

Alzheimer



13/14
DEC
2023

Le point sur les traitements monoclonaux dans la maladie d'Alzheimer :

Qu'avons-nous appris du CTAD ?

PIERRE-JEAN OUSSET

TOULOUSE



**Gérontopôle
IHU HealthAge**
GEROSCIENCE & PREVENTION

WHO - Centre Collaborateur OMS pour la Fragilité,
la Recherche Clinique et Gérosience, et la Formation en Gériatrie

Conflits d'intérêts

En tant qu'investigateur, le Dr. Ousset a reçu ou reçoit des financements de recherche des compagnies suivantes :

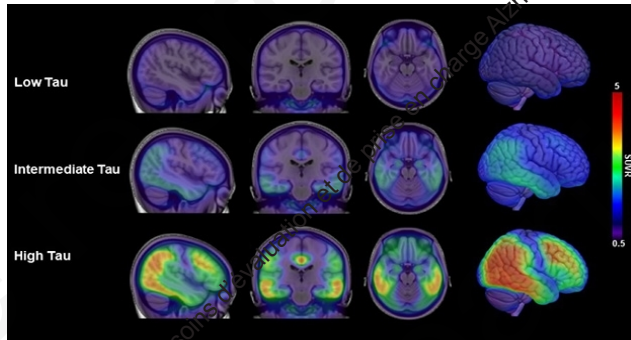
Acadia Pharmaceuticals, Alector Inc., Alzheon Inc., Araclon Biotech S.L., AstraZeneca, Biogen, Avanir Pharmaceuticals, Cortexyme Inc., Eisai Inc., Eli Lilly, Genentech, Inc., Hoffmann-La Roche, Janssen Research & Development, Medesis Parma, Merck Sharp & Dohme, Novartis Pharmaceuticals, Novo Nordisk, Shanghai Greenvalley Pharmaceutical Co., TauRx Therapeutics Ltd, UCB Biopharma.

Aucun avantage personnel direct n'est à déclarer.

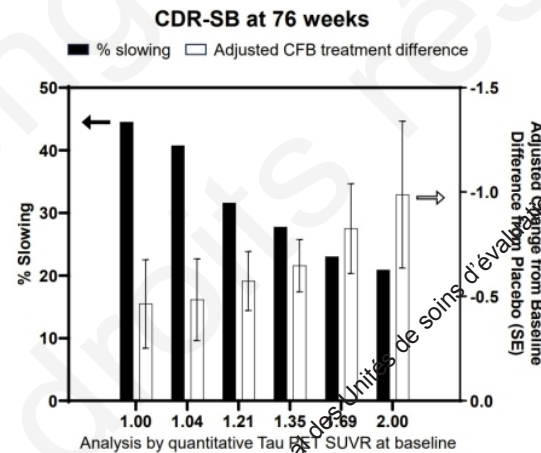
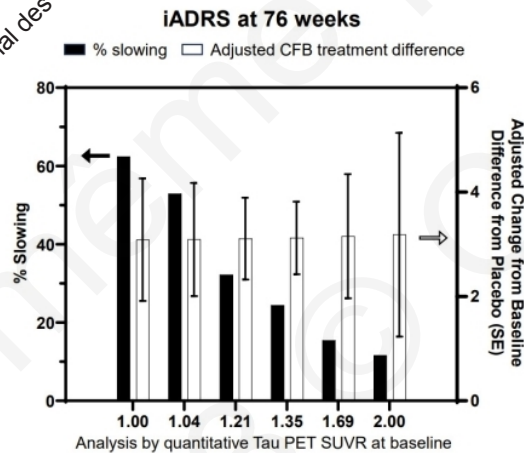
CTAD 2023 : la réunion de la *Réflexion*

- Facteurs associés à l'efficacité des traitements monoclonaux
- Nouvelles voies d'administration
- Gestion et prédiction des effets secondaires (ARIAs)

Donanémab : ralentissement inversement corrélé à la charge Tau initiale



Résultats concordants avec $p\text{Tau}217$ plasmatique de base



Effet additif de l'âge sur la réponse au traitement: le ralentissement est plus important chez les plus jeunes

