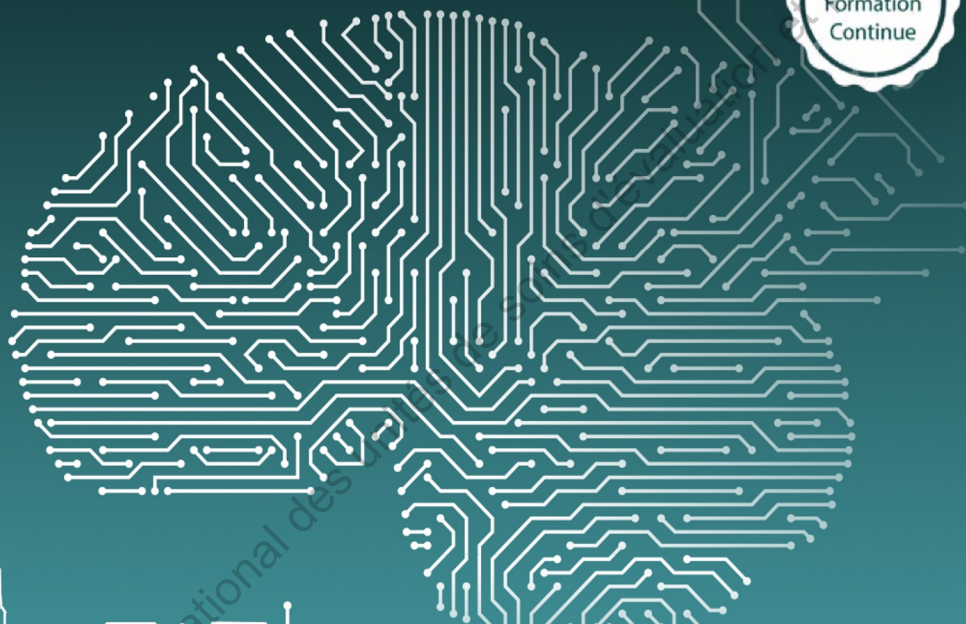


CONGRÈS
NATIONAL 2022

DES UNITÉS DE SOINS, D'ÉVALUATION
ET DE PRISE EN CHARGE*

Alzheimer

Séances de
Formation
Continue



7-8 DECEMBRE 2022

Les avancées dans la maladie d'Alzheimer

Roche

USPALZ 2022 Actualités thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer débutante : sommes-nous prêts ?

Jeudi 8 Déc 2022

Palais des Congrès Issy Les Moulineaux

Ces diapositives contiennent des informations sur des thérapies non approuvées en France, à des fins de partage d'information et de support à un échange scientifique.

M-FR-00007844 établi novembre 2022

CONGRÈS
NATIONAL 2022 | DES UNITÉS DE SOINS, D'ÉVALUATION
ET DE PRISE EN CHARGE*

Alzheimer

Sessions de
Formation
Continue



7-8 DECEMBRE 2022

Les avancées dans la maladie d'Alzheimer

Actualités thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer débutante

Symposium « Actualités
thérapeutiques dans la
maladie d'Alzheimer débutante
: sommes-nous prêts ? »

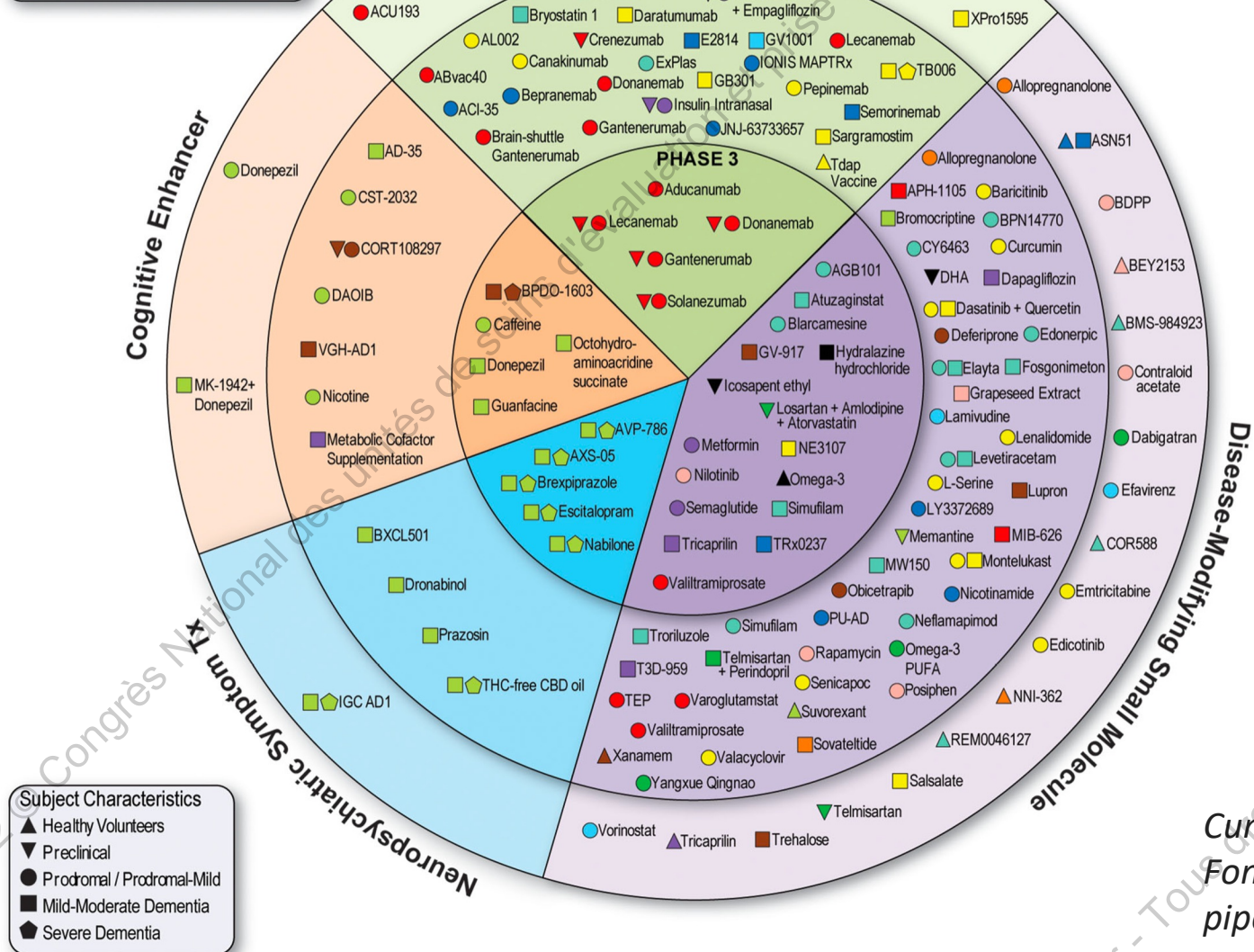
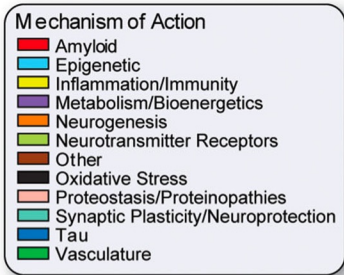
J. DELRIEU, Toulouse

Liens d'intérêt

- **Julien DELRIEU, Toulouse**

Je déclare les liens d'intérêt potentiel suivants :

Consultant : Roche



Pipeline 2022

- **Thérapies anti-amyloïdes +++**
- Les autres voies :
 - **Les thérapies anti-Tau**
 - Les thérapies pro-cognitives
 - Les thérapies à visée comportementale
 - Les autres voies (vieillesse)

Cummings J, Lee G, Nahed P, Kambar MEZN, Zhong K, Fonseca J, Taghva K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2022. *Alzheimers Dement* (N Y). 2022 May 4;8(1):e12295.



2010
Semagacestat phase III stoppé,
cancer de la peau et aggravation
cognitive

2010
Impact du bapineuzumab sur la
charge amyloïde cérébrale in
vivo

2015
Echec du solanezumab phase III
(EXPEDITION III)

2017
Verubecestat phase III stoppé
dans la MA légère à modérée
(EPOCH study)

2018
Impact du lecanemab sur la
charge amyloïde et sur le plan
cognitif (phase II)

2019
Arrêt du programme
GENERATION (CNP520),
aggravation cognitive

2021
Autorisation FDA de
l'aducanumab

2020
Impact du donemab sur la
charge amyloïde et sur le plan
cognitif (TRAILBLAZER, phase II)

2022
Etude CLARITY positive avec le
lecanemab (CLARITY, phase III)
Programme GRADUATE négatif

2000

2010

2015

2020

2022

1999
AN1792 impact sur la charge
amyloïde dans des modèles
animaux

2013
Echecs du bapineuzumab et
solanezumab phase III

2018
Lanabecestat phase III stoppé
dans la MA légère
(AMARANTH), futilité

2018
Verubecestat phase III stoppé
dans la MA prodromale (APECS)

2018
Atabecestat stoppé (EARLY
study), élévation des enzymes
hépatiques

2022
Absence d'effet cognitif du
semorinemab dans la MA
prodromale à légère (phase II)

2022
Absence d'effet cognitif du
HMTM dans la MA prodromale à
modérée (LUCIDITY, phase III)

2020
Pas d'effet cognitif du
solanemab et gantenerumab
dans la MA génétique (DIAN-TU)

Thérapies anti-Tau

Immunothérapies anti-amyloïde

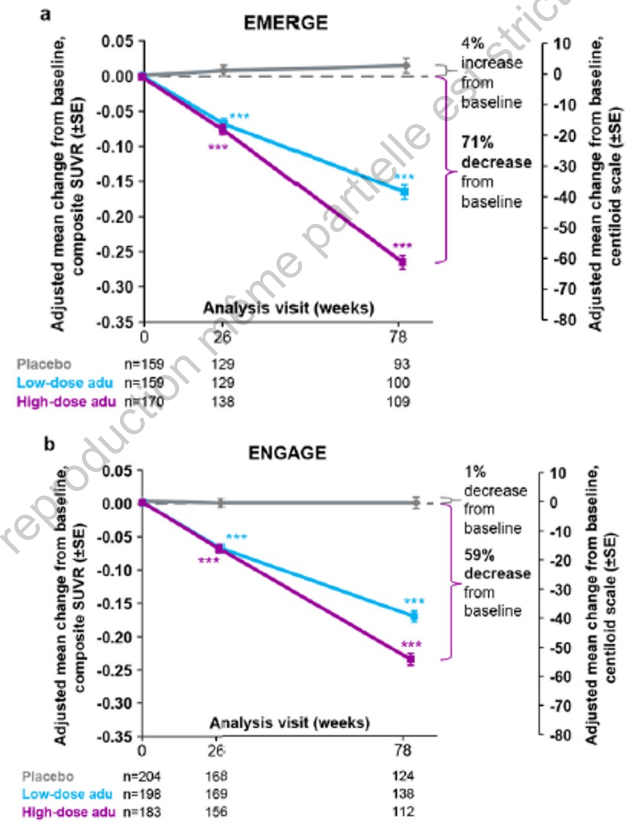
Petites molécules anti-amyloïde

2022 © Congrès National des unités de soins d'évaluation et prise en charge Alzheimer - Toute reproduction même partielle est strictement interdite

