

Antikroppsbehandling vid Alzheimerssjukdom

Lunchföreläsning 20 maj 2025

Alzheimer

- Neurodegenerativ sjukdom, över tid
- Kognitiva nedsättningar, närminne, språk, initiativ etc- över/ under 65 år
- **Orsak?** Vet ej exakt- multifaktoriellt.. Livsstilsfaktorer, inflammation, oxidation..
- Riskgen (blodprov) Apo**E4/E4** (kromosom 21), 10-15 ggr ökad risk utveckla AD
- Proteinansamling; *Extracellulära* **beta-amyloida plack**, *intracellulära* neurofibrillärt trassel **tau- tangels**, amyloid i kärl, atrofi av hjärnvävnad..
- Dominanta **nedärvda former** av Alzheimers sjukdom, större amyloid- beta produktion o/e amyloid- beta som lättare klibbar ihop- liten del av alla m AD
- **Amyloid-kaskad hypotes**, fel i nedbrytning av amyloidprotein- klibbar ihop- fibriller- plack

Folksjukdom

- 100.000 personer med tidig AD i Sverige
- Antikroppsbehandling 265.000 kr (500.000)/ år
- 26.5- 50 miljarder



Ett nytt läkemedel mot Alzheimer har godkänts i USA. Det ger hopp åt de som har sjukdomen.

Nytt läkemedel mot Alzheimer har godkänts

På måndagen godkände den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA för första gången ett läkemedel som bromsar Alzheimers sjukdom.

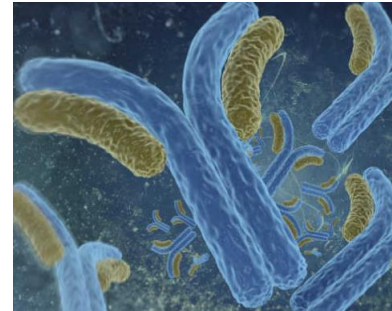
Aduhelm, som det nya medlet heter, är en antikropp, aducanumab, som reducerar mängden av de giftiga amyloida plack som ansamlas i hjärnan hos den som har Alzheimer.



Behandling

Symtomlindrande- transmittor

- Acetylcholinesterashämmare
- Memantin



Vaskulärhypotes

- Man har sett samma riskfaktorer för AD som för hjärtsjukdom

Sjukdomsmodifierande behandling??

- Ta bort- öka elimination av plack, hindra nybildning
- **Antikroppsbehandling**- ffa amyloidhypotesen (än så länge)

Aducanumab- Aduhelm 2021

- Human IgG1 monoklonal antikropp mot aggregerade lösliga oligomerer och olösliga **β -amyloid**-fibriller.
- **FDA** (amerikanska läkemedelsmyndigheten) 8/11 nej, 2 avstod från att rösta, 1 sa ja...**juni 2021**
- Blev godkänt med *villkor* att komma in med *effektdata*
- Infusion **1g/ mån**
- **MR Hjärna; ARIA-** amyloid related imaging abnormalities. **ARIA-E** ödem & **ARIA-H** blödningar. Dödsfall. Biverkan>positiv effekt

Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDR-SB)

Intervjuinstrument,

patient och anhöriga tillfrågas om kognitiv funktion i sex olika domäner (minne, orientering, omdöme och problemlösning, sociala funktioner, aktiviteter i hemmet/på fritiden och personlig omvårdnad):

0 = ingen nedsättning,

0,5 = tveksamt om nedsättning,

1 = mild nedsättning

2 = måttlig nedsättning

3 = svår nedsättning

CDR-SB poäng	Gradering
0	Normal
0,5-4	Möjlig lindrig kognitiv svikt
4,5-9	Mild demens
9,5-15,5	Måttlig demens
16-18	Svår demens

Används för att mäta kognitiva förändringar vid ff a tidig demens vid Alzheimers sjukdom.

