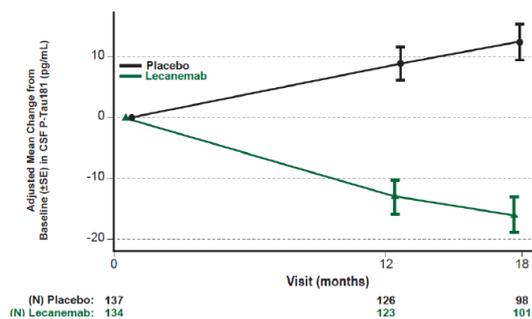
Figure S5. CSF and Plasma Biomarker Graphs

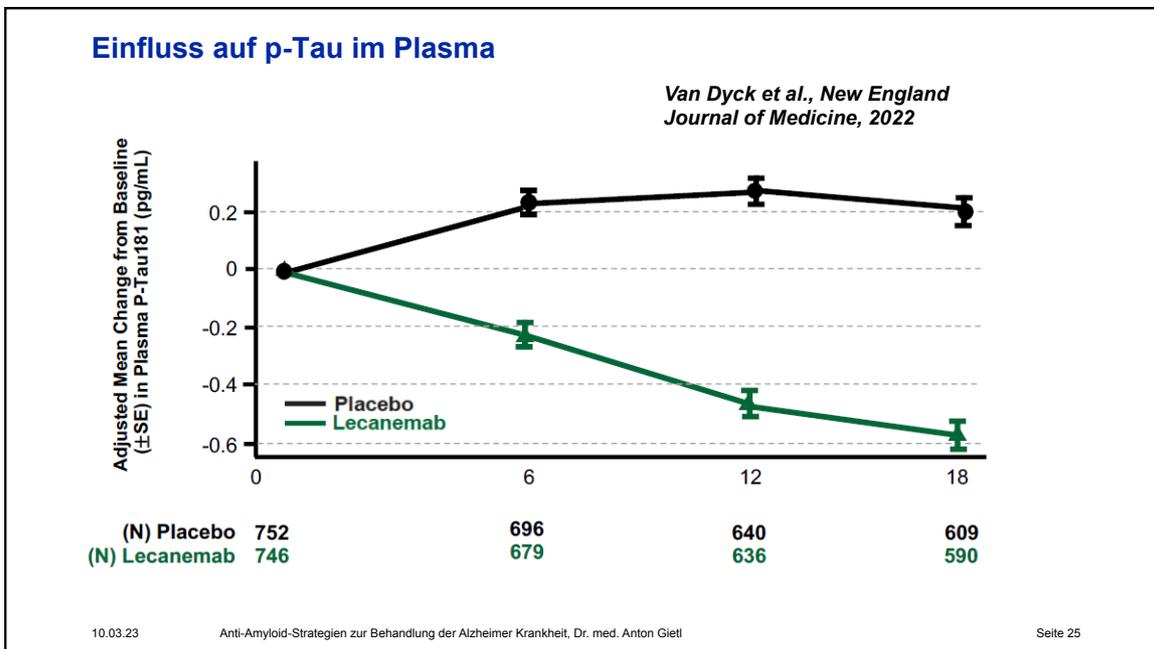
A. CSF A β 1-42



Van Dyck et al., *New England Journal of Medicine*, 2022

D. CSF P-Tau181





Phase III Ergebnisse Aducanumab

J Prev Alz Dis 2022;2(9):197-210
Published online March 18, 2022, <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2022.30>

Original Research

© The Author(s) 2022

Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease

S. Budd Haeberlein¹, P.S. Aisen², F. Barkhof^{3,4}, S. Chalkias^{1,*}, T. Chen¹, S. Cohen⁵, G. Dent¹, O. Hansson^{6,7}, K. Harrison¹, C. von Helm^{1,*}, T. Iwatsubo⁸, C. Mallinckrodt^{1,*}, C.J. Mummery⁹, K.K. Muralidharan¹, I. Nestorov¹, L. Nisenbaum^{1,*}, R. Rajagovindan^{1,*}, L. Skordos^{1,*}, Y. Tian¹, C.H. van Dyck¹⁰, B. Vellas¹¹, S. Wu¹, Y. Zhu¹, A. Sandrock^{1,*}