Aducanumab : essais cliniques de phase III

Résultats des études EMERGE et ENGAGE

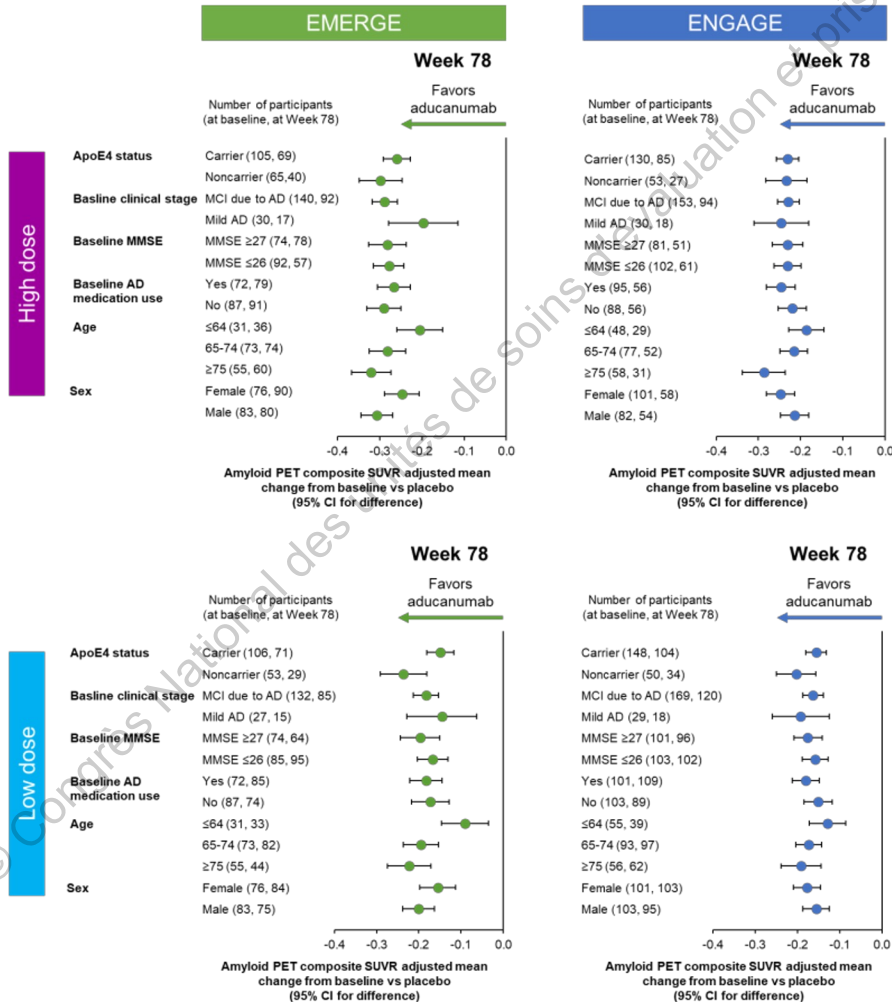
Endpoint	EMERGE			ENGAGE		
	Placebo decline ± SE (n=548)	Difference vs placebo (%) 95% CI P		Placebo decline ± SE (n=545)	Difference vs placebo (%) 95% CI P	
		Low dose (n=543)	High dose (n=547)		Low dose (n=547)	High dose (n=555)
Primary						
CDR-SB*	1.74±0.11	-0.26 (-15%)	-0.39 (-22%)	1.56±0.11	-0.18 (-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



Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, Dent G, Hansson O, Harrison K, von Hehn C, Iwatsubo T, Mallinckrodt C, Mummery CJ, Muralidharan KK, Nestorov I, Nisenbaum L, Rajagovindan R, Skordos L, Tian Y, van Dyck CH, Vellas B, Wu S, Zhu Y, Sandrock A. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2022;9(2):197-210.

Quelques données supplémentaires sur l'aducanumab

Analyse de sous-groupes des études EMERGE et ENGAGE



- Analyse de sous-groupes
- Efficacité supérieure
 - > 75 ans
 - Non porteurs APOE4
- Pas d'efficacité différente
 - Score MMSE
 - Statut cognitif démence légère vs MCI

R. Rajagovindan, T. Chen, H. Wu, Y. Tian, L. Nisenbaum, C. Castrillo-Viguera, P. He, S. Budd Haeberlein. Subgroup Analyses of the Amyloid PET Substudies From EMERGE and ENGAGE, Phase 3 Clinical Trials Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer's Disease. Communication affichée AAIC 2021.

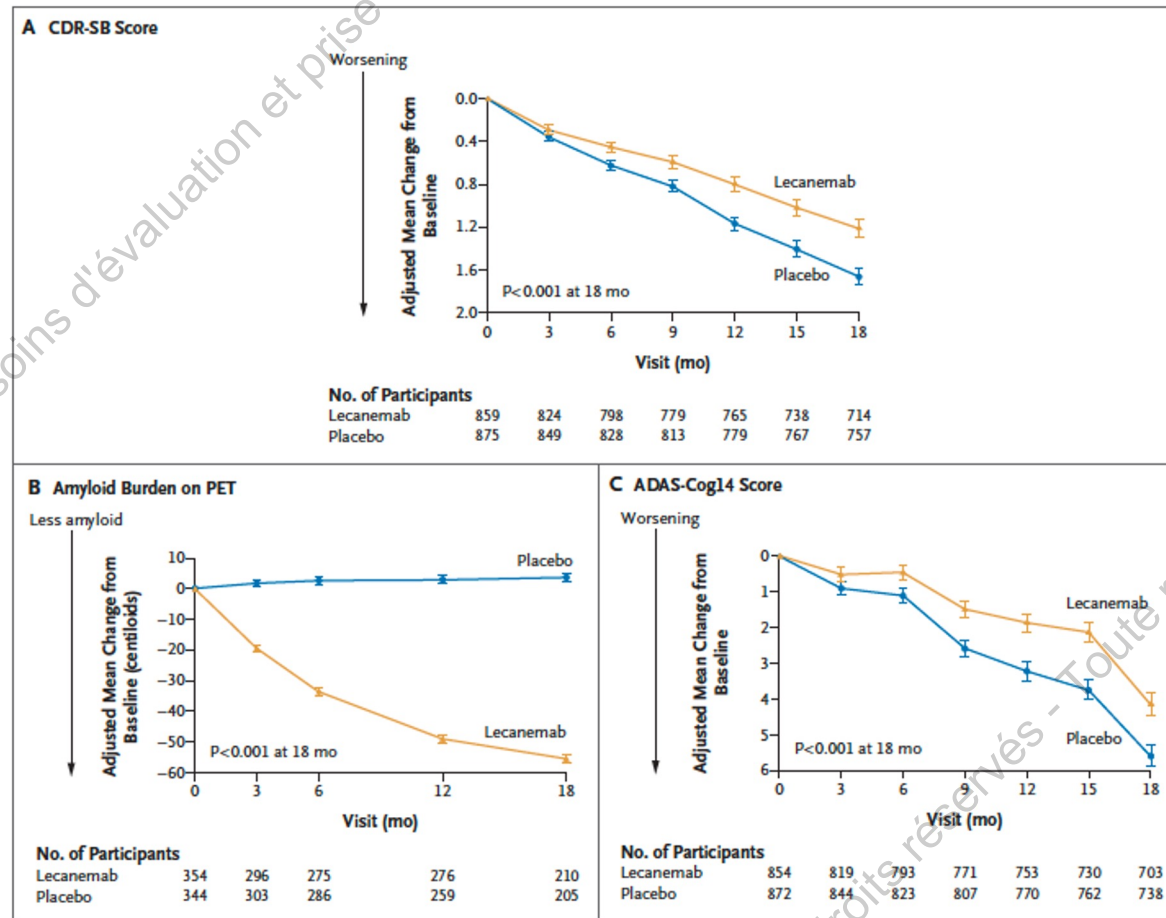
Lecanemab

Les résultats de l'étude CLARITY (phase III)

ARIA : 21,3% sous lecanemab vs 9,3% sous placebo

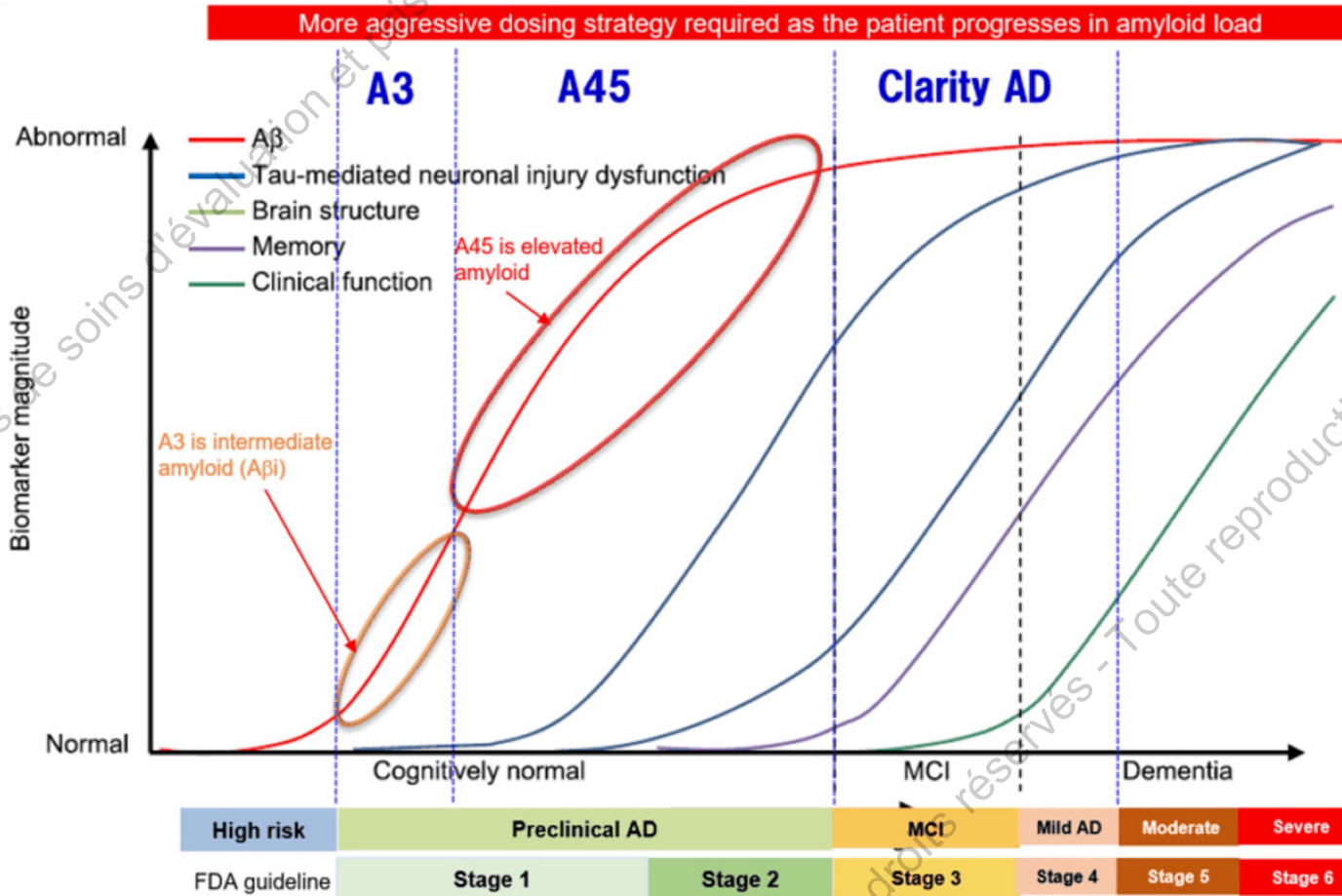
Effet significatif sur l'ensemble des critères de jugement secondaires