Aducanumab- Aduhelm

Resultat

Det primära utfallsmåttet nåddes i EMERGE (skillnad -0,39 mindre försämring vad gäller aducanumab i hög dos vs placebo

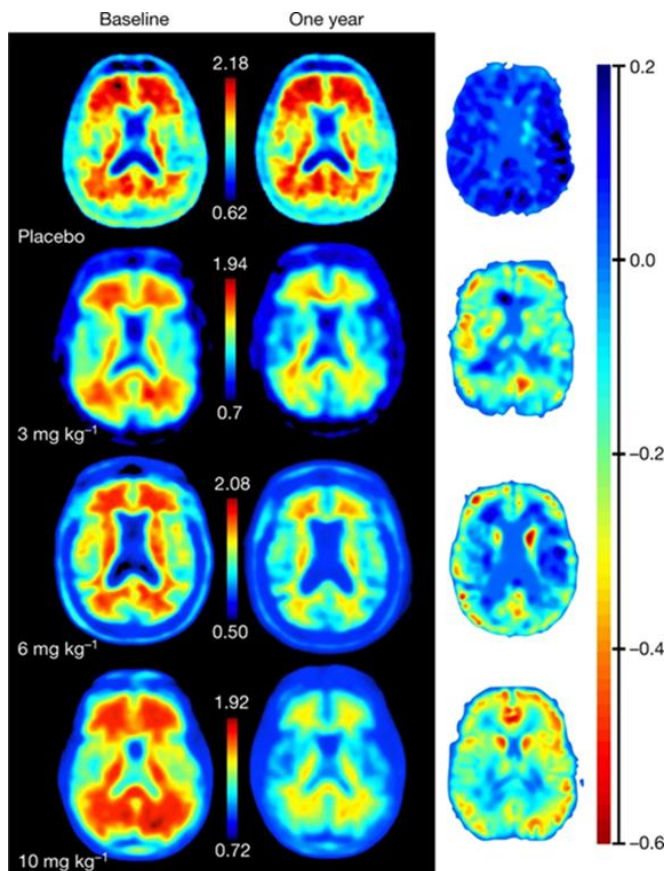
[95% CI, -0.69 to -0.09; P=0.012; 22% *minskad* försämring])

men inte i ENGAGE (skillnad 0,03 [95% CI, -0.26 to 0.33; P=0.833; 2% *ökad* försämring]).

1812 (55,2%) fullföljde studien.

I biomarkör-understudierna bekräftades att antikroppen band där den skulle, och en dosberoende reduktion av biomarkörer.

Aducanumab- Aduhelm

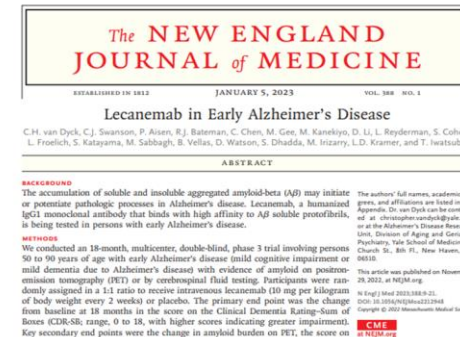


- **Clinical Dementia Rating Scale –**
Sum of Boxes: ENGAGE 22%
(0,39/18) mindre skillnad i
högdosgruppen jfr m placebo
- I januari 2024 meddelade
företaget Biogen att man **avslutar
försäljningen av Aduhelm**, och
istället prioriterar satsningen på
lecanemab (Leqembi)

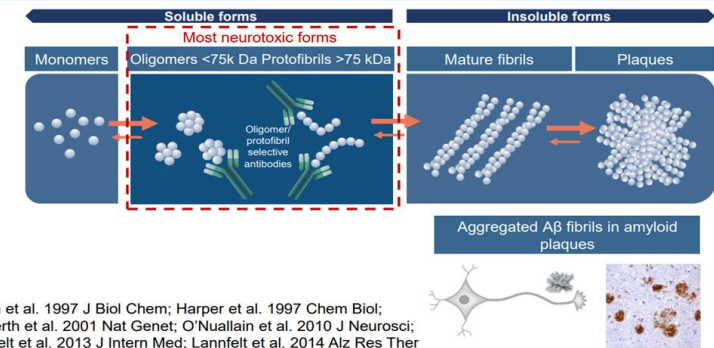
Lecanemab- Leqembi 2023

Godkännande av FDA:
accelerated approval jan 2023 &
traditional approval juli 2023

humaniserad IgG1 monoklonal
antikropp riktad mot aggregerade
lösliga (protofibriller) och olösliga
former av beta-amyloid