10.03.23 Anti-Amyloid-Strategien zur Behandlung der Alzheimer Krankheit, Dr. med. Anton Gietl Seite 26

Phase III Ergebnisse Aducanumab

Budd Haeberlein et al., Journal of Prevention of Alzheimer's disease, 2022

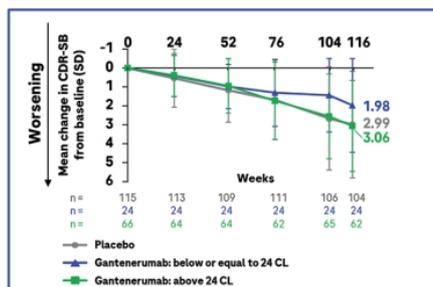
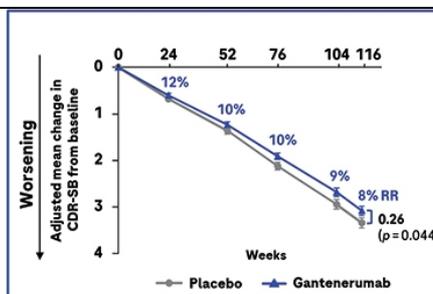
Table 2. Primary and secondary endpoints at week 78

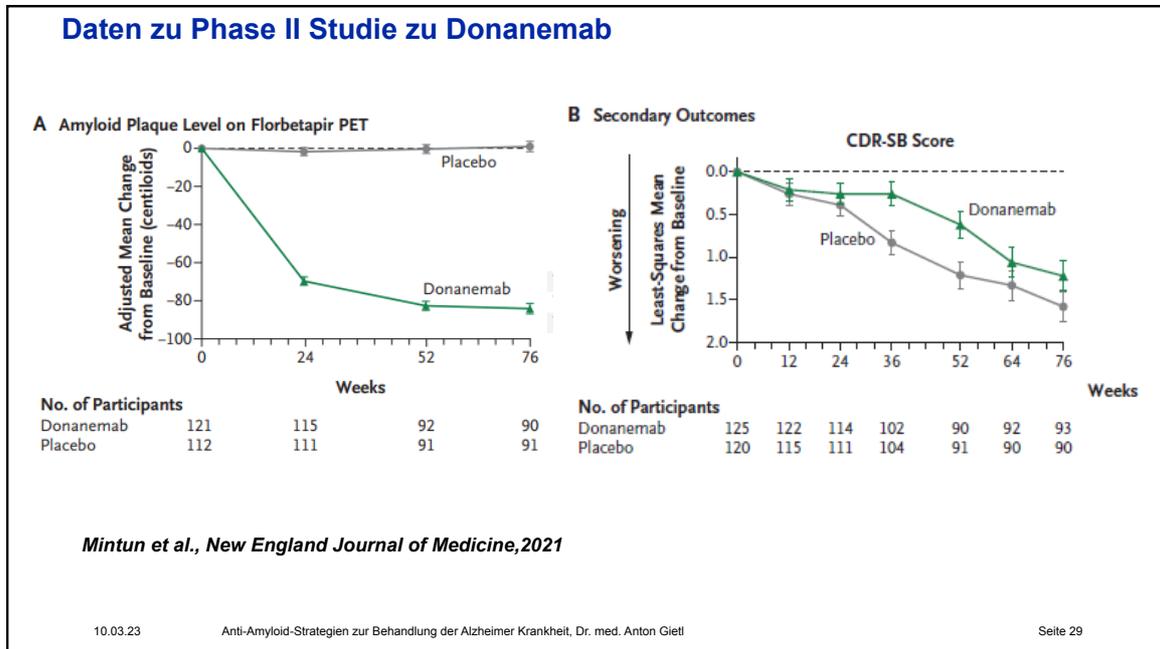
Endpoint	EMERGE			ENGAGE		
	Placebo decline ± SE (n=548)	Difference vs placebo (%) 95% CI P		Placebo decline ± SE (n=545)	Difference vs placebo (%) 95% CI P	
		Low dose (n=543)	High dose (n=547)		Low dose (n=547)	High dose (n=555)
Primary						
CDR-SB*	1.74±0.11	-0.26 (-15%)	-0.39 (-22%)	1.56±0.11	-0.18 (-12%)	0.03 (2%)
		-0.57, 0.04	-0.69, -0.09		-0.47, 0.11	-0.26, 0.33
		.090	.012		.225	.833
Secondary						
MMSE†	-3.3±0.2	-0.1 (3%)	0.6 (-18%)	-3.5±0.2	0.2 (-6%)	-0.1 (3%)
		-0.7, 0.5	0.0, 1.1		-0.3, 0.7	-0.6, 0.5
		.758	.049		.479	.811
ADAS-Cog 13‡	5.16±0.40	-0.70 (-14%)	-1.40 (-27%)	5.14±0.38	-0.58 (-11%)	-0.59 (-11%)
		-1.76, 0.36	-2.46, -0.34		-1.58, 0.42	-1.61, 0.43
		.196	.010		.254	.258
ADCS-ADL-MCI§	-4.3±0.4	0.7 (-16%)	1.7 (-40%)	-3.8±0.3	0.7 (-18%)	0.7 (-18%)
		-0.3, 1.7	0.7, 2.7		-0.2, 1.6	-0.2, 1.6
		.151	<.001		.123	.151