Ralentissement de 27% du déclin cognitif sur le critère de jugement principal



Lecanemab

Des études de prévention en cours

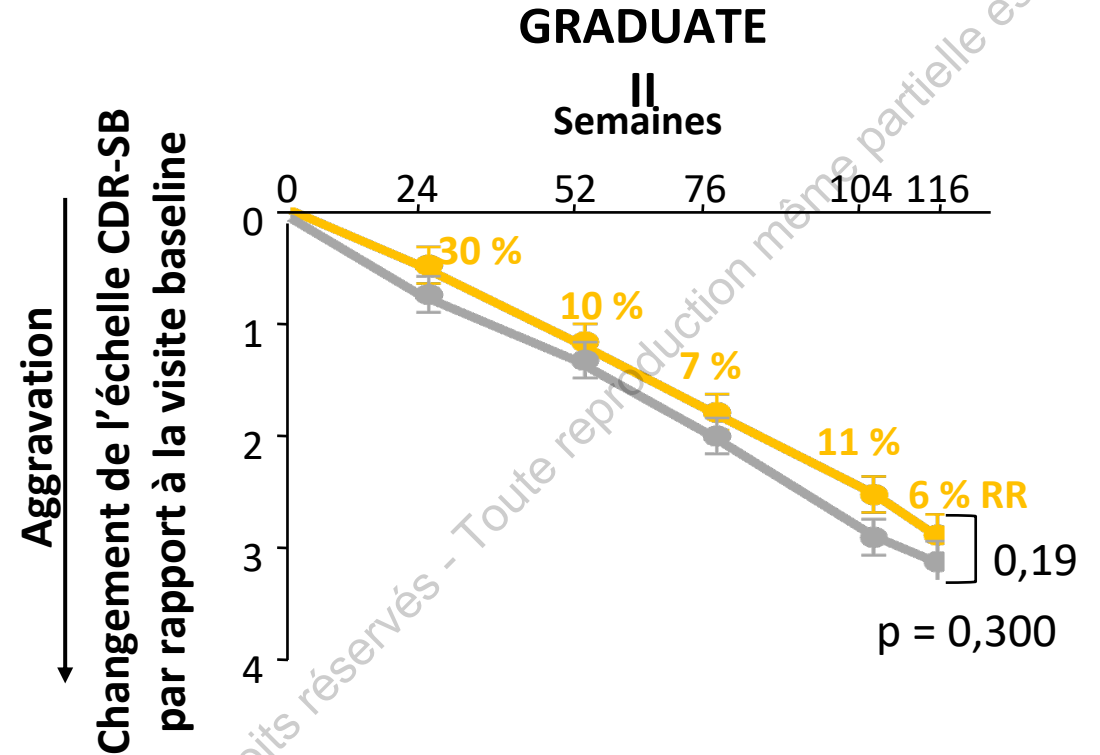
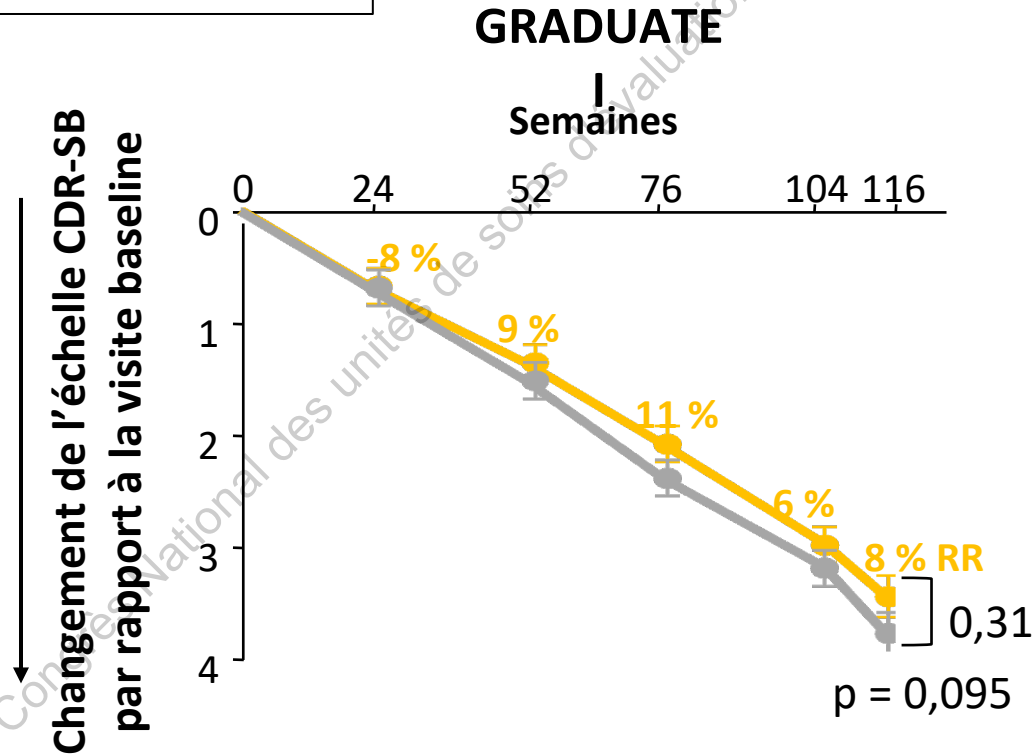


Gantenerumab

Les résultats du programme GRADUATE (phase III)

ARIA : 20,9-22,8%
sous gantenerumab

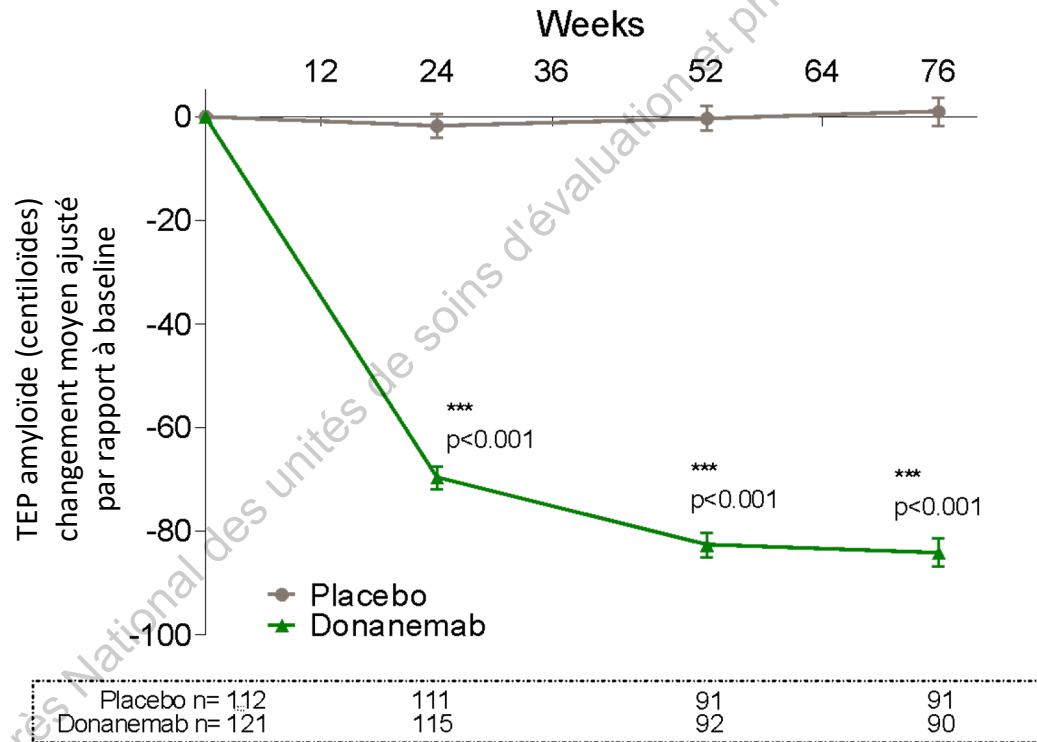
— Gantenerumab — Placebo



Topline Results of Phase III GRADUATE I & II Pivotal Trials with Subcutaneous Gantenerumab. Ejournal en direct du CTAD 2022, correspondances en Médecine, Cognition et Vieillesse.

Donanemab : essai clinique de phase II

Résultats de l'étude TRAILBLAZER -ALZ



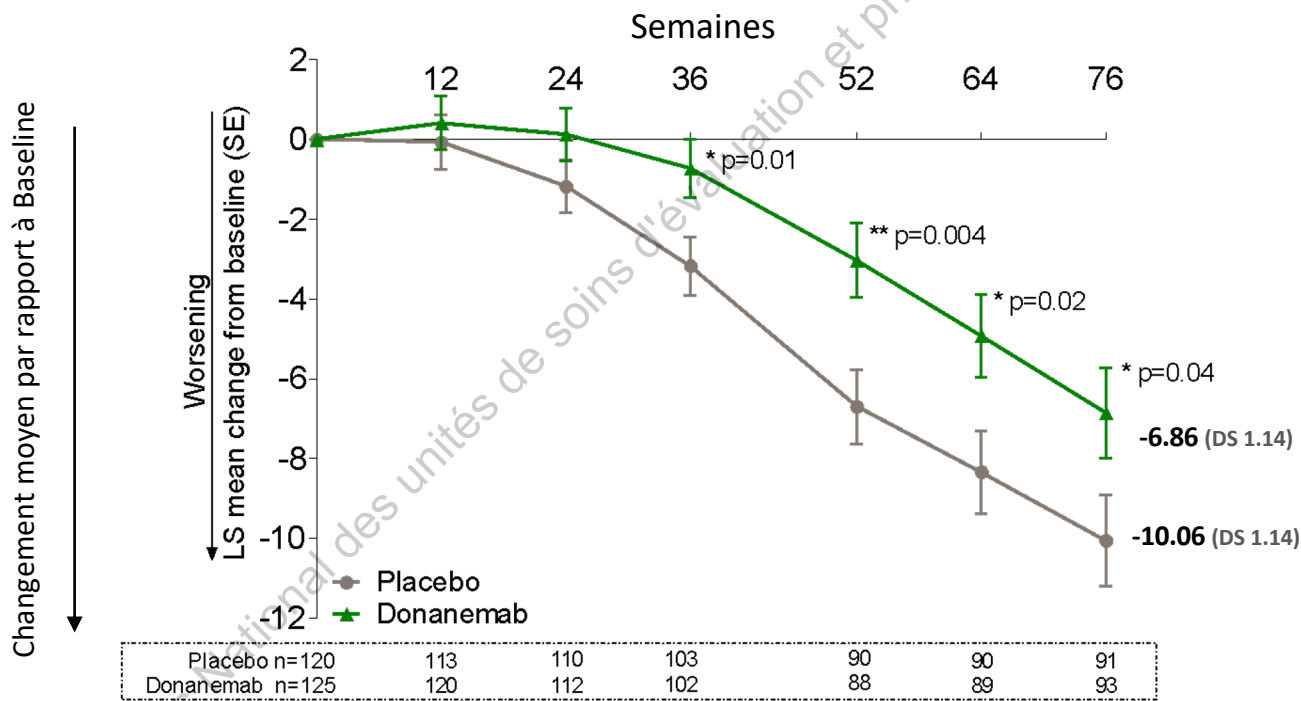
- Le donanemab réduit la charge amyloïde de 85 centiloïdes à 76 semaines comparé au placebo

	Changement moyen Δ (DS) Donanemab vs. Placebo
S 24	-67.83 (3.16)
S 52	-82.30 (3.41)
S 76	-85.06 (3.87)

Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, Shcherbinin S, Sparks J, Sims JR, Brys M, Apostolova LG, Salloway SP, Skovronsky DM. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2021 May 6;384(18):1691-1704.