Targeting most neurotoxic forms of A β is important



Walsh et al. 1997 J Biol Chem; Harper et al. 1997 Chem Biol;
Nilsberth et al. 2001 Nat Genet; O'Nuallain et al. 2010 J Neurosci;
Lannfelt et al. 2013 J Intern Med; Lannfelt et al. 2014 Alz Res Ther

Lecanemab- Leqembi

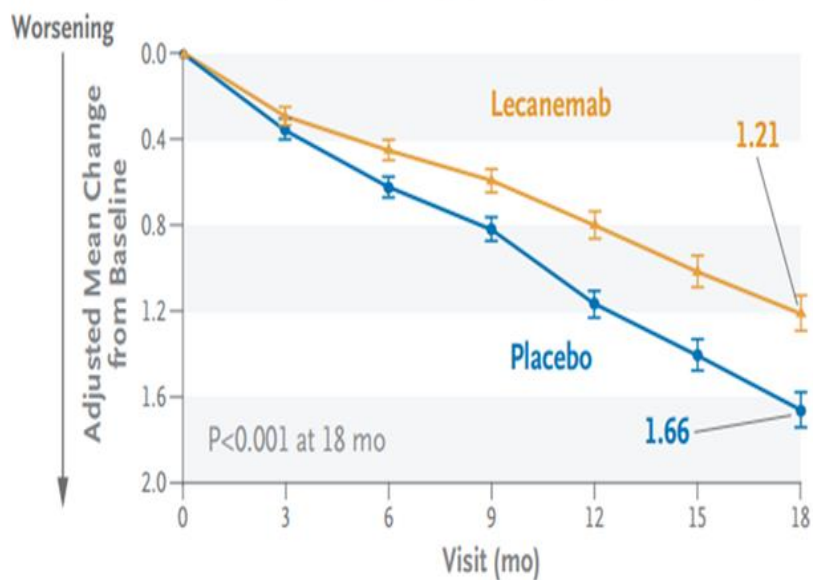
Resultat

Det primära utfallsmåttet nåddes i Clarity AD (skillnad **-0,45 (av 18)** mindre försämring vad gäller lecanemab vs placebo [95% konfidensinterval [CI], -0.67 to -0.23 , $P < 0,0001$; **27%** minskad försämring/ bromseffekt).

309 (17,2 %) fullföljde inte studien.

Change in CDR-SB Score (Range 0–18)

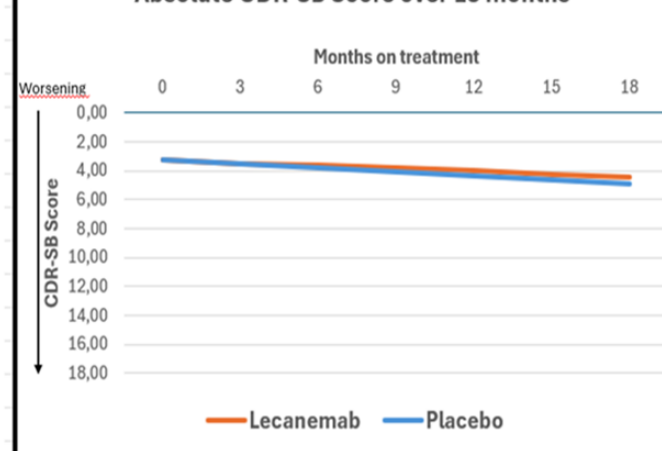
Difference in least-squares mean change, -0.45 (95% CI, -0.67 to -0.23)