DONANEMAB IN EARLY SYMPTOMATIC ALZHEIMER'S DISEASE: ADDITIONAL INSIGHTS FROM TRAILBLAZER-ALZ 2
 J.R. Sims, T. Iwatsubo, S.M. Greenberg, M. Mintun et al. *CTA* 2023

Lécanémab : amélioration des patients à charge Tau initiale faible – *Sous-étude Clarity PET Tau*

- Sous groupe de l'étude Clarity avec PET Tau à baseline

Tau bas <1,06 SUVR, **Tau moyen** 1,06 à 2,91 ; **Tau élevé** >2,91.

N=141

N=191

N=10

Le groupe « **Tau bas** » a réduit sa charge amyloïde plus vite que le groupe « **Tau élevé** » (<30 centiloïdes en 3 mois versus 18 mois).

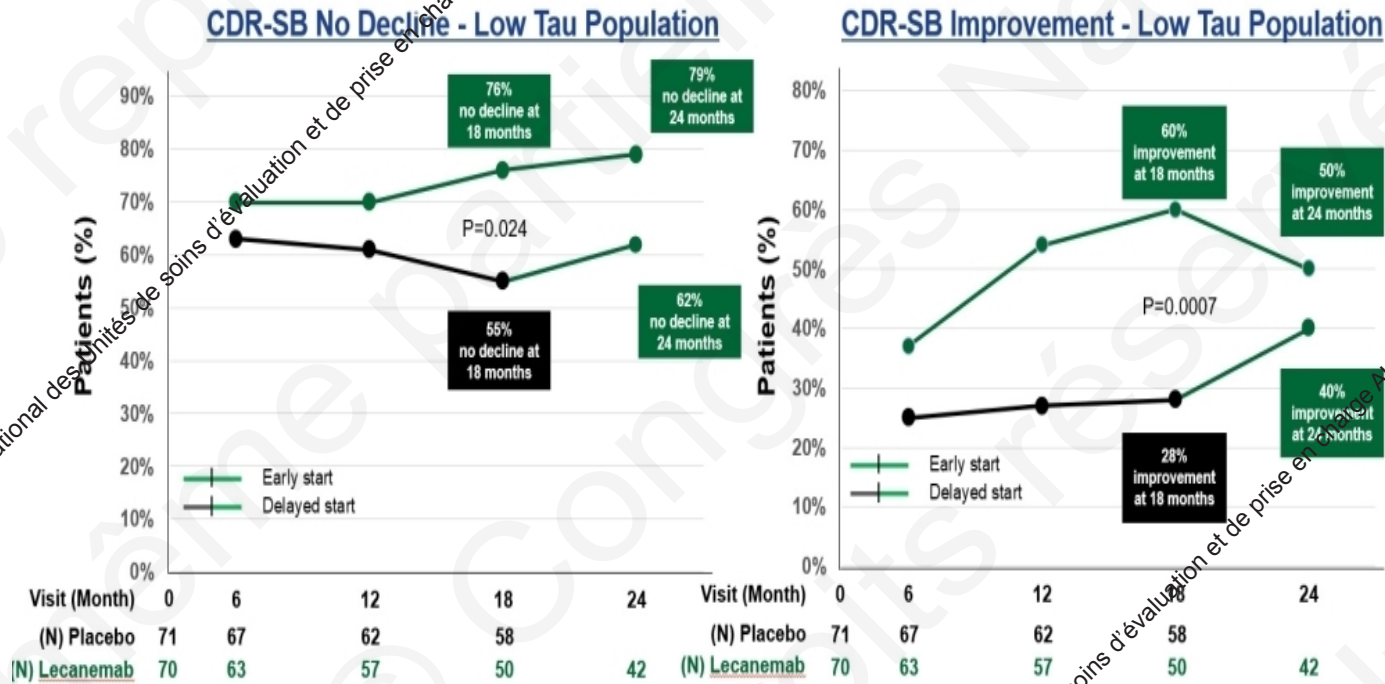
76% des participants « **Tau bas** » sous lécanémab restent stables à 18 mois (CDR-sb), versus 55% sous placebo.