Donanemab : essai clinique de phase II

Résultats de l'étude TRAILBLAZER -ALZ

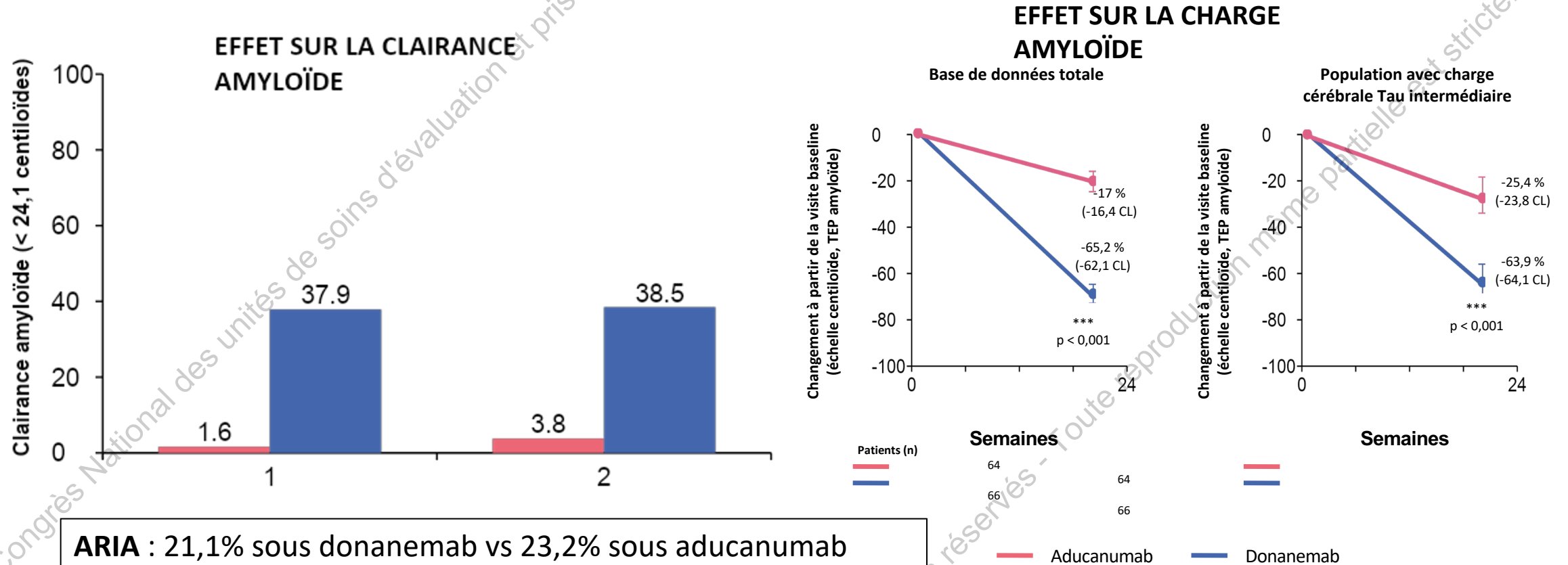


- **Critère principal de jugement:** iADRS (Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale)
- 32% de ralentissement de la progression à 76 semaines

Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, Shcherbinin S, Sparks J, Sims JR, Brys M, Apostolova LG, Salloway SP, Skovronsky DM. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2021 May 6;384(18):1691-1704.

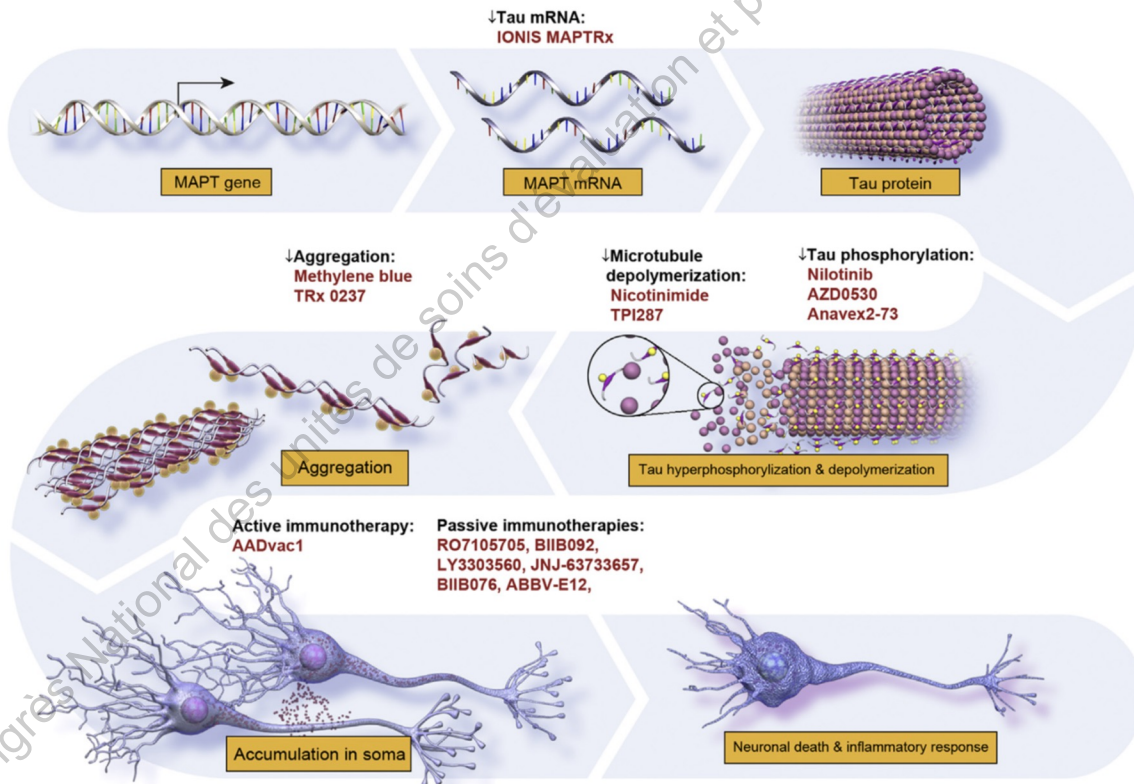
Donanemab vs aducanumab

Effet sur la charge amyloïde dans TRAILBLAZER-ALZ 4



TRAILBLAZER-ALZ 4: Topline study results directly comparing donanemab to aducanumab on amyloid lowering in early, symptomatic Alzheimer's disease. Stephen Salloway et al. Ejournal en direct du CTAD 2022, correspondances en Médecine, Cognition et Vieillesse.

Les cibles intra- (petites molécules) et extra-cellulaires (immunothérapie) de la biologie Tau



- Transcription – MAPTRx
- Phosphorylation – Nilotinib, AZD0530, Anavex2-73
- Dépolymerization – nicotinamide, TPI287
- Antiagrégation – TRx027
- Tau extracellulaire – Ac monoclonaux

- **La majorité des thérapies anti-Tau en cours de développement sont des anticorps anti-Tau**

Press release de l'étude TANGO

Juin 2021

SUR LE PLAN CLINIQUE

- Pas d'effet cognitif sur le critère de jugement principal (CDR-SB) à la semaine 78
- Pas d'effet sur les critères de jugement exploratoires (ADAS-Cog13, ADCS-ADL, FAQ)

SUR LE PLAN DES BIOMARQUEURS

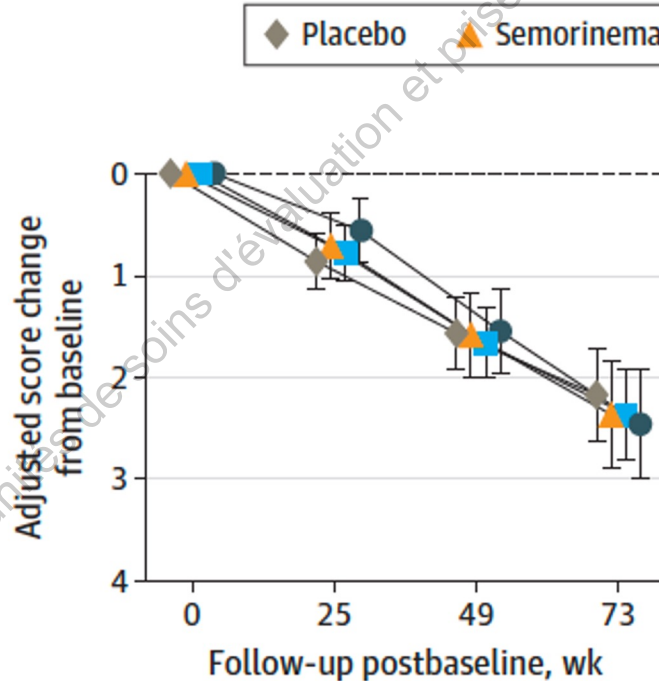
- Diminution de Tau dans le LCR
- Pas d'effet sur la charge lésionnelle Tau en TEP

ARRET DU DEVELOPPEMENT CLINIQUE DU GOSURANUMAB

Semorinemab dans la MA prodromale à légère

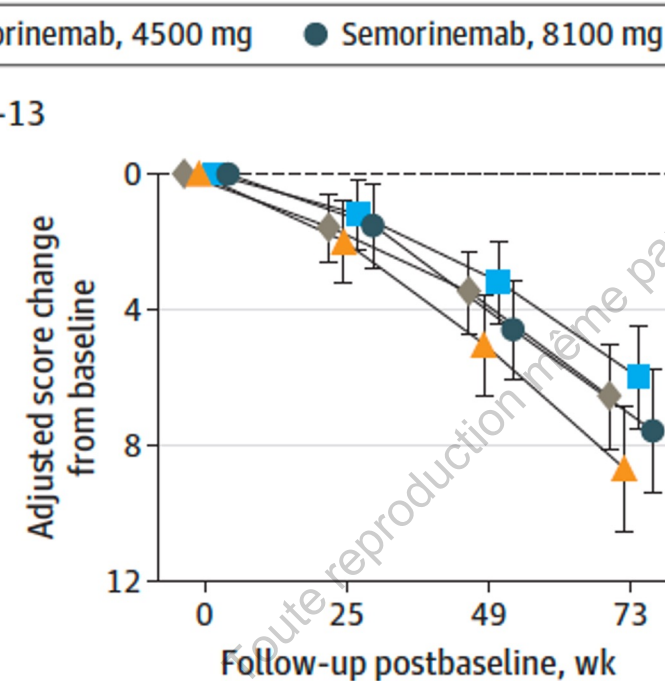
Résultats de l'essai clinique de phase II

A CDR-SB



No. at risk	0	25	49	73
Placebo	126	123	115	105
Semorinemab, 1500 mg	86	86	79	77
Semorinemab, 4500 mg	126	126	120	113
Semorinemab, 8100 mg	84	84	81	74

B ADAS-Cog-13



No. at risk	0	25	49	73
Placebo	126	121	111	93
Semorinemab, 1500 mg	86	82	72	65
Semorinemab, 4500 mg	126	123	115	97
Semorinemab, 8100 mg	84	79	76	65

Teng E, Manser PT, Pickthorn K, Brunstein F, Blendstrup M, Sanabria Bohorquez S, Wildsmith KR, Toth B, Dolton M, Ramakrishnan V, Bobbala A, Sikkes SAM, Ward M, Fuji RN, Kerchner GA; Tauriel Investigators. Safety and Efficacy of Semorinemab in Individuals With Prodromal to Mild Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022 Aug 1;79(8):758-767.