Gantenerumab

- Keine Effektivität in zwei Phase III Studien
- Deutlich weniger Amyloidabbau als erwartet
- Grössere kognitive Einbussen in der Placebogruppe und insgesamt schon fortgeschrittenere Studienpopulation

Conference Coverage CTAD 2022, www.alzforum.org



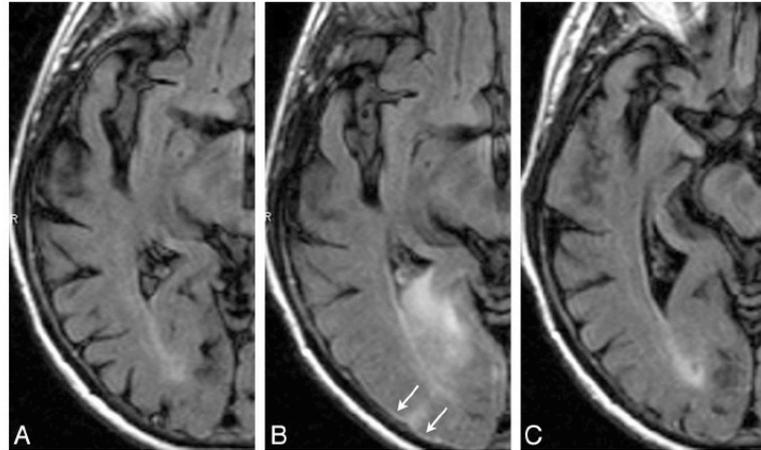


Teil 3: Wichtige unerwünschte Wirkungen

- Amyloid Related Imaging Abnormalities (ARIA)
- Infusionsreaktionen

Safety: Amyloid-assoziierte Auffälligkeiten in der Bildgebung- ARIA-E

Barakos et al., 2013, AJNR aus Studie zu Bapineuzumab



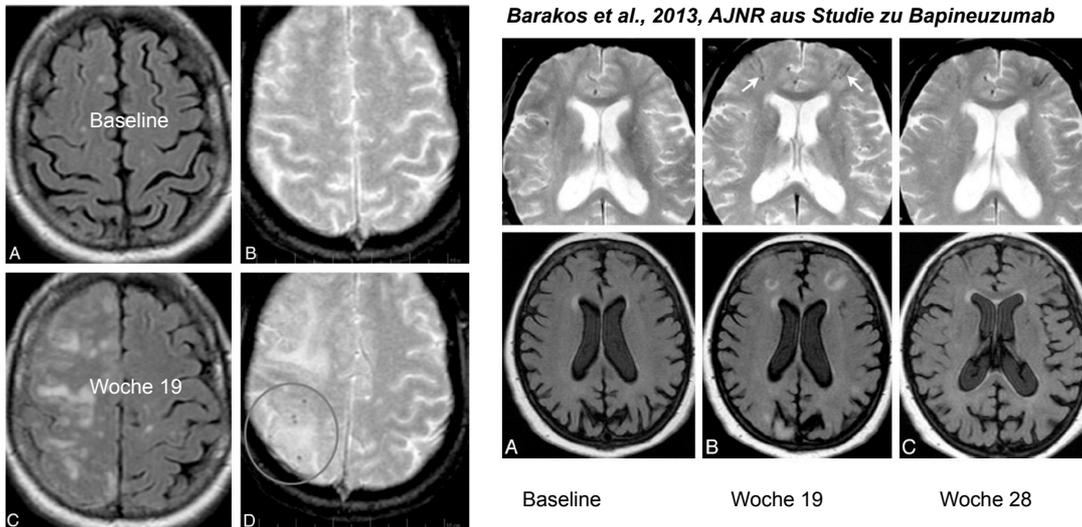
A Ausgangsbild

B Woche 19: Sulkale Effusion, Schwellung der Gyri, Ödem

C Woche 32: Partielle Rückbildung

Safety: Amyloid-assoziierte Auffälligkeiten in der Bildgebung-ARIA-H

Barakos et al., 2013, AJNR aus Studie zu Bapineuzumab



Baseline

Woche 19

Baseline

Woche 19

Woche 28

ARIAS unter Aducanumab - Häufigkeit

	Plazebo (1076)	10 mg/kg (1029)
Häufigkeit E und/oder H zusammen (%)	10	41
ARIA-E (%)	3	35
Mikroblutungen (%)	7	19
Superfizielle Siderose (%)	2	15
Grössere Blutungen >1 cm (%)	0.4	0.3

Zusammengestellt aus Salloway et al., 2022, JAMA Neurology (Werte gerundet)

Hypothesen zur Ursache:

- Gefässpermeabilität durch Clearancereaktionen erhöht
- Überforderung des Perivaskulären Abtransportes und Immunreaktion an der Gefässwand
- Zusammenhang mit vaskulärem Beta-Amyloid, cerebraler Amyloid-Angiopathie?

ARIAS unter Aducanumab –klinische Auswirkung

Salloway et al., 2022, JAMA Neurology