60% sont améliorés, versus 28% sous placebo.

LECANEMAB FOR EARLY ALZHEIMER'S DISEASE: LONG-TERM OUTCOMES, PREDICTIVE BIOMARKERS AND NOVEL SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION.

C. Van Dyck , K. Johnson , R. Sperling , M. Irizarry. CTAD2023

Lécanemab : Résultats confirmés sur l'étude d'extension OLE

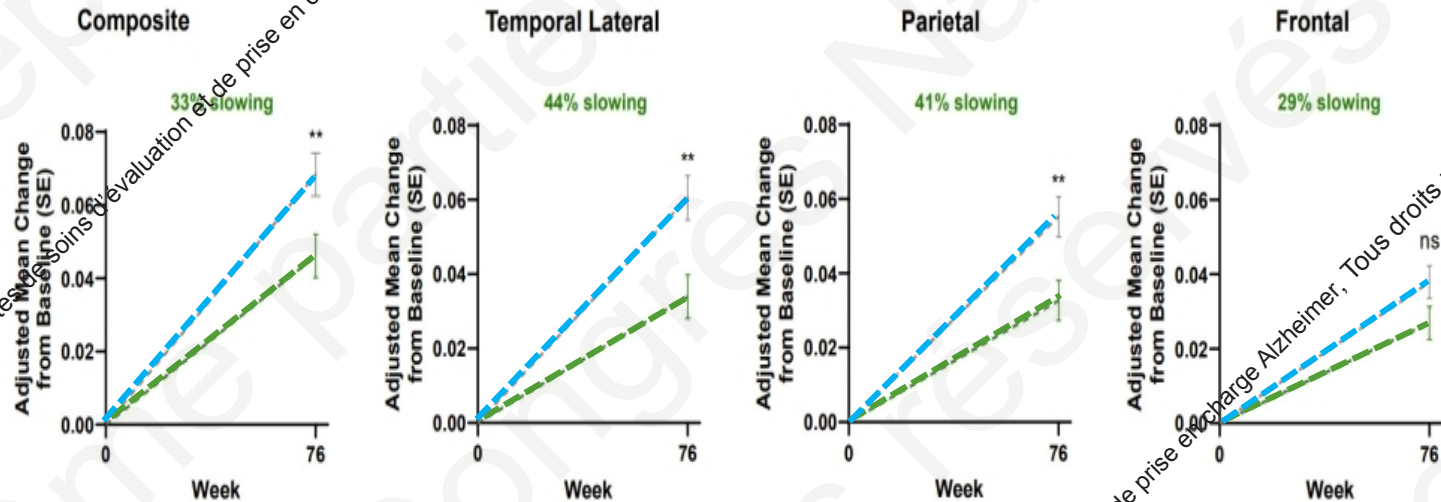


LECANEMAB FOR EARLY ALZHEIMER'S DISEASE: LONG-TERM OUTCOMES, PREDICTIVE BIOMARKERS AND NOVEL SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION.

C. Van Dyck , K. Johnson , **R. Sperling** , M. Irizarry. CTAD2023

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est formellement interdite.

Donanémab : Une diminution rapide des plaques réduit la charge Tau



- Sujets à **clearance amyloïde rapide** (<24.1 centiloïdes à 1an) N=390
- Placebos appariés sur âge, ApoE4, charge amyloïde et tau initiales N=390

RAPID AMYLOID CLEARANCE AND EFFICACY: RESULTS FROM TRAILBLAZER-ALZ 2, A PHASE 3 STUDY OF DONANEMAB FOR TREATMENT OF EARLY ALZHEIMER'S DISEASE.

S. Shcherbinin et al . CTAD2023

Évolution de la charge Tau entre 0 et 18 mois

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

L'amélioration clinique se manifeste des mois après l'élimination des plaques amyloïdes

POOLED ENGAGE/EMERGE INTEGRATED PLACEBO-CONTROLLED PERIOD AND LONG-TERM EXTENSION (LTE) TOPLINE RESULTS: SLOWER CLINICAL PROGRESSION AT WEEK 134 IN ADUCANUMAB-TREATED PATIENTS THAT BECAME AMYLOID PET NEGATIVE AT WEEK 78.