L'étude de phase II LAURIET

Semorinemab au stade léger à modéré



PRESS RELEASE

AC Immune Announces Late-Breaker Presentation by Genentech at CTAD on Phase 2 Lauriet Study of Semorinemab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease

Analysis of the broader mITT population is consistent with the previously reported success in meeting one of the two co-primary endpoints (ADAS-Cog11) with statistically significant reduction in the rate of cognitive decline vs. placebo

Benefit of semorinemab on ADAS-Cog11 in all prespecified subgroups was consistent with the treatment effect in the overall cohort, regardless of disease severity, baseline Tau load, and ApoE carrier status

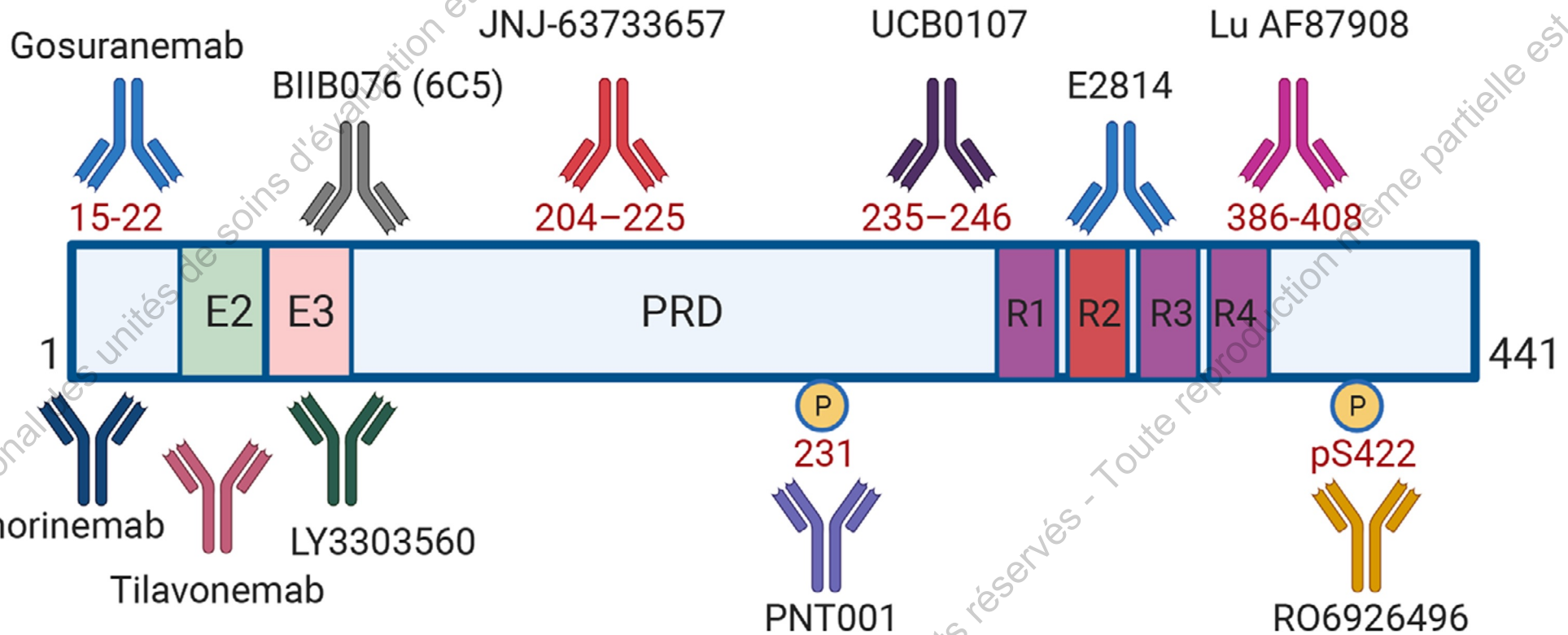
Benefit on cognition was driven primarily by the memory domain subcomponent of ADAS-Cog11, a core feature of AD

Further analyses evaluating semorinemab's effects on cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers are ongoing as is the open label portion of the study

- 42,2% de moindre déclin sur l'ADAS-Cog en faveur du groupe semorinemab (p=0.0008)
- Pas d'effet sur les autres critères d'évaluation cliniques
- Pas d'effet sur la pathologie Tau cérébrale (TEP)

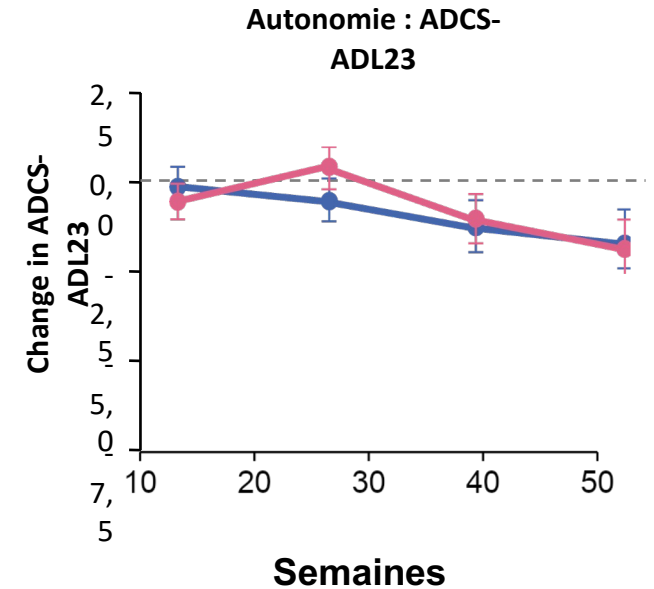
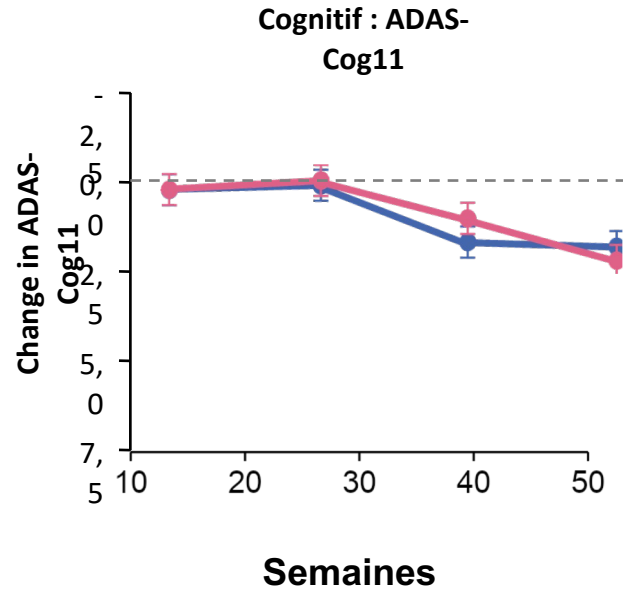
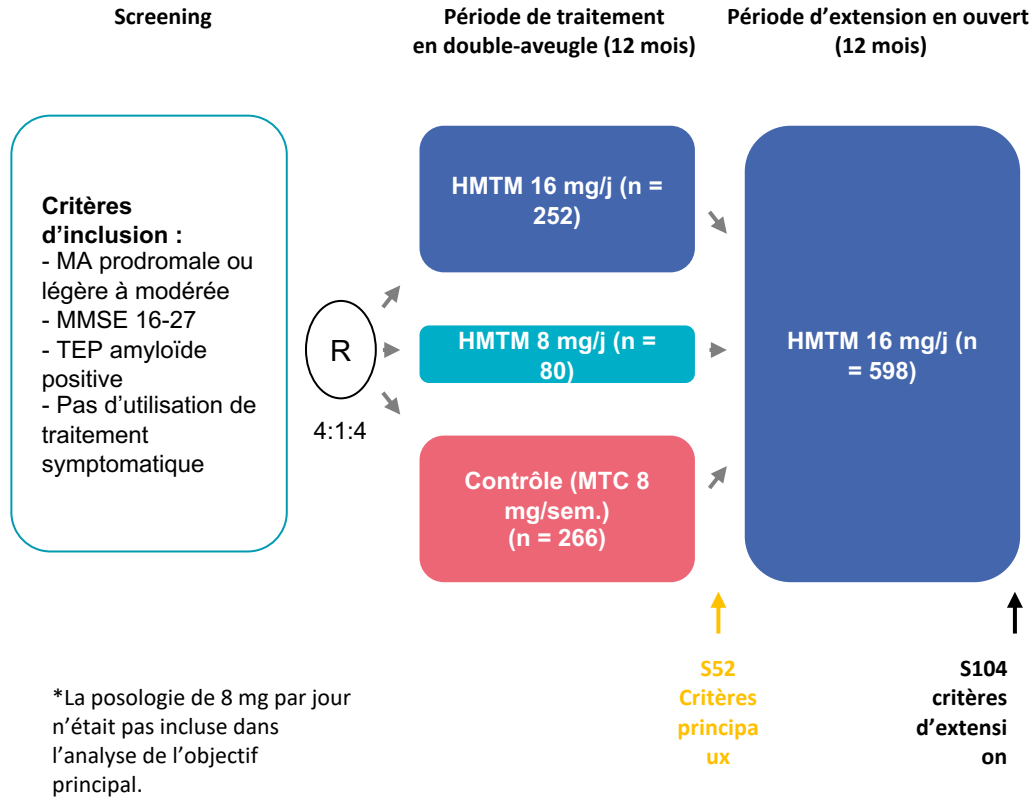
Les autres anticorps Anti-Tau

L'importance des épitopes cibles



Les résultats de l'étude de phase III LUCIDITY

Effet clinique de l'HMTM



— HMTM 16 mg/j (n = 252) — Contrôle (8 mg MTC/sem.) (n = 266)

En conclusion

- Des résultats décevants pour le moment pour les thérapies anti-Tau
 - Résultats positifs du lecanemab en phase III : AMM en 2023 ?
 - Résultats négatifs du gantenerumab en phase III qui ne remettent pas en question l'hypothèse amyloïde
 - Bientôt les résultats du donanemab en phase III
- > Nécessité de promouvoir un diagnostic précoce : biomarqueurs sanguins, outils digitaux, ...