Table 3. Symptomatic Amyloid-Related Imaging Abnormality (ARIA) and Maximum Symptom Severity^a

Measure	No. (%)			
	Placebo (n = 1076)	Aducanumab group		
		3 mg/kg (n = 756)	6 mg/kg (n = 392)	10 mg/kg (n = 1029)
Patients with ARIA-E, No.	29	223	83	362
Asymptomatic	26 (89.7)	172 (77.1)	66 (79.5)	268 (74.0)
Symptomatic	3 (10.3)	51 (22.9)	17 (20.5)	94 (26.0)
Patients with any ARIA, No.	111	274	104	425
Asymptomatic	106 (95.5)	218 (79.6)	87 (83.7)	322 (75.8)
Symptomatic	5 (4.5)	56 (20.4)	17 (16.3)	103 (24.2)
Patients with symptoms during an ARIA event, No.	5	53	17	99
Mild	3 (60.0)	33 (62.3)	12 (70.6)	67 (67.7)
Moderate	1 (20.0)	16 (30.2)	3 (17.6)	28 (28.3)
Severe	1 (20.0)	4 (7.5)	2 (11.8)	4 (4.0)
Serious ARIA symptoms	0	3 (0.4)	0	3 (0.3)

Mehrheit asymptomatisch

Häufigste Symptome (10mg/kg-Gruppe):

- Kopfschmerzen (46.6%)
- Verwirrtheit (14.6%)
- Schwindel (10.7%)
- Übelkeit (8%)

Lecanemab weniger ARIAS aber mehr Infusionsreaktionen

Event	Lecanemab (N = 898)	Placebo (N = 897)
Overall — no. (%)		
Any adverse event	798 (88.9)	735 (81.9)
Adverse event related to lecanemab or placebo†	401 (44.7)	197 (22.0)
Serious adverse event	126 (14.0)	101 (11.3)
Death	6 (0.7)	7 (0.8)
Adverse event leading to discontinuation of the trial agent	62 (6.9)	26 (2.9)
Adverse event that occurred in ≥5% of participants in either group		
Infusion-related reaction	237 (26.4)	66 (7.4)
ARIA with microhemorrhages or hemosiderin deposits	126 (14.0)	69 (7.7)
ARIA-E	113 (12.6)	15 (1.7)
Symptomatic ARIA-E — no. (%)§	25 (2.8)	0
Macrohemorrhage	5 (0.6)	1 (0.1)
Symptomatic ARIA-H§	6 (0.7)	2 (0.2)

