

Regione Emilia-Romagna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

LE DEMENZE: ATTUALITA' E PROSPETTIVE

*Dal piano nazionale e
regionale al fondo
per l' Alzheimer*

25 SETTEMBRE 2023



Update sull' Alzheimer e le demenze: impatto dei nuovi farmaci sui CDCD

Marco Spallazzi,
UOC Neurologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Sabina Capellari
IRCSS Istituto delle Scienze Neurologiche di
Bologna, AUSL Bologna
DiBiNem, Università di Bologna

OUTLINE

- **Novità in tema di prevenzione**
- **Risultati degli RCTs con anticorpi monoclonali anti-amiloide**
- **Impatto sui CDCD**
- **Biomarcatori plasmatici**

Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission

Gill Livingston, Jonathan Huntley, Andrew Sommerlad, David Ames, Clive Ballard, Sube Banerjee, Carol Brayne, Alistair Burns, Jiska Cohen-Mansfield, Claudia Cooper, Sergi G Costafreda, Amit Dias, Nick Fox, Laura N Gitlin, Robert Howard, Helen C Kales, Mika Kivimaki, Eric Larson, Adesola Ogundiji, Vasiliki Orgeta, Karen Ritchie, Kenneth Rockwood, Elizabeth L Sampson, Quincy Samus, Lon S Schneider, Geir Selbæk, Linda Tari, Naheed Mukadam

	Relative risk for dementia (95% CI)	Risk factor prevalence	Communality	Unweighted PAF	Weighted PAF*
Early life (<45 years)					
Less education	1.6 (1.3-2.0)	40.0%	61.2%	19.4%	7.1%
Midlife (age 45-65 years)					
Hearing loss	1.9 (1.4-2.7)	31.7%	45.6%	22.2%	8.2%
TBI	1.8 (1.5-2.2)	12.1%	55.2%	9.2%	3.4%
Hypertension	1.6 (1.2-2.2)	8.9%	68.3%	5.1%	1.9%
Alcohol (>21 units/week)	1.2 (1.1-1.3)	11.8%	73.3%	2.1%	0.8%
Obesity (body-mass index ≥30)	1.6 (1.3-1.9)	3.4%	58.5%	2.0%	0.7%
Later life (age >65 years)					
Smoking	1.6 (1.2-2.2)	27.4%	62.3%	14.1%	5.2%
Depression	1.9 (1.6-2.3)	13.2%	69.8%	10.6%	3.9%
Social isolation	1.6 (1.3-1.9)	11.0%	28.1%	4.2%	3.5%
Physical inactivity	1.4 (1.2-1.7)	17.7%	55.2%	9.6%	1.6%
Diabetes	1.5 (1.3-1.8)	6.4%	71.4%	3.1%	1.1%
Air pollution	1.1 (1.1-1.1)	75.0%	13.3%	6.3%	2.3%

Data are relative risk (95% CI) or %. Overall weighted PAF=39.7%. PAF=population attributable fraction. TBI=traumatic brain injury. *Weighted PAF is the relative contribution of each risk factor to the overall PAF when adjusted for communality.