J. O'Gorman et al. CTAD2023

- Les patients amyloïde négatifs à la fin des études EMERGE/ENGAGE (N=41) montrent un bénéfice cognitif supérieur aux patients restant amyloïde positifs, mesuré **à la fin de l'étude d'extension de 1 an**.

AN EXPLORATION OF AMYLOID REMOVAL MEASURES IN RELATION TO CLINICAL BENEFIT: A REVIEW AND META-REGRESSION OF ANTI-AMYLOID TRIALS IN AD.

P. Delmar et al. CTAD2023

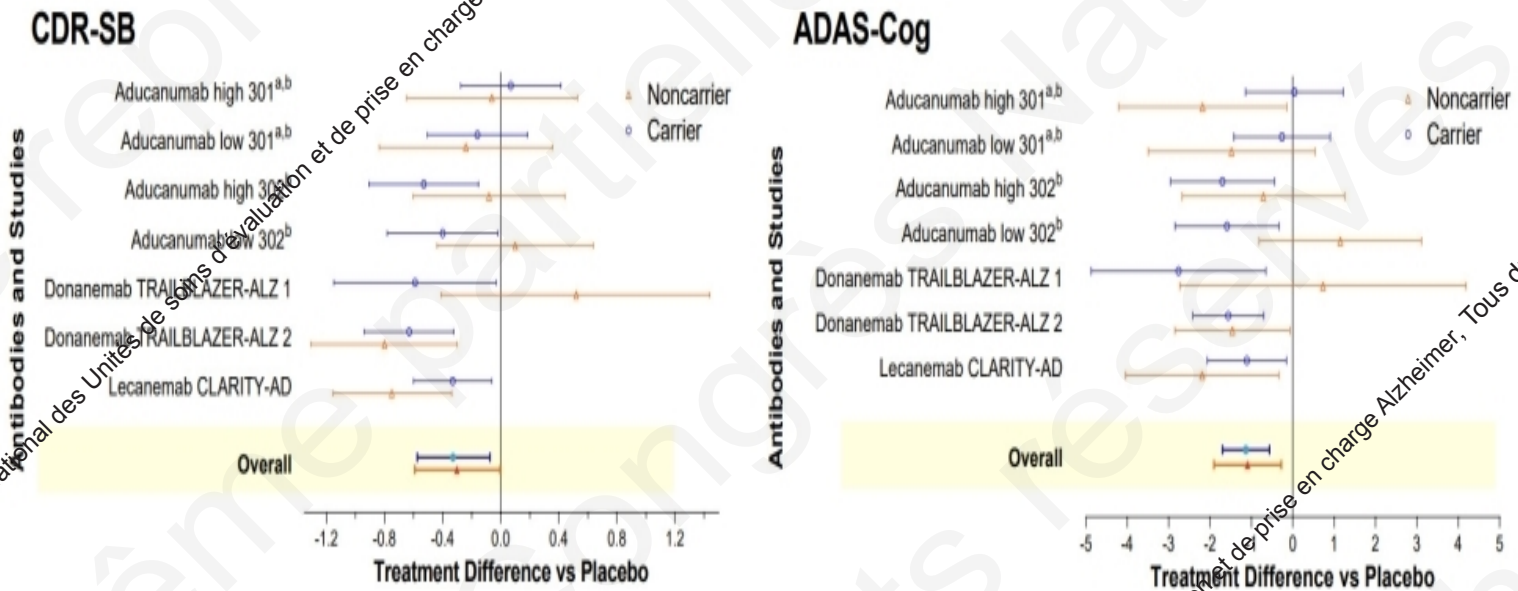
- Meilleurs indicateurs d'efficacité : **charge amyloïde et % de patients négatifs 1 an avant la fin des essais**.

CLINICAL AND ATN BIOMARKER FINDINGS ON THE IMPACT OF AMYLOID REMOVAL IN A 10 YEAR PREVENTION TRIAL – THE DIAN-TU-001.

