

Antikroppsbehandling vid Alzheimerssjukdom

Nytta-Risk?

Läkemedelsinspirerad läkarstämma 2024-10-02

Aducanumab- Aduhelm juni 2021

Lecanemab- Leqembi (januari 2023)/ juli 2023

Donanumab- Kisunla juli 2024

FDA (EMU, Läkemedelsverket)

Alzheimer

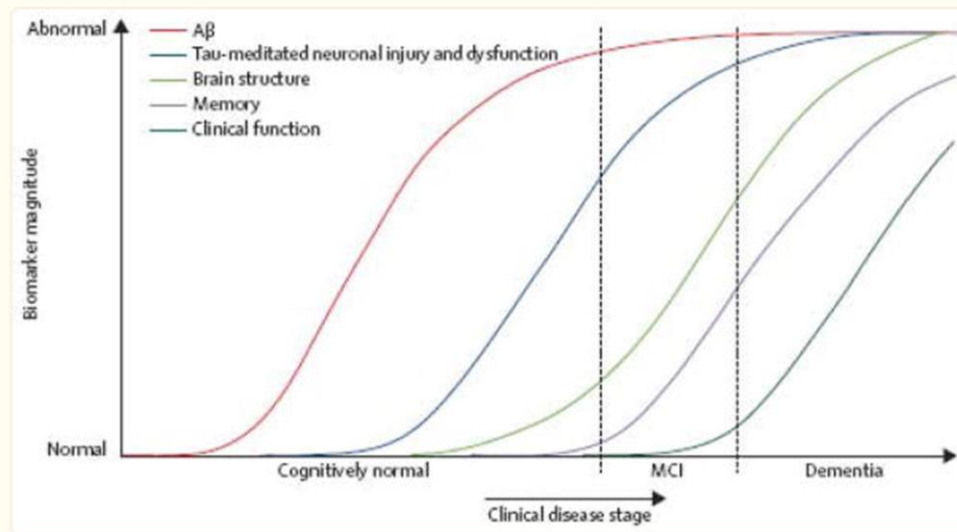
- Neurodegenerativ sjukdom, långsamt förlopp, lång tid till diagnos
- Kognitiva nedsättningar, närminne, språk, initiativ etc
- Proteinansamling; Extracellulära beta-amyloida plack, intracellulära neurofibrillärt trassel tau, amyloid i kärl, atrofi av hjärnvävnad..
- **Orsak?** Vet ej exakt- multifaktoriellt..
- Drabbas man ung -> snabbare förlopp- alla symtom snabbt..
- Över/ under 65..eller annan indelning- logopedisk-frontal- visuospatial

Alzheimer

- **Amyloid-kaskad hypotes**, fel i nedbrytning av amyloidprotein- klibbar ihop- fibriller- plack- tau-inlagring, synaps och neuron förlust.....demens..
- Dominanta **nedärvda former** av Alzheimers sjukdom, antingen större amyloid- beta produktion o/e amyloid- beta som lättare klibbar ihop
- Riskgen Apo **E4/E4** 10-15 ggr ökad risk utveckla AD
- **Multifaktoriellt** Livsstilsfaktorer!! Inflammation, oxidation..
Fingerstudien

Biomarkörer- patofysiologisk process

Amyloidkaskad hypotesen



[Figure 1](#)

Original Dynamic biomarkers of the AD pathological cascade model - 2010

Behandling

Symtomlindrande

- AChEh
- Memantin

Vaskulärhypotes

- Man har sett samma riskfaktorer för AD som för hjärtkärlsjukdom

Sjukdomsmodifierande behandling?