CDR-SB Score:

Mån	Lecanemab	Placebo
0	3,20	3,20
3	3,50	3,55
6	3,65	3,83
9	3,80	4,03
12	4,00	4,37
15	4,22	4,60
18	4,41	4,86

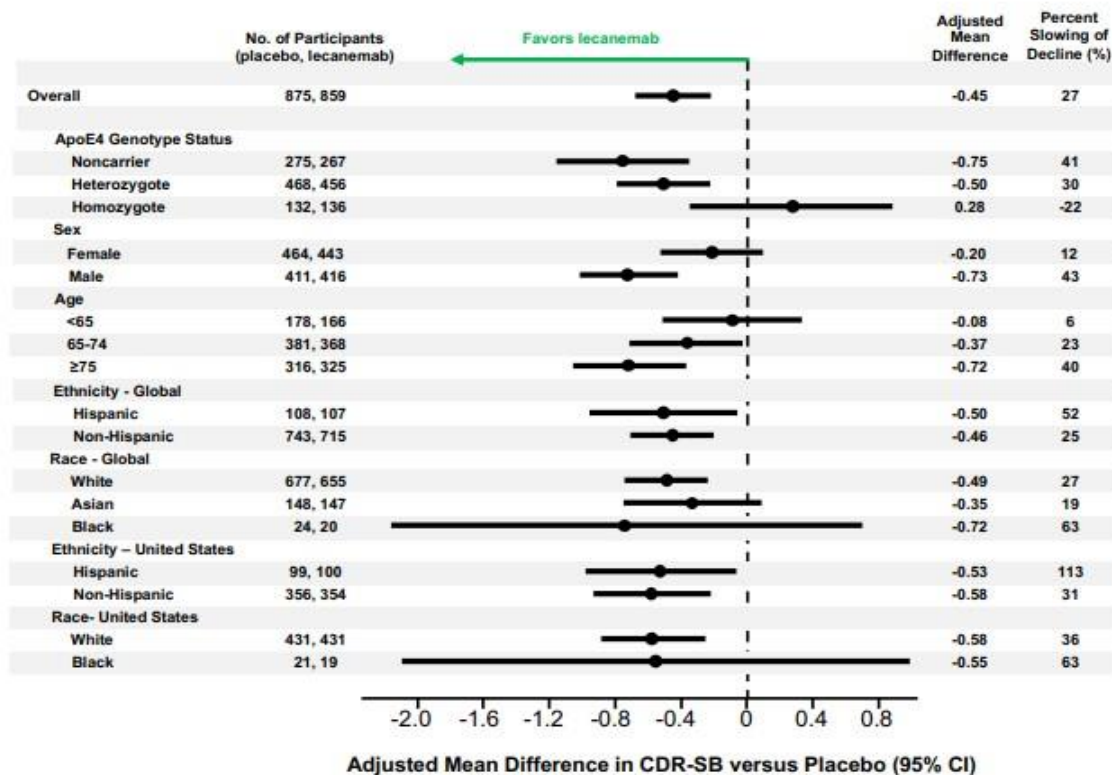
Absolute CDR-SB Score over 18 months



Lecanemab- Leqembi

Clarity AD Manuscript Supplement

(B) Other Factors



Lecanemab- Leqembi

Händelse	Lecanemab (n= 898)	Placebo (n= 897)
Biverkan	401 (44,7%)	197 (22,0%)
Biverkan som ledde till avbrytande av deltagande i studien	62 (6,9%)	26 (2,9%)
Infusionsrelaterad biverkan	237 (26,4%)	66 (7,4%)
ARIA med mikrobiödningar eller hemosiderin-deposition	126 (14,0%)	69 (7,7 %)
ARIA med ödem	113 (12,6%)	15 (1,7%)