R. Bateman, E. Mcdade, **G. Wang** et al. CTAD2023

- Les sujets traités par Ganténérubab de façon constante et qui avaient une clearance précoce des plaques déclinent de 47% de moins sur CDR-sb que les « non répondeurs » **après 6 ans** de traitement.

ApoE4 : peu d'impact sur l'efficacité clinique



L'ApoE4 pourrait abaisser le seuil à partir duquel l'amyloïde agirait sur les lésions Tau

ApoE4 and Connectivity-Mediated Spreading of Tau Pathology at Lower Amyloid Levels.
 Steward A et al.
 JAMA Neurol. 2023 Nov 6:e234038.

EFFICACY OF DONANEMAB BY APOE4 CARRIER STATUS IN TRAILBLAZER-ALZ 2, A PHASE 3 RANDOMIZED CLINICAL TRIAL IN EARLY SYMPTOMATIC ALZHEIMER'S DISEASE.

C.D. Evans et al . CTAD2023

Lécanémab : Administration sous-cutanée

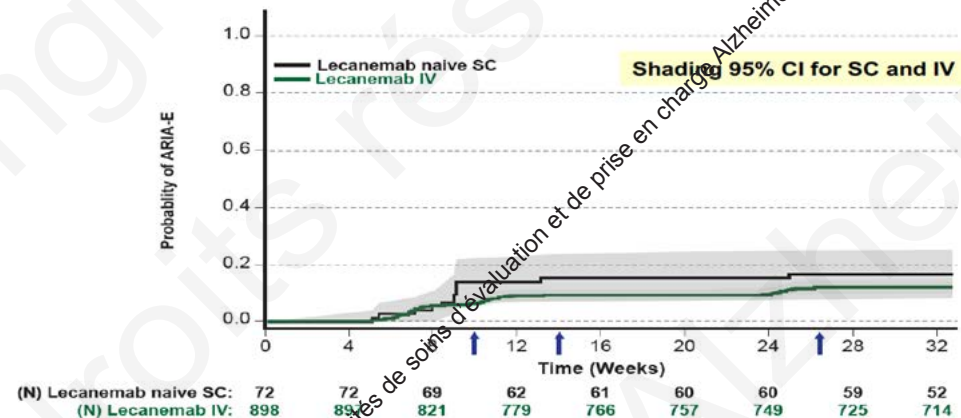
Accès plus simple, plus de confort pour les patients → meilleure observance
Coûts d'administration moins élevés

- Pharmacocinétique et pharmacodynamique comparables à la voie IV
- Même réduction de l'amyloïde cérébrale
- Taux comparables d'ARIA's

	Lecanemab Naïve SC N (%)	Lecanemab IV N (%)
ARIA-E	12 (16.7%)	113 (12.6%)
ARIA-H	16 (22.2%)	155 (17.3%)
Isolated ARIA-H	6 (8.3%)	80 (8.9%)