Table 1: PAF for 12 dementia risk factors

Bologna, 25 settembre 2023

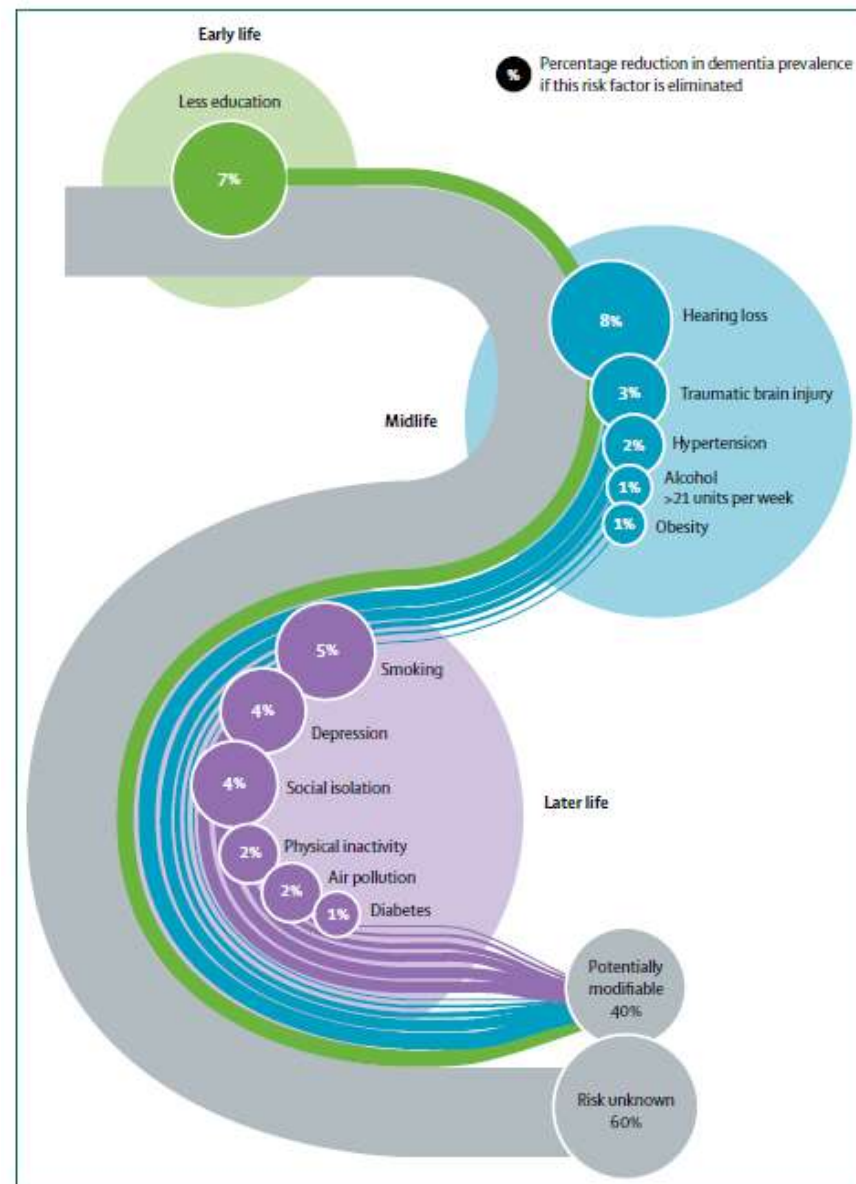


Figure 7: Population attributable fraction of potentially modifiable risk factors for dementia

OLD AGE PSYCHIATRY

Development and validation of a dementia risk score in the UK Biobank and Whitehall II cohorts

Melis Anatürk,^{1,2} Raihaan Patel^{1b,2,3} Klaus P. Ebmeier^{1b,2} Georgios Georgiopoulos,⁴ Danielle Newby,² Anya Topiwala,^{2,5} Ann-Marie G de Lange,^{2,6,7} James H Cole,^{1,8} Michelle G Jansen,⁹ Archana Singh-Manoux,^{10,11} Mika Kivimäki,¹¹ Sana Suri^{2,3}

Popolazione di studio: coorte UKB - 220 762 (età 59.97 years, SD 5.43) e coorte WH II - 2934 (età media 57)