Lecanemab- Leqembi

- Godkänt i **USA, Japan, Kina, Sydkorea och Israel**
- **Juli 2024 EMA** (European Medicines Agency) **nekade godkännande** för Leqembi på grund av att effekten inte ansågs väga upp en risk för allvarliga biverkningar- överklagat augusti av företaget
- **England NICE** godkänd men betalas inte av samhället- ge ej / observans för de som bär på dubbel uppsättning av alzheimer-riskgenen ApoE4, tidigare hjärnblödningar eller antikoagulantia

Donanemab- Kisunla

- Godkännande av FDA i juli 2024
- Human IgG1 monoklonal antikropp

Research

JAMA | Original Investigation

Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial

John R. Sims, MD; Jennifer A. Zimmer, PhD; Cynthia D. Evans, PhD; Ming Lu, MD, MS, MPH; Paul Ardayio, PhD; JonDavid Sparks, PhD; Alette M. Wessels, PhD; Sergey Shcherbinin, PhD; Hong Wang, PhD; Emel Serap Monkul Nery, MD; Emily C. Collins, PhD; Paul Solomon, PhD; Stephen Salloway, MD; Liana G. Apostolova, MD; Oskar Hansson, MD, PhD; Craig Ritchie, MD, PhD; Dawn A. Brooks, PhD; Mark Mintun, MD; Daniel M. Skowronsky, MD, PhD; for the TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators

IMPORTANCE There are limited efficacious treatments for Alzheimer disease.

OBJECTIVE To assess efficacy and adverse events of donanemab, an antibody designed to clear brain amyloid plaque.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Multicenter (277 medical research centers/hospitals in 8 countries), randomized, double-blind, placebo-controlled, 18-month phase 3 trial that enrolled 1736 participants with early symptomatic Alzheimer disease (mild cognitive impairment/mild dementia) with amyloid and low/medium or high tau pathology based on positron emission tomography imaging from June 2020 to November 2021 (last patient visit for primary outcome in April 2023).

INTERVENTIONS Participants were randomized in a 1:1 ratio to receive donanemab (n = 860) or placebo (n = 876) intravenously every 4 weeks for 72 weeks. Participants in the donanemab group were switched to receive placebo in a blinded manner if dose completion criteria were met.

MAIN RESULTS AND MEASURES The primary outcome was change in integrated Alzheimer Disease Rating Scale (ADRS) score from baseline to 76 weeks (range, 0-144; lower scores indicate greater impairment). There were 24 gated outcomes (primary, secondary, and exploratory), including the secondary outcome of change in the sum of boxes of the Clinical Dementia Rating Scale (CDR-SB) score (range, 0-18; higher scores indicate greater impairment). Statistical testing allocated a of 0.04 to testing low/medium tau population outcomes, with the remainder (.01) for combined population outcomes.

RESULTS Among 1736 randomized participants (mean age, 73.0 years; 996 [57.4%] women; 1182 [68.1%] with low/medium tau pathology and 552 [31.8%] with high tau pathology), 1320 (76%) completed the trial. Of the 24 gated outcomes, 23 were statistically significant. The least-squares mean (LSM) change in ADRS score at 76 weeks was -6.02 (95% CI, -7.01 to -5.03) in the donanemab group and -9.27 (95% CI, -10.23 to -8.31) in the placebo group (difference, 3.25 [95% CI, 1.88-4.62]; P < .001) in the low/medium tau population and -10.2 (95% CI, -11.22 to -9.16) with donanemab and -13.1 (95% CI, -14.10 to -12.13) with placebo (difference, 2.92 [95% CI, 1.51-4.33]; P < .001) in the combined population. LSM change in CDR-SB score at 76 weeks was 1.20 (95% CI, 1.00-1.41) with donanemab and 1.88 (95% CI, 1.68-2.08) with placebo (difference, -0.67 [95% CI, -0.95 to -0.40]; P < .001) in the low/medium tau population and 1.72 (95% CI, 1.53-1.91) with donanemab and 2.42 (95% CI, 2.24-2.60) with placebo (difference, -0.7 [95% CI, -0.95 to -0.45]; P < .001) in the combined population. Amyloid-related imaging abnormalities of edema or effusion occurred in 205 participants (24.0%; 52 symptomatic) in the donanemab group and 18 (2.1%; 0 symptomatic during study) in the placebo group and infusion-related reactions occurred in 74 participants (8.7%) with donanemab and 4 (0.5%) with placebo. Three deaths in the donanemab group and 1 in the placebo group were considered treatment related.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among participants with early symptomatic Alzheimer disease and amyloid and tau pathology, donanemab significantly slowed clinical progression at 76 weeks in those with low/medium tau and in the combined low/medium and high tau pathology population.