Aducanumab: Angioödem, Urtikaria unter 1 % der Fälle

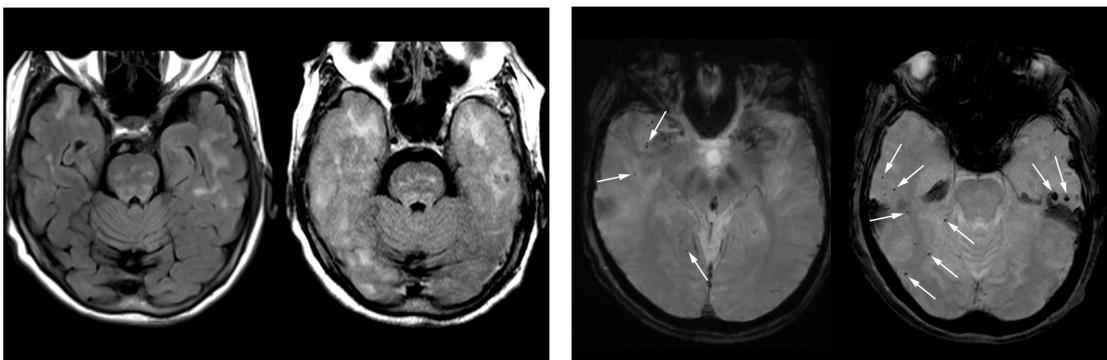
Modif. nach Van Dyck et al., New England Journal of Medicine, 2022

10.03.23

Anti-Amyloid-Strategien zur Behandlung der Alzheimer Krankheit, Dr. med. Anton Gietl

Seite 35

ARIA-E und H- ein Fall mit fatalem Ende



79 jährige Frau, zuerst allgemeine Abgeschlagenheit, nach erneuter Infusion von Lecanemab dann schwere Kopfschmerzen und Verwirrung, Krampfanfälle, kein Ansprechen auf Kortikosteroide – post mortem: CAA

<https://www.science.org/content/article/scientists-tie-third-clinical-trial-death-experimental-alzheimer-s-drug>

10.03.23

Anti-Amyloid-Strategien zur Behandlung der Alzheimer Krankheit, Dr. med. Anton Gietl

Seite 36

Teil 4: Kritische Stimmen

- Klinische Wirksamkeit zu gering
- Probleme bei der Wahrung der Verblindung
- Verlust von Hirnvolumen
- Blutungsrisiko

e.g. *Thambysetti and Howard, Nature Reviews Neurology, 2023*

Kritikpunkt: Wirksamkeit zu gering

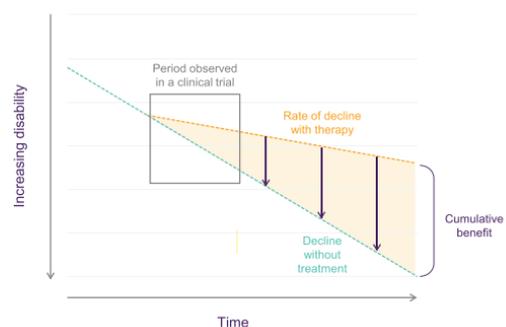
CDR-SOB von 1-2 Punkten als klinisch bedeutsamer Unterschied (*Andrews et al., Alzheimer's and Dementia, 2019*)

Konzept wird missverstanden:

- Nicht für die Bewertung von Gruppenunterschieden gedacht
- Gedacht als gut vermittelbarer Outcome analog Mortalität zur Bestimmung von Hazard Ratios

Gruppenunterschiede von CDR-SOB 0.5 eher klinisch bedeutsam (*Petersen et al., Alzheimer's and Dementia, 2023*):

- Kurze Observationsdauer mit grosser Schwierigkeit Unterschiede zu entdecken
- Hoffnung auf akkumulierenden Effekt mit längerer Behandlungsdauer