- There was no intracerebral hemorrhage on SC

Rate of ARIA-E on Lecanemab Naïve SC vs IV



Note: PET scan is prior to injection/infusion indicated by the blue arrows

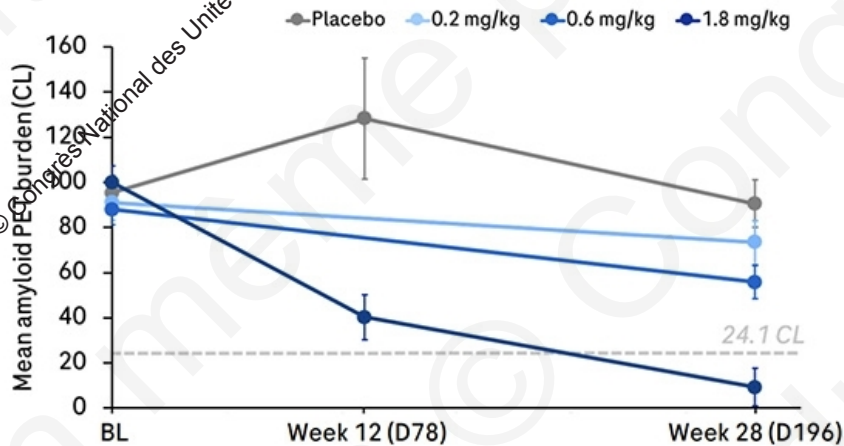
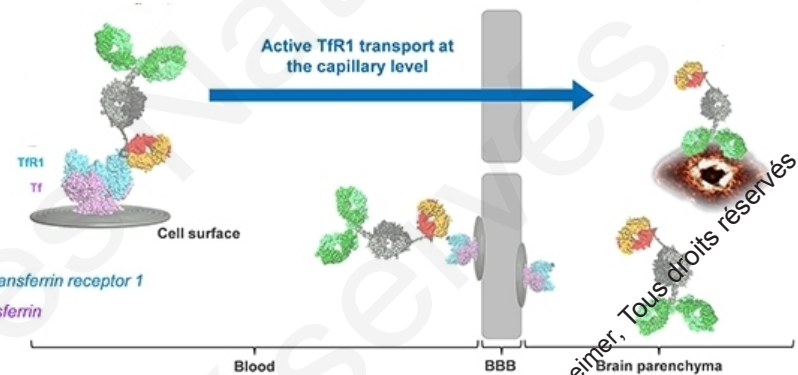
LECANEMAB FOR EARLY ALZHEIMER'S DISEASE: LONG-TERM OUTCOMES, PREDICTIVE BIOMARKERS AND NOVEL SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION.

C. Van Dyck , K. Johnson , R. Sperling , **M. Irizarry**. CTAD2023

Les espoirs du « Brain Shuttle »

Trontinémab

Un fragment Fab permet au Ganténérumab de se lier au récepteur de la transferrine → passage de la barrière hématoencéphalique au niveau capillaire.

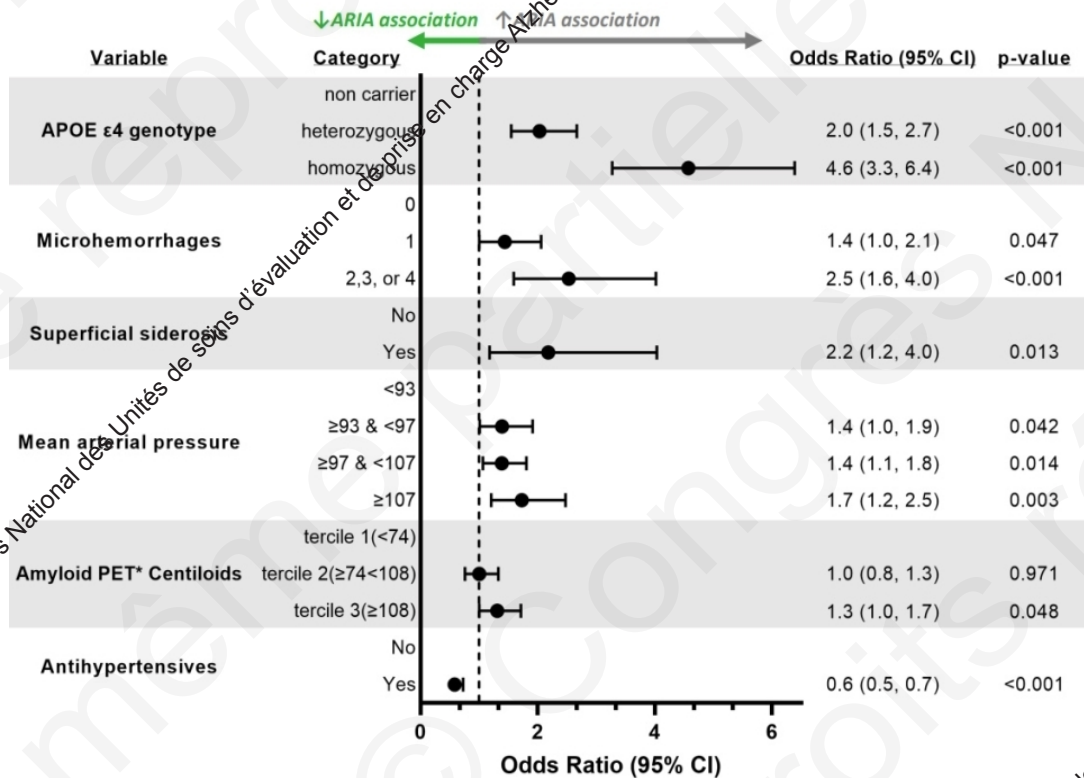


- Une efficacité qui serait 40 à 50 fois supérieure à celle du Ganténérumab.
- Taux d'ARIA le plus bas observé avec les anticorps monoclonaux.