Challenges du parcours actuel et de demain : résultats d'un observatoire national

Mathieu Ceccaldi

Service Neurologie et Neuropsychologie, CMRR Paca Ouest,
Institut des Neurosciences des systèmes (UMR 1106), CHU Timone, Marseille
Aix Marseille Université



Liens d'Intérêts :

- **Activités épisodiques de Consultance pour les Laboratoires BIOGEN, ROCHE, GE HEALTHCARE, LILLY, EISAI**
- **Activités d'Investigateur principal dans des essais à promotion industrielle menés actuellement par BIOGEN, ROCHE, GENENTECH, GREEN VALLEY, ALECTOR, EISAI, CORTEXYME, GREEN-VALLEY, ALZHEON**
- **Investigateur Principal du PREPS 2018 EvaMMADom (Promotion : Assistance Publique de Marseille)**
- **Responsable du Comité de Pilotage de la Cohorte ALFA3 (Fonds de dotation de FRANCE ALZHEIMER)**
- **Rédacteur en Chef de la Revue *Correspondances en Médecine Cognition et Vieillesse* (Editions EDIMARK)**



Observatoire du parcours de soins dans la maladie Alzheimer débutante

Phase 1 :

Centres Mémoires de Ressources et de
Recherche et Consultations Mémoires



Phase 2 :

Professionnels du secteur des soins
primaires

- Définir le parcours de soins actuel des patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade débutant, au niveau national et pour chaque structure de diagnostic et de soins participante
- Identifier les freins en termes d'accès au diagnostic et à une prise en soins spécialisées, afin de contribuer à l'optimisation d'un parcours fluide et performant pour le patient et son entourage
- Préparer son évolution, notamment en vue de l'arrivée des Disease Modifying Therapies (DMT)

QUESTIONNAIRE SOUMIS A UN MEDECIN de CM ou de CMRR

Comité Scientifique :
Audrey GABELLE
Stéphane EPELBAUM
Mathieu CECCALDI

une cinquantaine de questions fermées a abordé 3 thématiques

1

Fiche d'identité

File active de patients atteints de TCL, **professionnels médicaux et paramédicaux** travaillant au sein de la structure, ...

2

Parcours de soins

Repérage : proportion de MG et NL qui savent repérer les TCL, délais d'obtention d'une consultation initiale au sein des CM, CMRR, ...

Diagnostic : bilans et examens réalisés, coordination entre les structures et avec la ville, ...

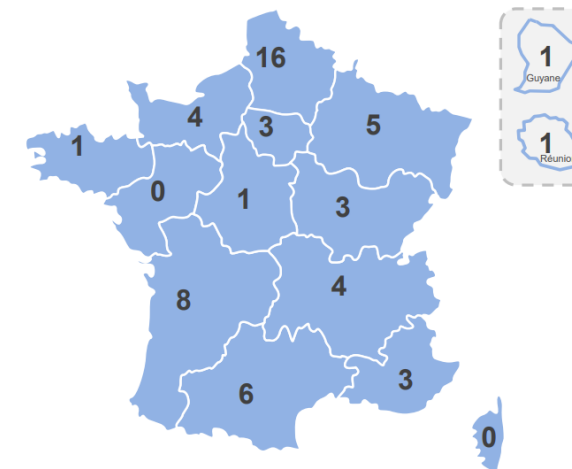
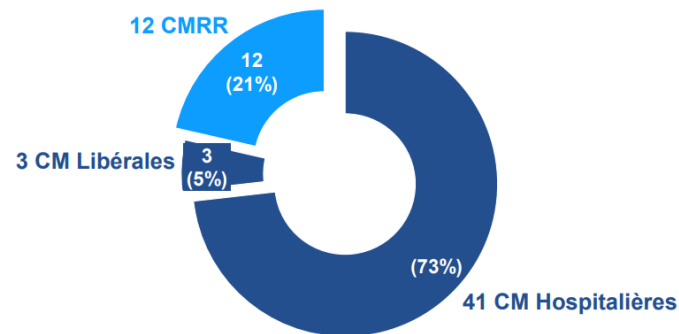
Prise en charge : accompagnements prescrits/proposés, coordination et suivi

3

Arrivée des nouveaux traitements

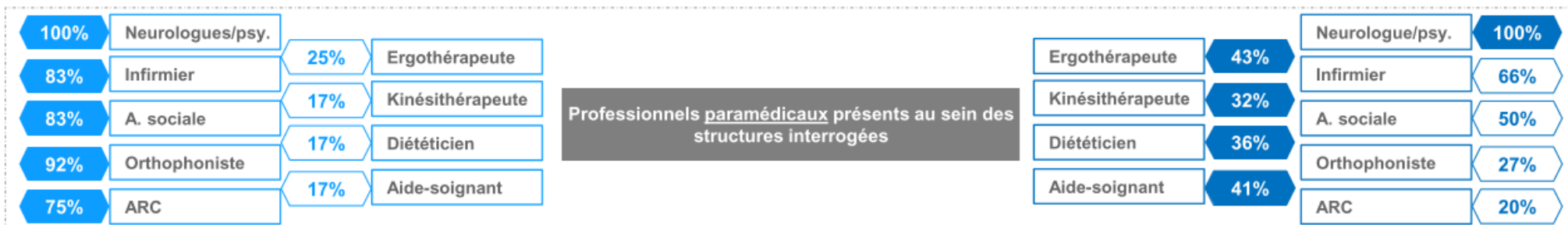
Evolution du parcours de soins des patients, schémas d'administration des nouveaux traitements, capacité de prise en charge des CM et CMRR, ...

56 structures représentées



CMRR (12 structures, soit 43% des CMRR)

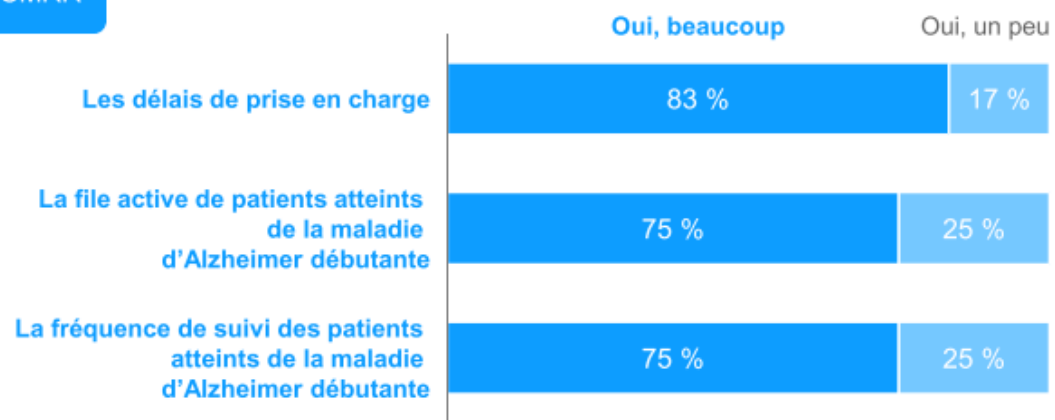
CM (44 structures, soit 10% des CMRR)



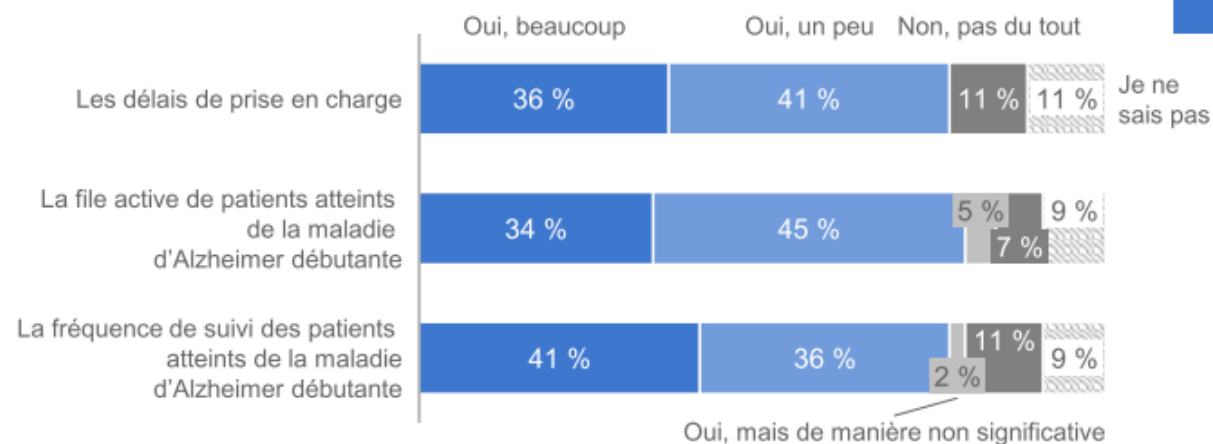
ARRIVEE DES DMT

Q39. QCS. Au sein de votre structure, pensez-vous que l'arrivée des traitements DMT (disease modifying therapies) va augmenter :