Visual Abstract

Editorial pages 503, 505, 507, and 510

Supplemental content

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Group Information: The TRAILBLAZER-ALZ 2 investigators appear in Supplement 4.

Correspondence Author: John R.

Donanemab- Kisunla

Resultat

Patienter som behandlades med donanemab uppvisade en statistiskt signifikant minskad försämring i iADRS jämfört med placebo vecka 76.

Det sekundära utfallsmåttet CDR-SB nåddes i TRAILBLAZER-ALZ2 (skillnad - **0,7** mindre försämring vad gäller donanemab vs placebo [95% konfidensintervall [CI], -0,95 till -0,45, $P < 0,0001$; **29%** minskad försämring]).

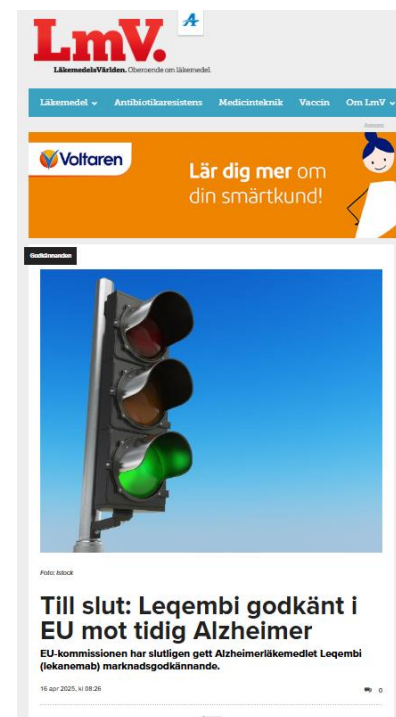
1320 (76%) fullföljde studien.

Donanemab Kisunla

Händelse	Donanemab (N= 853)	Placebo (N=874)
Biverkan	759 (89%)	718 (82,2%)
Biverkan som ledde till avbrytande av deltagande i studien	112 (13%)	38 (4,3%)
Allvarlig infusionsrelaterad reaktion	3 (0,4%)	
ARIA-E	314 (36,8%)	130 (14,9%)
allvarlig ARIA-E	13 (1,5%)	
ARIA-H	268 (31,4%)	119 (13,6%)
Intracerebral blödning >1 cm	3 (0,4%)	2 (0,3%)

Lekanemab- Leqembi

- **Godkänd EMA** 14 november 2024 med villkor ej ApoE4
- Jan 2025 **EU-kommissionen** vänt sig till EMA för att få nytt utlåtande om Leqembi:s säkerhet..
- **Godkännande kom 16 april 2025**
- Fortsatt handläggning
- **TLV-** kostnad/ effektivitetsrapport
- **NT-rådet** (nya terapier) ordnat införande



Mina tankar

- Sjukdomsmodifierande behandling för de med tidiga tecken till Alzheimers sjukdom? **hur hitta lämpliga patienter?**
- **Hur effektiv är dessa läkemedel på sikt?** Modifierar lite ett par månader? Samma lutning på försämringskurvan..
- Potentiellt **dödliga biverkningar** – vilka bör/ bör inte behandlas?
- Effekt på längre tid? **mikroblödningar/ ödem vad ger dessa?**
- Vidare utmaningar för samhället/sjukvården: kostnad? hur ofta och var skall läkemedlen ges? hur skall detta organiseras? hur ofta bör patienter som får läkemedlen röntgas (start+ 3 ggr/år?): vid symtom?