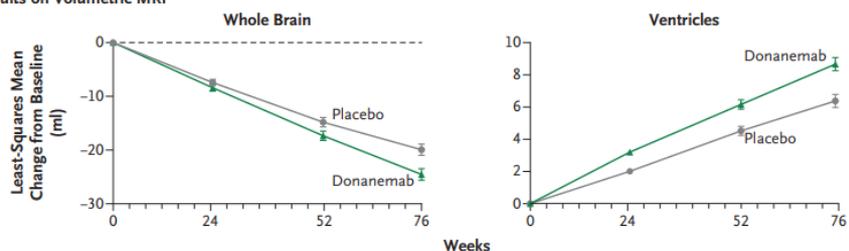
Probleme bei der Wahrung der Verblindung

- Hohe Anzahl an ARIAs (Aducanumab) und Infusionsreaktionen (Lecanemab) könnten zur Entblindung führen
- Getrennte Verantwortlichkeiten in den Studienteams (Medizinisches Management versus Tests)
- **Patienten und Angehörige können aber ahnen, dass sie die Substanz bekommen** (Cave: Interview Outcomes)
- Sensitivitätsanalysen (**nur für ARIAs**) ohne Hinweis auf einen solchen Effekt

Verlust von Hirnvolumen

Daten zu Donanemab: Mintun et al., New England Journal of Medicine, 2021

C Results on Volumetric MRI



No. of Participants

Donanemab	124	103	86	82	124	103	86	82
Placebo	119	108	89	83	119	108	89	83

- Hippocampus nicht oder wenig betroffen, **Ursache noch unklar**, auch für Aducanumab, Lecanemab und Bapineuzumab so berichtet
- Keine Daten zum Zusammenhang mit kognitiver Performance gefunden

Risiko für stärkere Blutungen insbesondere breiterem Einsatz

Drei Todesfälle von Ärzten in Zusammenhang mit Lecanemab und erhöhten Blutungsrisiken gesehen,

Fall 1: ARIA - später Stroke und Tissue Plasminogen Activator Gabe

Fall 2: Patient mit Lecanemab in Kombination mit Apixaban

Fall 3: Bereits und den NW gezeigt, post mortem CAA

- **Unbedingt das Blutungsrisiko miteinbeziehen, eventuell sehr sensitiv für CAA sein (SWI versus T2*)**
- **Gesamtbild im Auge behalten**

Schlussfolgerung

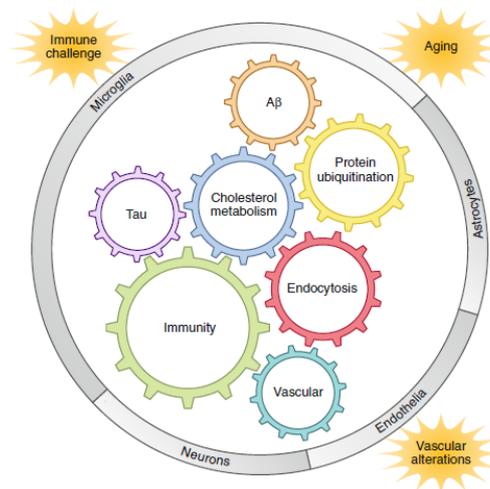
- Beta-Amyloid lässt sich verlässlich aus dem Gehirn entfernen
- Lecanemab mit positiver Phase III Studie nach vorhergehender fraglich positiver Studie
- Daten deuten insgesamt auf klinische Wirksamkeit hin, sind aber heterogen und mit moderaten Effekten über kurze Beobachtungszeiträume
- Unterschiede zwischen den Substanzen noch nicht vollumfänglich verstanden
- Forschungsbedarf im Hinblick auf Volumenverluste und ARIAs gegeben
- Quantität der Entfernung womöglich mit Effekt zusammen hängend
- Risiko von Blutungen in Zusammenhang mit erhöhten Blutungsrisiken/Blutverdünnern und präorbider CAA
- Kompetentes Management durch erfahrene und/oder geschulte Spezialisten notwendig

Ausblick auf eine optimierte Alzheimer Behandlung

- Heterogenität der Erkrankung verstehen
- Biomarker gestützte Charakterisierung/Stratifizierung
- Studien in asymptomatischen Personen mit auffälligen Biomarkern

Heterogenität verstehen - was ist der treibende Faktor der Erkrankung im Einzelfall

Sims, Hill and Williams, Nature Neuroscience, 2020



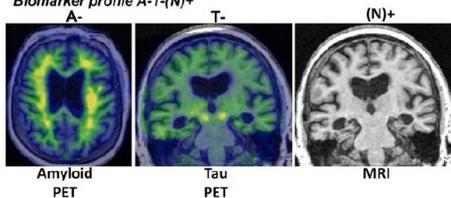
→ Verfeinerte «personalisierte» Therapieansätze

→ Kombinierte Ansätze

Heterogenität verstehen - was ist die Pathologie?