CMRR

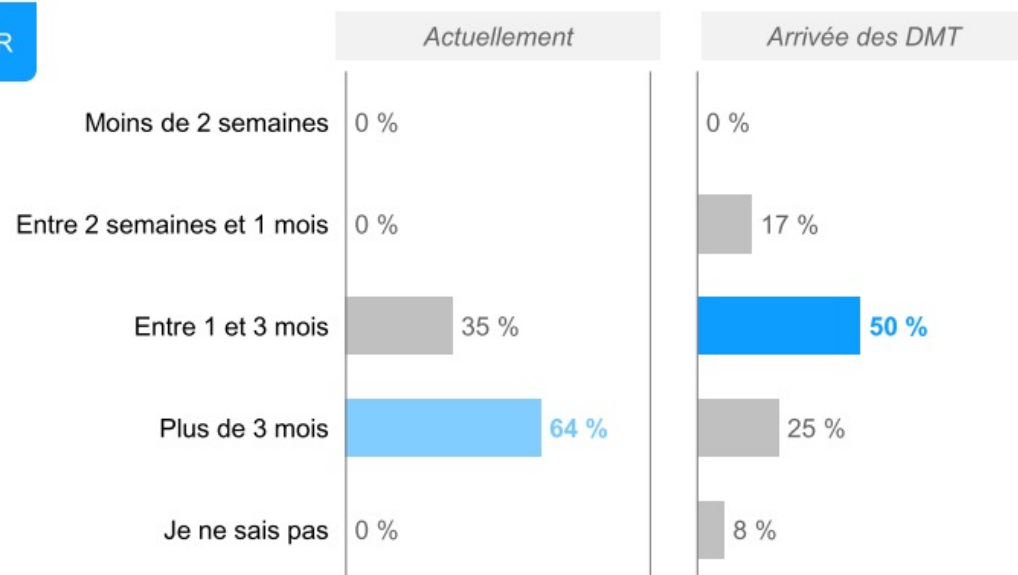


CM

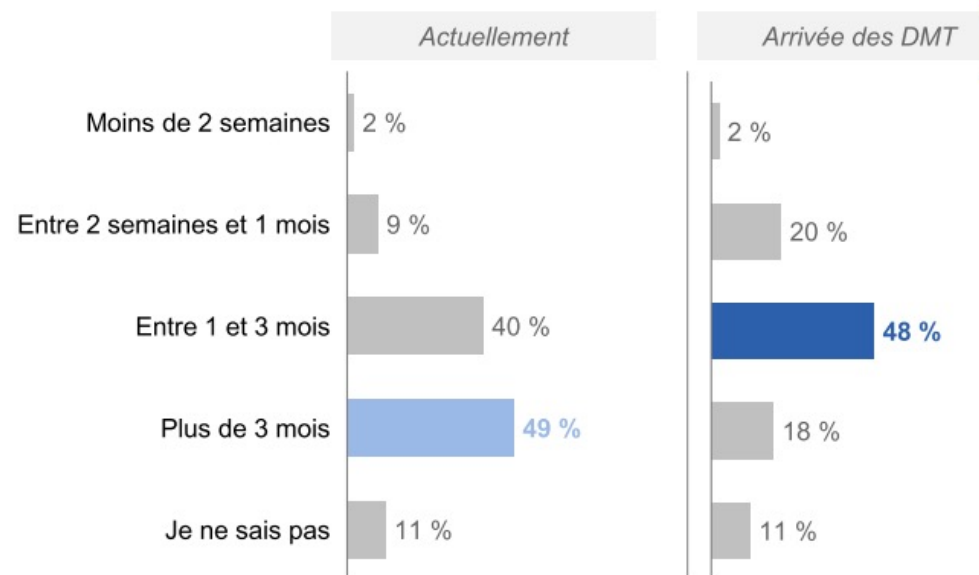


40. QCS. Dans quels délais pensez-vous pouvoir proposer une consultation à un patient atteint de TCL potentiellement éligible à un traitement DMT ?

CMRR

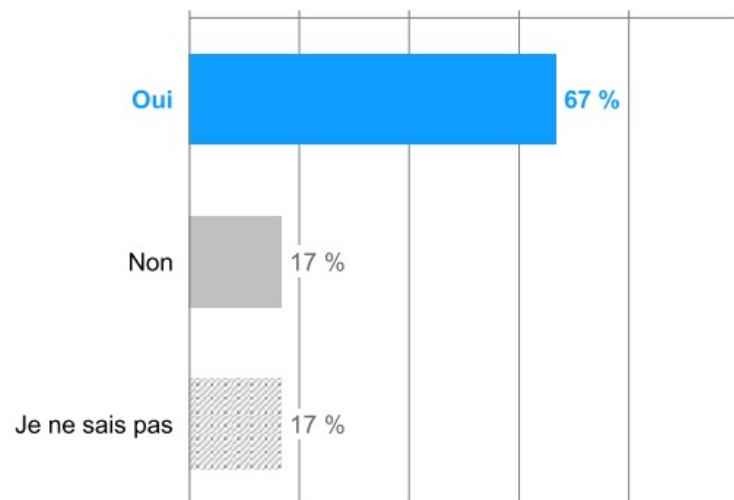


CM

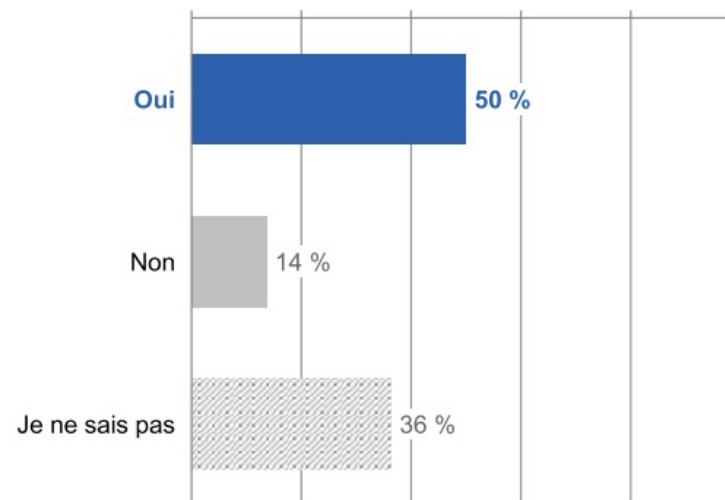


41. QCS. A l'arrivée des DMT, pensez-vous que vous ne prescrirez ces DMT qu'après un avis collégial (réunion de concertation pluridisciplinaire) ?

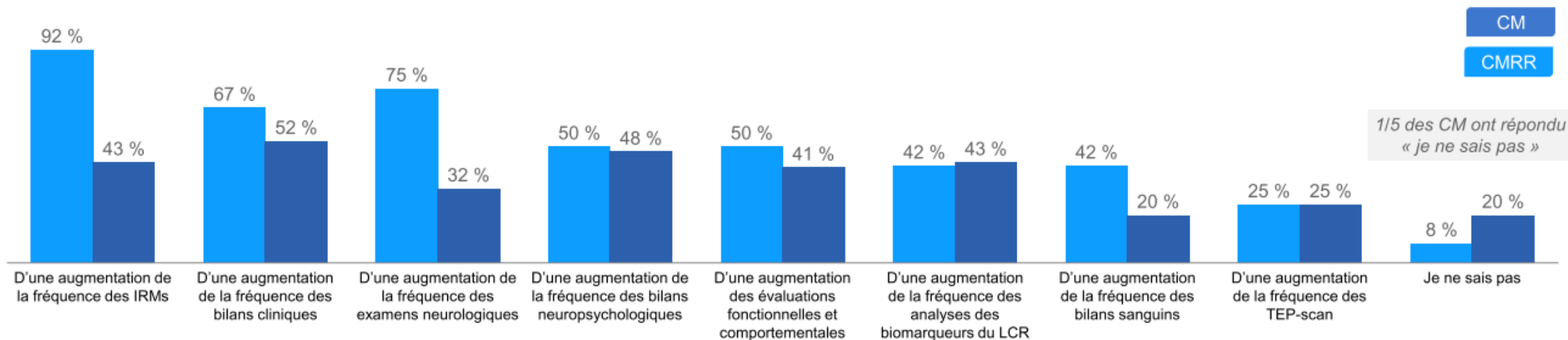
CMRR



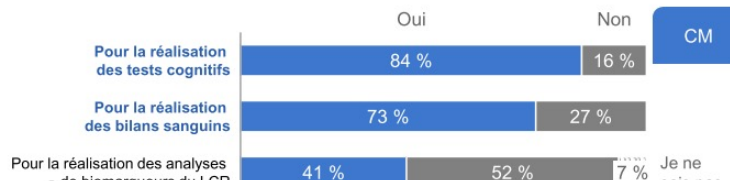
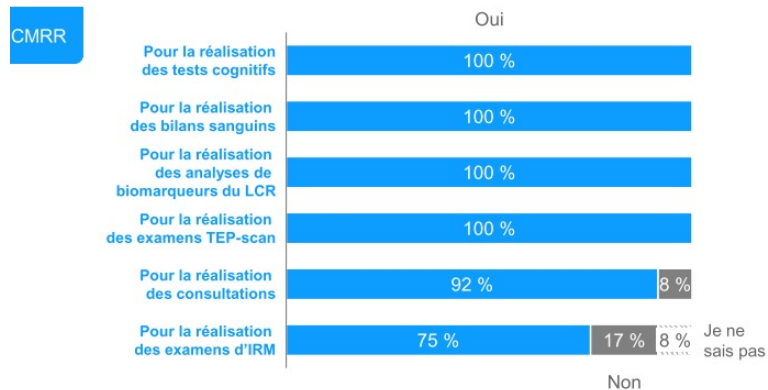
CM



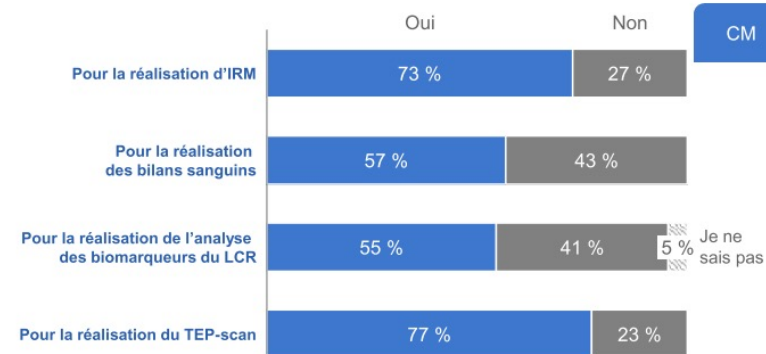
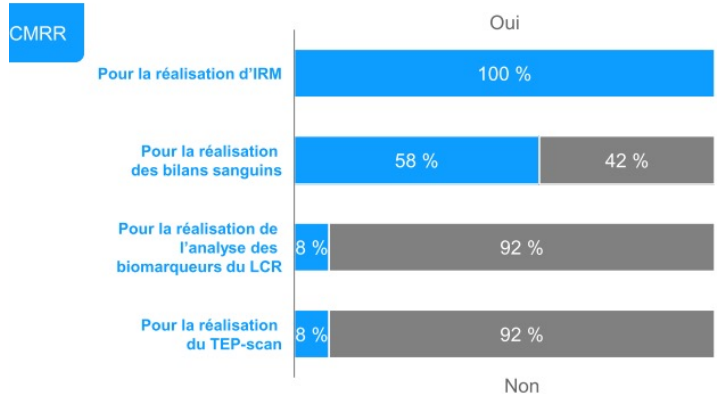
42. QCM. Selon vous, l'arrivée des nouveaux traitements s'accompagnera-t-elle pour chaque patient atteint de la maladie d'Alzheimer débutante pris en charge dans votre structure ?