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

Folksjukdom

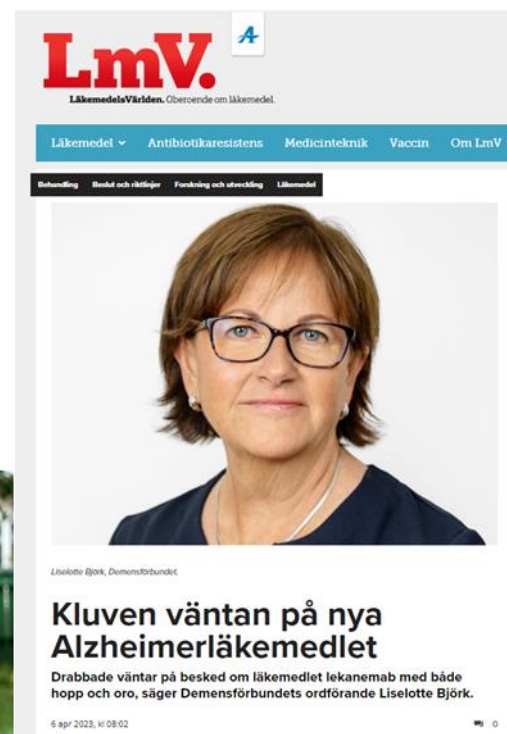
- 100.000 personer med tidig AD i Sverige
- Antikroppsbehandling 265.000 kr/ år
- 26.5 miljader



It 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.



Aducanumab- Aduhelm

- Human IgG1 monoclonal 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**
- **ARIA**- amyloid relaterade avbildningsabnormiteter, svullnader och blödningar. Dödsfall. Biverkan>positiv effekt
- Magnetrontgenkontroller

Aducanumab- Aduhelm

Design och deltagare

EMERGE och ENGAGE: två randomiserade, dubbel-blinda, placebo-kontrollerade, globala fas 3 studier, pat med lindrig kognitiv svikt eller mild demens vid Alzheimers sjukdom fick aducanumab (eller placebo).

Deltagarna inkluderade 1638 (EMERGE) och 1647 (ENGAGE) patienter i åldrarna 50-85 år, med bekräftad amyloid patologi.

Aducanumab- Aduhelm

Intervention

Deltagarna slumpades 1:1:1 till att erhålla låg dos (3 eller 6 mg/kg), hög dos (10 mg/kg) eller placebo via iv infusion **var 4 vecka** i 76 veckor

Mått

Det primära utfallsmåttet var förändring i mätinstrumentet Clinical Dementia Rating Sum of Boxes **CDR-SB** från baseline till vecka 78.

Andra mätningar gjordes också inkluderade säkerhetsutvärderingar & andra kliniska mått avseende kognition, funktion-beteende, och mätningar av biomarkörer.

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 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

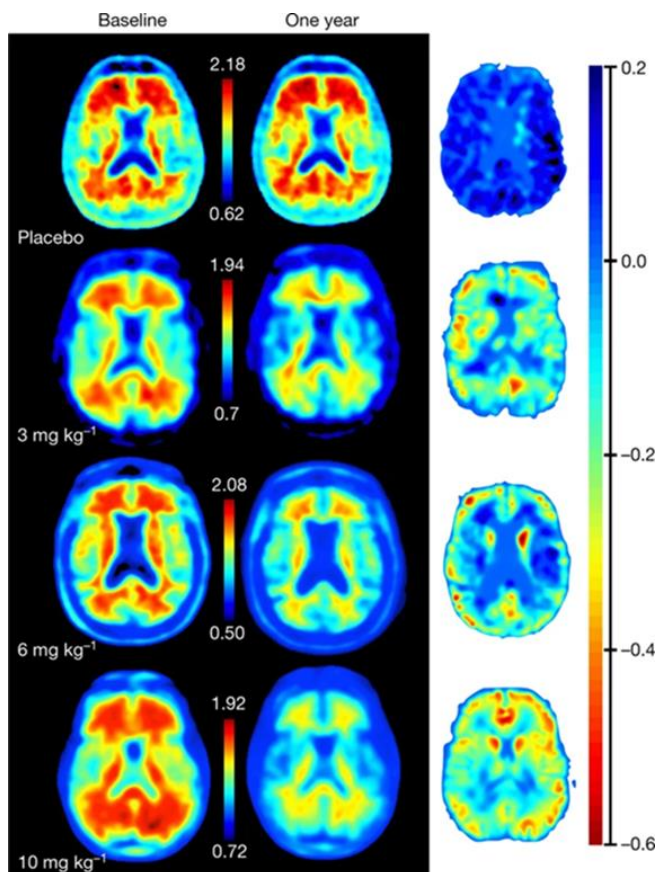
[95% CI, -0.69 to -0.09; P=0.012; **22%** minskad försämring])

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

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

Lecanemab- Leqembi

Design och deltagare

Clarity AD; randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad och global fas 3 studie i vilka pat med lindrig kognitiv svikt eller tidig demens vid Alzheimers sjukdom fick lecanemab (eller placebo).