THE ANTI-AMYLOID BETA «BRAIN SHUTTLE» ANTIBODY TRONTINEMAB RAPIDLY REDUCES AMYLOID PLAQUES IN PEOPLE WITH ALZHEIMER'S DISEASE.

L. Kulic et al . CTAD2023

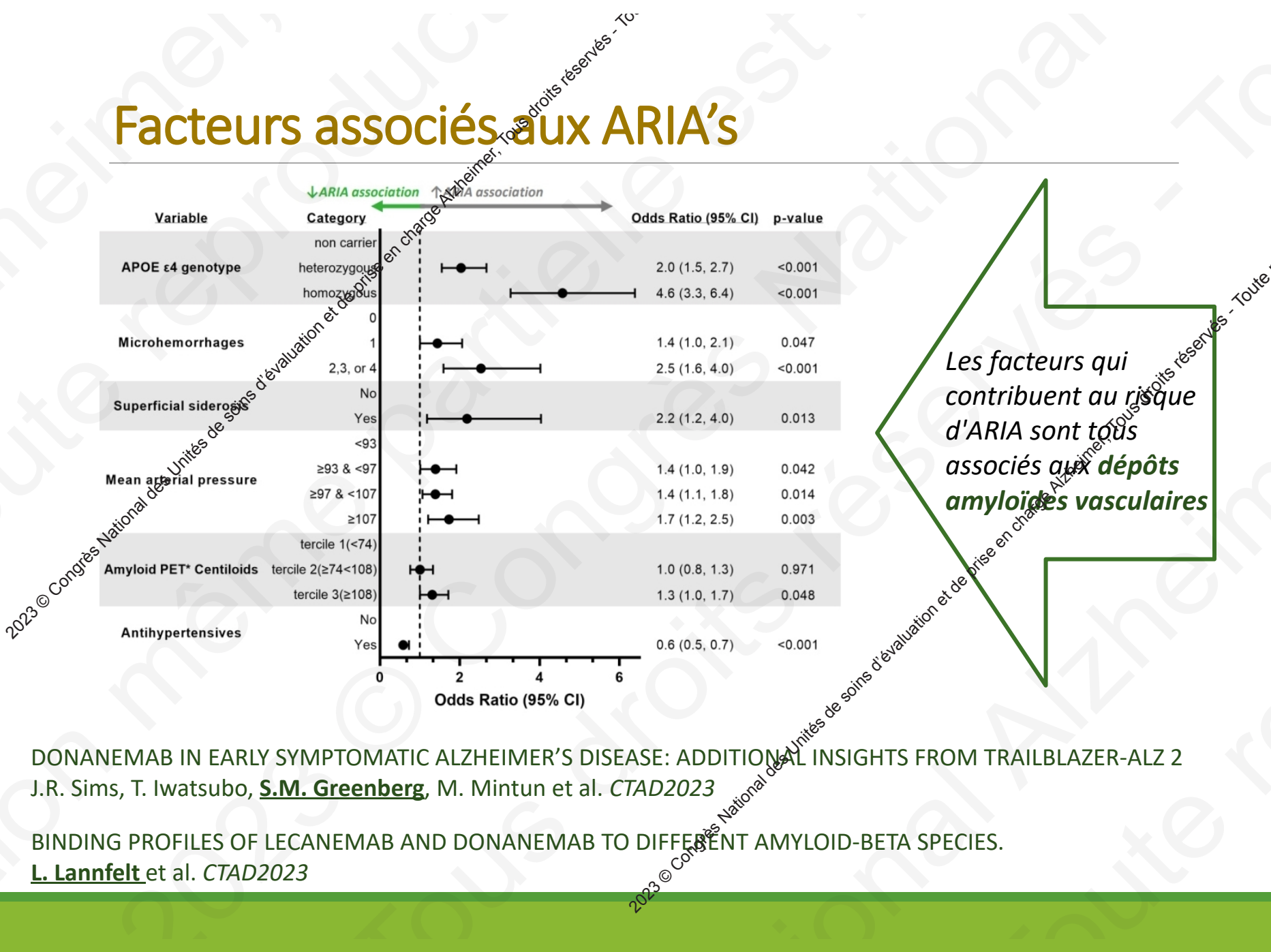
Facteurs associés aux ARIA's



Les facteurs qui contribuent au risque d'ARIA sont tous associés aux dépôts amyloïdes vasculaires

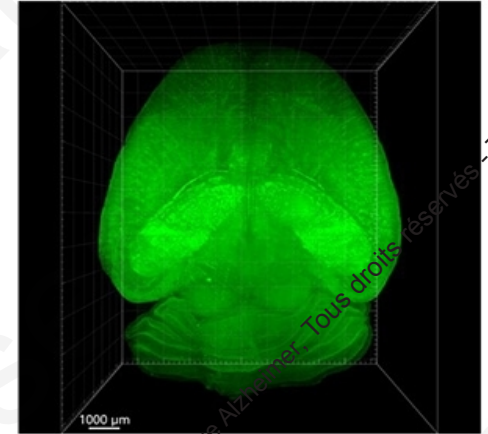
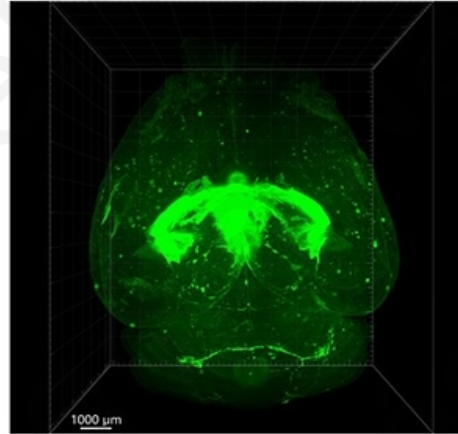
DONANEMAB IN EARLY SYMPTOMATIC ALZHEIMER'S DISEASE: ADDITIONAL INSIGHTS FROM TRAILBLAZER-ALZ 2
 J.R. Sims, T. Iwatsubo, **S.M. Greenberg**, M. Mintun et al. *CTAD2023*

BINDING PROFILES OF LECANEMAB AND DONANEMAB TO DIFFERENT AMYLOID-BETA SPECIES.
L. Lannfelt et al. *CTAD2023*



Déverrouiller la barrière hémato-encéphalique réduit le risque d'ARIAs

- Le passage par les capillaires moins chargés en amyloïde du **Trontinémab** réduirait le risque d'ARIA.



THE ANTI-AMYLOID BETA «BRAIN SHUTTLE» ANTIBODY TRONTINEMAB RAPIDLY REDUCES AMYLOID PLAQUES IN PEOPLE WITH ALZHEIMER'S DISEASE.

L. Kulic_et al . CTAD2023

- L'ouverture de la barrière hémato-encéphalique par ultrasons augment l'absorption de l'Aducanumab sans ARIA associé (3 patients).

ACCELERATED B-AMYLOID PLAQUE REDUCTION IN ALZHEIMER'S DISEASE COMBINING ADUCANUMAB INFUSION WITH FOCUSED ULTRASOUND BLOODBRAIN BARRIER OPENING.

A.L.I.R. Rezai et al . CTAD2023

CONCLUSIONS

- Traiter le plus tôt possible avant que $A\beta$ agisse sur Tau.
- Éliminer le plus rapidement possible la charge amyloïde.
- Faciliter le passage de la barrière hématoencéphalique.

"I think we will deliver on the promise of changing the course of the disease. That day is coming"

Randall Bateman

Washington University in St. Louis