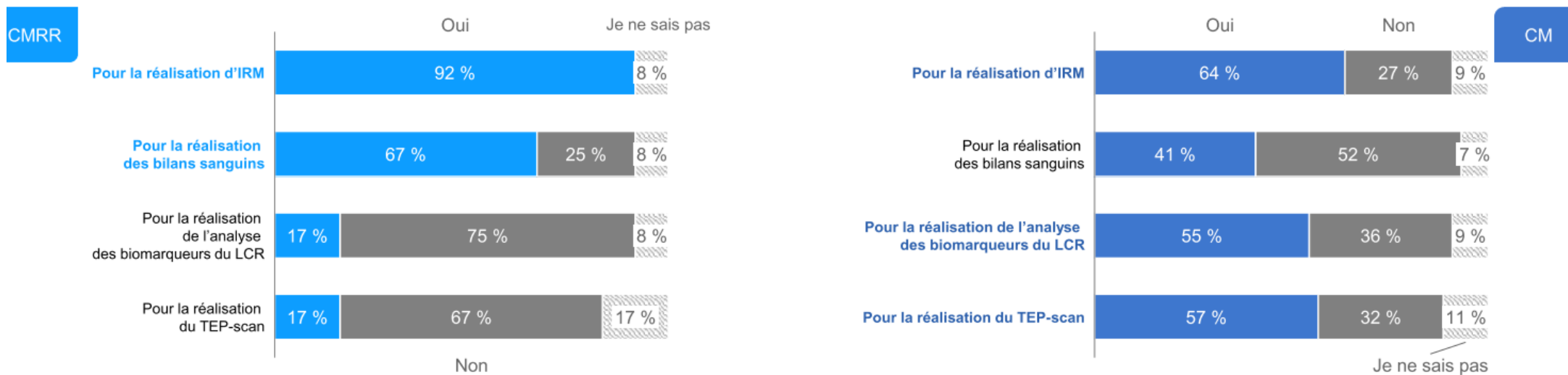
44. QCS. L'organisation actuelle de votre structure permet-elle de répondre à la demande en soins de votre centre :



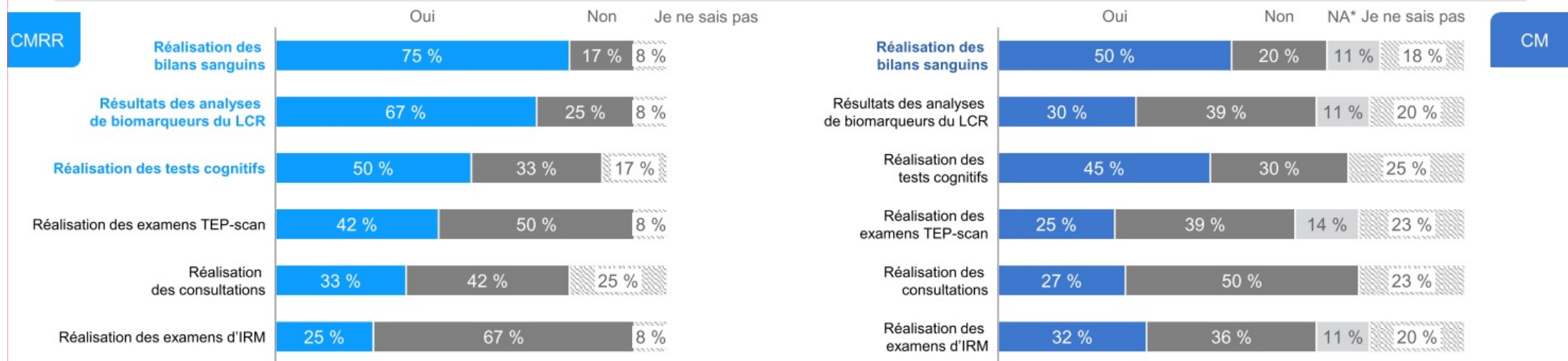
44. QCS. Actuellement, avez-vous régulièrement recours à l'externalisation de ces différents examens afin de mieux gérer les délais d'attente :



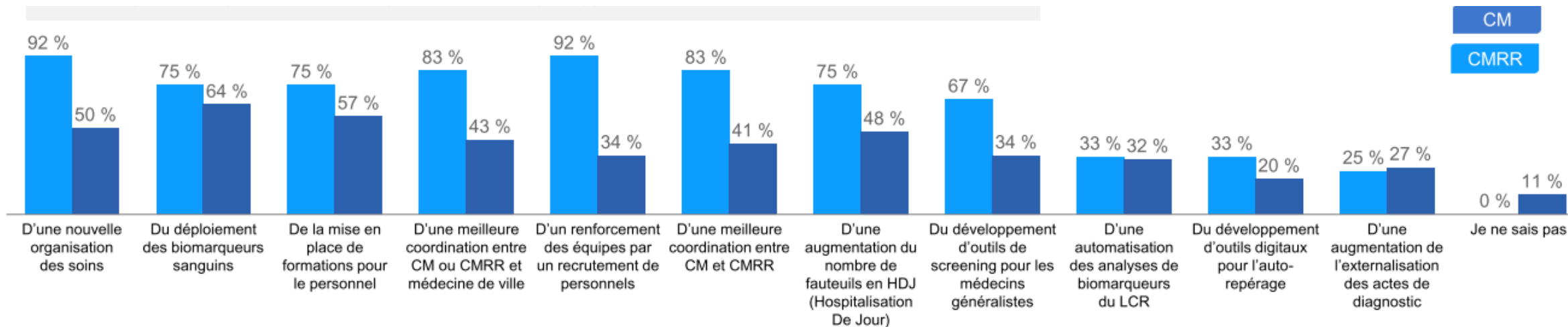
46. QCS. S'il y a une augmentation forte de la demande, pensez-vous recourir davantage à cette pratique :



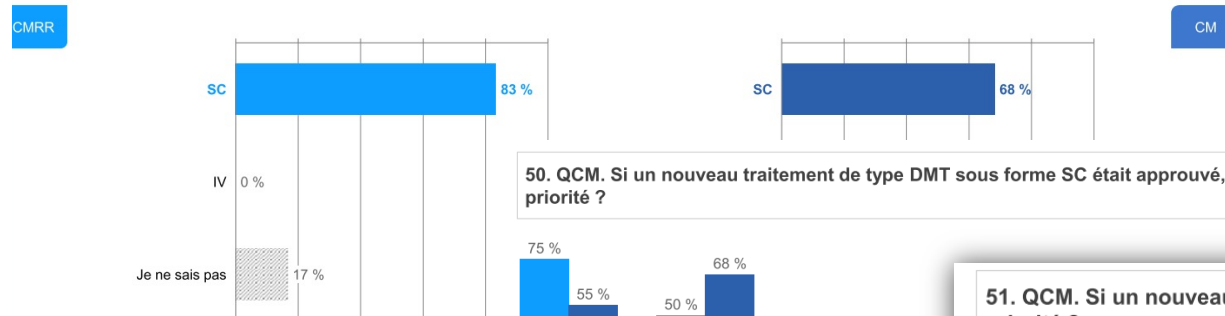
47. QCS. En cas d'augmentation de la demande liée à l'arrivée des DMT, l'organisation de votre centre aura-t-elle la capacité à absorber le surplus en matière de :



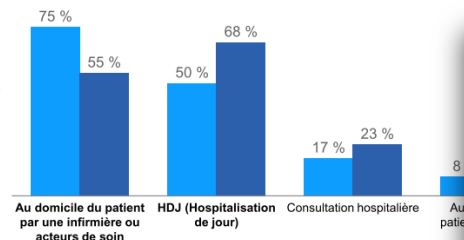
43. QCM. L'arrivée des nouveaux traitements devra-t-elle s'accompagner au niveau de l'organisation ?



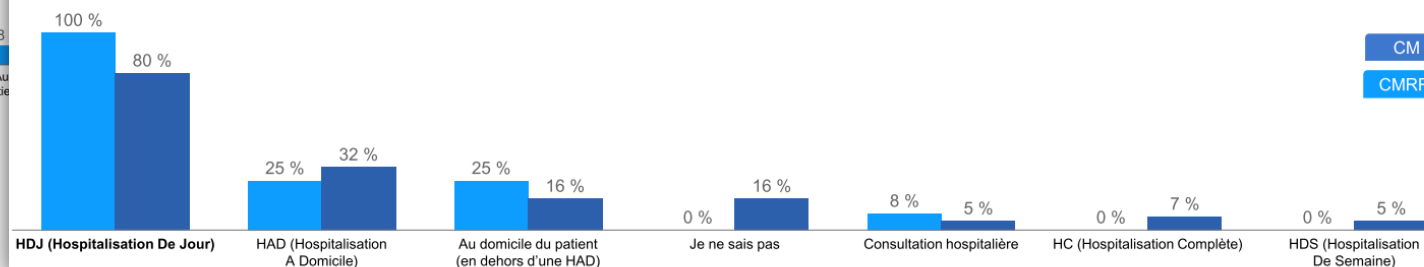
49. QCS. Concernant les nouveaux traitements, quelle voie d'administration (SC, IV) aurait le moins d'impact sur l'organisation des soins ?



50. QCM. Si un nouveau traitement de type DMT sous forme SC était approuvé, où pensez-vous qu'il devrait être administré en priorité ?



51. QCM. Si un nouveau traitement de type DMT sous forme IV était approuvé, où pensez-vous qu'il devrait être administré en priorité ?



Synthèse - Arrivée des nouveaux traitements



Examens

Plus de $\frac{3}{4}$ des CMRR indiquent que les délais, la file active et la fréquence de suivi seront beaucoup impactés par l'arrivée des DMT, un impact jugé moindre par les CM. Pour autant, pour les patients éligibles à un traitement DMT, les CM et CMRR pensent pouvoir proposer une consultation dans des délais plus courts que ceux proposés actuellement.

De même, une plus grande proportion de CMRR considère que l'arrivée des nouveaux traitements s'accompagnera d'une augmentation des prises en charge, notamment des IRMs, des bilans cliniques et des examens neurologiques.

A l'heure actuelle, les CMRR répondent à la demande en soins de leur centre et semblent mieux équipés que les CM, qui présentent des manques pour répondre aux besoins de TEP-scan, de biomarqueurs du LCR et d'IRM. Concernant l'externalisation, elle concerne principalement la réalisation d'IRM et des bilans sanguins. Les CM externalisent également l'analyse du LCR et le TEP-scan, ce qui est cohérent avec leur équipement respectif.

A l'arrivée des DMT, les examens les plus externalisés actuellement le seront encore plus demain. En interne, les CMRR semblent plus en mesure que les CM d'absorber le surplus en cas d'augmentation de la demande, excepté pour la réalisation d'examens d'IRM.

La majorité des structures interrogées considèrent que l'arrivée des nouveaux traitements devra s'accompagner de nombreuses évolutions, avec en particulier le déploiement des biomarqueurs sanguins, une nouvelle organisation des soins et la mise en place de formations pour le personnel.



Administration

La voie SC est la voie qui aura le moins d'impact sur l'organisation des soins d'après l'intégralité des CM et CMRR qui se sont positionnés sur cette question.

Concernant le lieu d'administration d'un DMT SC, plus de 50% des CMRR et CM ont choisi en priorité le domicile du patient ou en HDJ. Si le DMT est en IV, alors la majorité des CMRR et CM interrogés ont identifié l'HDJ comme lieu d'administration prioritaire.

Le suivi des patients sous DMT devrait être réalisé, selon $\frac{3}{4}$ des structures interrogées, par les spécialistes des CM ou des CMRR.

Enfin, les 3 principales difficultés à surmonter lors de l'arrivée des DMT seront

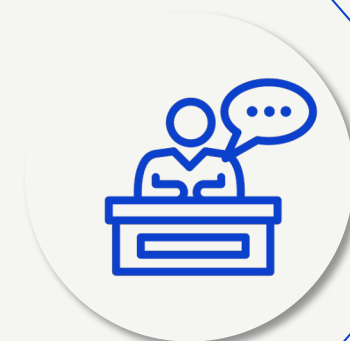
- les délais d'attente de prise en charge au sein des CMRR/CM,
- la formation des professionnels
- et le recrutement de professionnels hospitaliers

Challenges :

- Plus d'incertitudes des CM vs CMRR
- Impact organisationnel
- lits d'HDJ (CMRR)
- accès aux ponctions lombaires (CM) / IRM
- délais de consultations
- en termes de personnels
- plus pour la voie veineuse que sous cutanée

Table Ronde - Quelles solutions pour l'arrivée de ces thérapeutiques ?

Maria Soto, Mathieu Ceccaldi, Julien Delrieu



Doing now what patients need next