Deltagarna inkluderade 1795 patienter i åldrarna 50-90 år, med bekräftad amyloid patologi.

Lecanemab- Leqembi

Intervention

Deltagarna slumpades 1:1 till att erhålla lecanemab (10 mg/kg) eller placebo **var 2 vecka** i 18 månader.

Mått

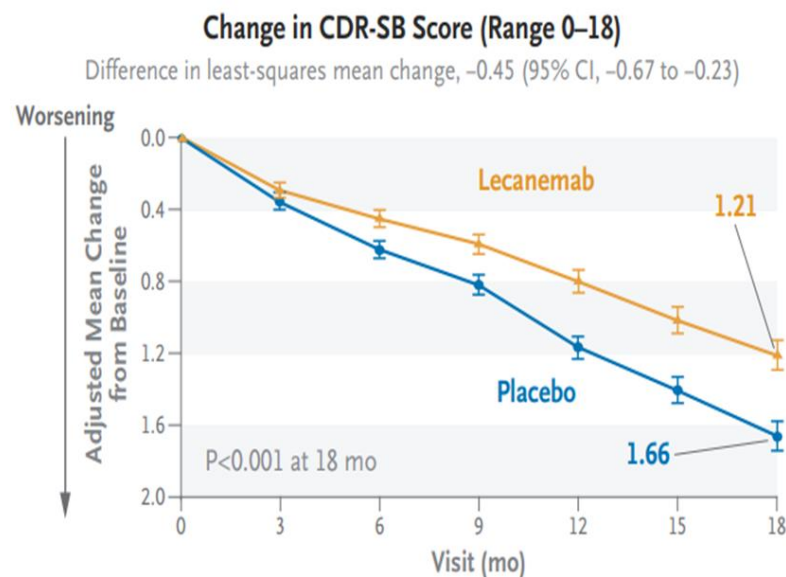
Det primära utfallsmåttet var förändring i mätinstrumentet Clinical Dementia Rating Sum of Boxes (CDR-SB) från baseline till 18 månader.

Andra mätningar inkluderade säkerhetsutvärderingar och andra kliniska mått avseende kognition, funtion och beteende, och mätningar av biomarkörer.

Lecanemab- Leqembi

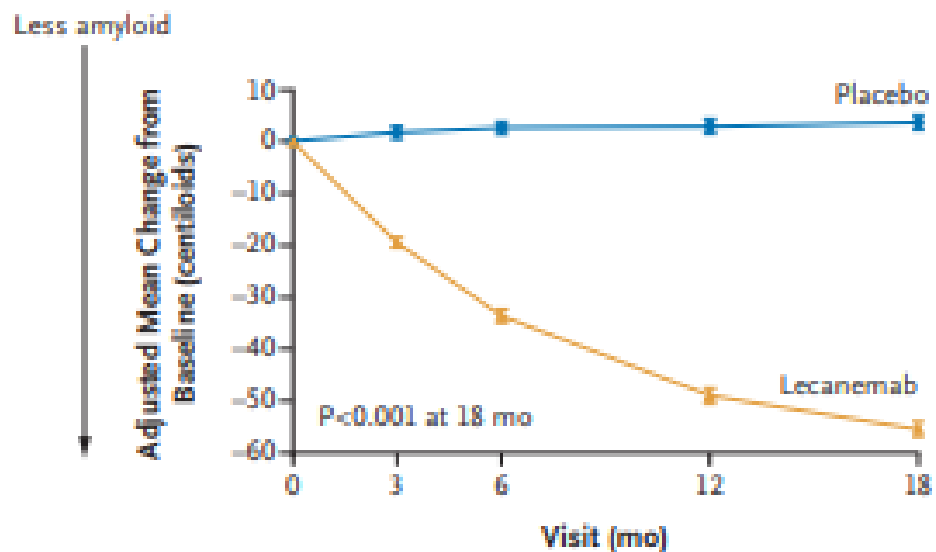
Resultat

Det primära utfallsmåttet nåddes i Clarity AD (skillnad -0,45 mindre försämring vad gäller lecanemab vs placebo [95% konfidensintervall [CI], -0.67 to -0.23, $P < 0,0001$; **27%** minskad försämring/ bromseffekt).
309 (17,2 %) fullföljde inte studien.