A 86 yo F, progressive amnesic dementia

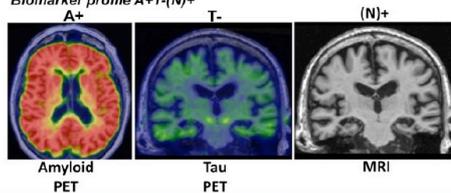
Biomarker profile A-T-(N)+



- Biomarkerforschung
- Umfassende Charakterisierung von Studienteilnehmern

B 91 yo M, progressive amnesic dementia

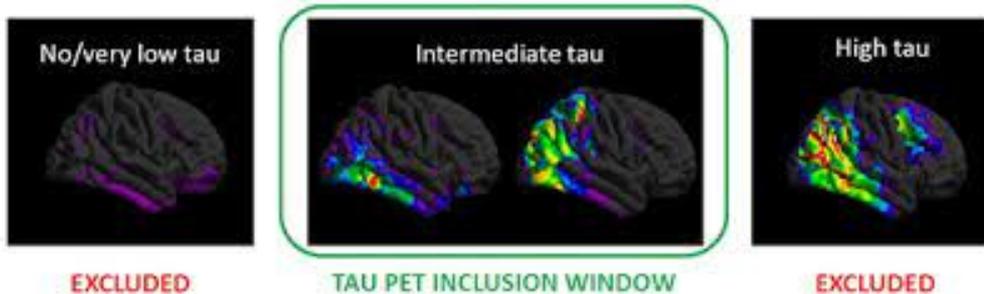
Biomarker profile A+T-(N)+



Beispiele für limbisch dominante altersassoziierte TDP-43 Enzephalopathie aus Nelson et al., Brain, 2019

Biomarker gestützter Einschluss oder Stratifizierung

<https://www.alzforum.org> by courtesy of Eli Lilly (Donanemab)



Studien in asymptomatischen Patienten

- AHEAD 3-45 Studie
- Titration auf 10 mg/kg Lecanemab alle 4 Wochen über 216 Wochen
- 55 – 80 Jahre mit positiven Plasmabiomarkern
- Gruppe 55-64 mit zusätzlichem Risikofaktor z.B.: ApoE-epsilon 4, betroffener Erstgradangehöriger (<75 Jahre)
- Vor Einschluss: Nachweis eines positiven Amyloid-PET

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04468659?term=lecanemab&draw=2&rank=3>

10.03.23

Anti-Amyloid-Strategien zur Behandlung der Alzheimer Krankheit, Dr. med. Anton Gietl

Seite 47

Problem der Risikovorhersage bei gesunden Menschen

Table 1

Lifetime risks (%) of AD dementia for females based on screening for amyloidosis (A), neurodegeneration (N), and mild cognitive impairment (MCI) by age

Age	Normal state 1	A state 2	N state 3	A & N state 4	MCI & A & N state 5	MCI & N state 6
60	20.1 (10.6–34.0)	31.0 (20.7–42.4)	30.3 (15.9–53.2)	41.9 (31.2–52.7)	95.6 (94.8–96.3)	78.1 (70.9–84.9)
65	18.7 (9.7–32.0)	29.3 (19.4–40.5)	27.6 (14.5–48.0)	40.8 (30.3–51.4)	93.6 (92.3–94.5)	71.4 (63.7–79.2)
70	16.6 (8.4–29.0)	26.9 (17.6–37.6)	24.5 (12.9–42.3)	38.9 (28.7–49.3)	90.1 (88.2–91.4)	63.0 (55.1–71.6)
75	13.8 (6.8–24.9)	23.5 (15.1–33.4)	20.8 (10.8–36.0)	35.9 (26.2–45.8)	84.7 (82.1–86.7)	53.2 (45.5–62.1)
80	10.4 (4.9–19.5)	19.1 (12.0–27.8)	16.5 (8.5–29.0)	31.2 (22.4–40.3)	76.2 (72.8–78.9)	42.0 (35.1–50.5)
85	7.1 (3.2–13.7)	13.8 (8.4–20.6)	11.9 (6.0–21.2)	24.7 (17.4–32.5)	63.8 (59.7–67.2)	30.3 (24.8–37.5)
90	4.1 (1.8–8.4)	8.4 (4.9–13.0)	7.3 (3.6–13.4)	16.9 (11.6–22.6)	46.7 (42.7–50.2)	19.1 (15.4–24.3)