Lecanemab- Leqembi

B Amyloid Burden on PET



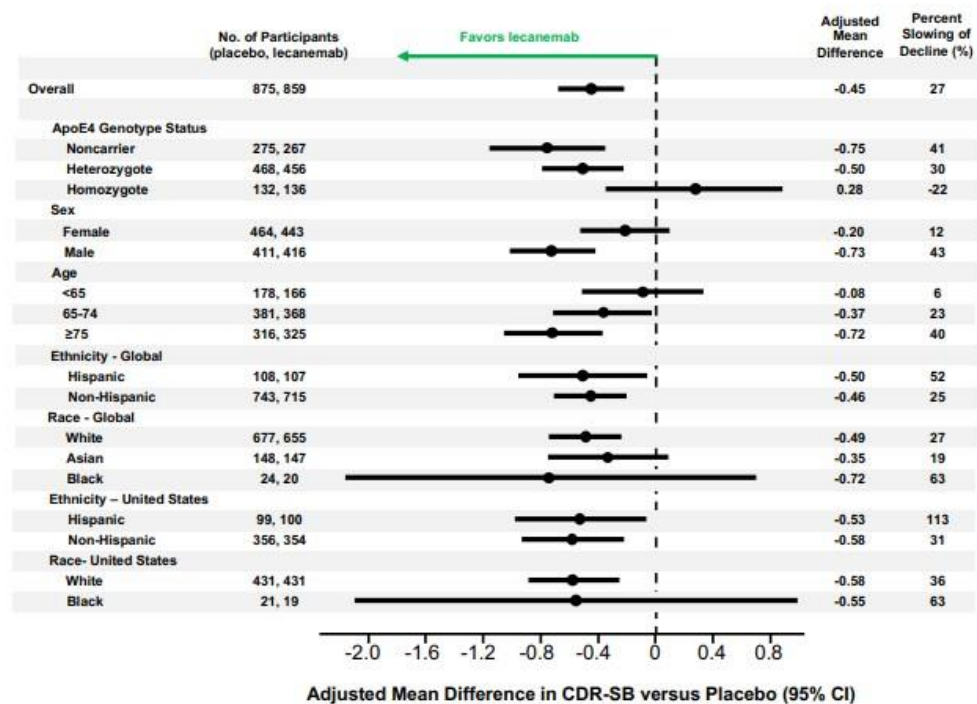
No. of Participants

Lecanemab	354	296	275	276	210
Placebo	344	303	286	259	205

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.
- 25/7 EMA (European Medicines Agency) nekade godkännande för Leqembi på grund av att effekten inte ansågs väga upp en risken för allvarliga biverkningar- överklagat 5/8 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

Donanemab- Kisunla

Design och deltagare

TRAILBLAZER-ALZ2 var en randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad parallelgrupps-fas 3 studie i vilka patienter med lindrig kognitiv svikt eller tidig demens vid Alzheimers sjukdom fick donanemab eller placebo.

Deltagarna inkluderade 1736 patienter i åldrarna 60-85 år, med bekräftad amyloid patologi.

Donanemab- Kisunla

Intervention

Deltagarna slumpades 1:1 till att erhålla donanemab **700 mg** eller placebo var **4 vecka** de första tre doserna & sedan **1400 mg** var **4 vecka** till totalt 72 veckor. Om amyloidnivåerna sjunkit till under vissa nivåer vecka 24, 52 eller 76 byttes donanemab ut mot placebo.

Mått

Det primära utfallsmåttet var förändring i mätinstrumentet integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS).

Ett annat effektmått var CDR-SB.

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%)

Tankar..

- Sjukdomsmodifierande behandling för de med tidiga tecken till Alzheimers sjukdom? Reell effekt?
- Potentiellt dödliga biverkningar – vilka som inte bör behandlas? Dubbel uppsättning av riskgenen ApoE4? Antal mikroblödningar som bör leda till avbrytande? Blodförtunnande medicinering?
- Vidare utmaningar för sjukvården: Kostnad? Hur ofta och var skall läkemedlen ges? Hur skall detta organiseras? Hur ofta bör patienter som får läkemedlen röntgas: vid symtom?