Table 2

Ten-year risks (%) of AD dementia for females based on screening for amyloidosis (A), neurodegeneration (N), and mild cognitive impairment (MCI) by age

Age	Normal state 1	A state 2	N state 3	A & N state 4	MCI & A & N state 5	MCI & N state 6
60	0.2 (0.06–0.8)	1.3 (0.6–2.5)	3.6 (1.1–14.2)	7.1 (4.5–10.9)	93.5 (91.1–95.0)	57.2 (48.2–67.9)
65	0.5 (0.14–1.8)	2.5 (1.2–4.9)	4.3 (1.4–15.0)	10.7 (6.8–16.2)	91.7 (89.2–93.5)	55.4 (46.6–65.8)
70	1.1 (0.34–3.5)	4.7 (2.4–8.7)	5.5 (2.0–16.6)	15.5 (10.0–22.8)	88.6 (85.8–90.6)	52.2 (43.8–62.4)
75	2.2 (0.74–6.5)	7.8 (4.1–14.0)	7.3 (2.9–19.0)	20.8 (13.7–29.7)	83.8 (80.7–86.2)	47.4 (39.6–57.0)
80	3.7 (1.3–9.8)	11.1 (6.0–18.7)	9.3 (3.9–20.9)	24.4 (16.4–33.8)	75.8 (72.2–78.7)	40.0 (33.1–48.6)
85	4.7 (1.8–11.0)	11.5 (6.5–18.5)	9.7 (4.3–19.3)	23.1 (15.8–31.2)	63.7 (59.6–67.2)	30.0 (24.5–37.2)
90	3.8 (1.5–8.2)	8.2 (4.7–12.9)	7.1 (3.3–13.3)	16.8 (11.5–22.6)	46.7 (42.7–50.2)	19.1 (15.3–24.3)

Abbreviation: AD, Alzheimer's disease.

NOTE. Lower and upper bounds are given in brackets.

Brockmeyer and Abdalla, Alzheimer's and Dementia, 2018

10.03.23

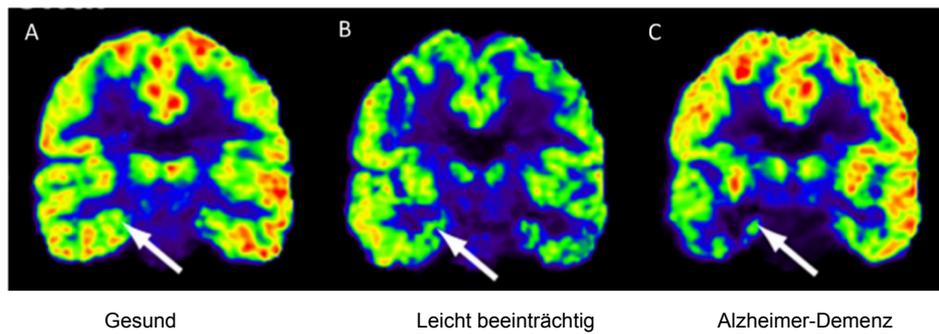
Alzheimer Krankheit aktuelle Entwicklungen in der Therapie- und Biomarkerforschung, Dr. med. Anton Gietl

Seite 48

Ausblick- biologische Outcomes, Surrogatmarker

Cai et al., *Neuroscience Letters*, 2019: PET-Bild des präsynaptisch lokalisierten Vesikelglykoproteins SVA2

Synapsendichte bei Alzheimer womöglich am nächsten an der Klinik



Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!