Range età: 40-73 anni

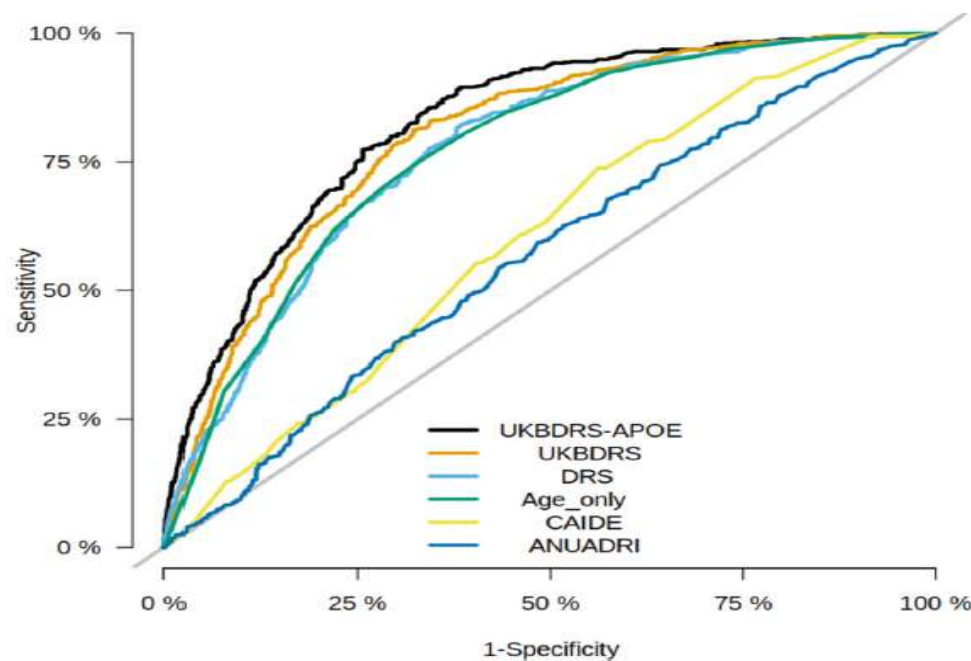
SCORE PREDITTIVO DI DEMENZA ENTRO 14 ANNI

Table 2 Discrimination accuracy of models across the training and test sets

	UKB train	UKB test	WHII
N	176 611	44 151	2934
Baseline model			
Age only	0.75 (0.75 to 0.75)	0.77 (0.75 to 0.79)	0.74 (0.69 to 0.78)
UKBDRS			
UKBDRS	0.79 (0.78 to 0.79)	0.80 (0.78 to 0.82)	0.77 (0.72 to 0.81)
UKBDRS-APOE	0.81 (0.81 to 0.81)	0.83 (0.81 to 0.84)	0.80 (0.75 to 0.85)
Other risk scores			
CAIDE	0.60 (0.60 to 0.60)	0.60 (0.58 to 0.63)	0.69 (0.64 to 0.74)
DRS	0.76 (0.76 to 0.76)	0.77 (0.76 to 0.79)	0.74 (0.69 to 0.78)
ANU-ADRI	0.57 (0.57 to 0.57)	0.57 (0.54 to 0.59)	0.52 (0.45 to 0.58)

AUCs are reported with 95% confidence intervals indicated in parentheses. 0.9% of the UKB sample had missing data for one variable of the ANU-ADRI score (BMI). Therefore, all individuals with missing data on the ANU-ADRI were first excluded before evaluating the AUC for the ANU-ADRI.

ANU-ADRI, Australian National University Alzheimer's Disease Risk Index; AUC, area under the curve; BMI, body mass index; CAIDE, Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia; DRS, Dementia Risk Score; UKB, UK Biobank; UKBDRS, UK Biobank Dementia Risk Score; WHII, Whitehall II.



	Lista di fattori di rischio (28)	Inclusi nel modello UKBDRS (11)
DATI DEMOGRAFICI	Età Scolarità Sesso Townsend deprivation (svantaggio sociale)	ETA' SCOLARITA' TOWSEND DEPRIVATION SESSO
CLINICI	BMI Valori pressori sistolici misurati Diabete I o II Colesterolo totale Colesterolo-HDL Colesterolo-LDL Depressione Storia di traumi cranici Storia di stroke/TIA Storia di Fibrillazione atriale Storia familiare di demenza (genitori) Ipertensione arteriosa Ipoacusia Uso di statine Terapia ormonale sostitutiva Terapia antipertensiva Utilizzo di FANS Utilizzo di Cardioaspirina	DIABETE (III) COLESTEROLO TOTALE IPERTENSIONE ARTERIOSA DEPRESSIONE (II) STROKE (I) STORIA FAMILIARE DI DEMENZA (IV)
GENETICI	APOE4	
STILI DI VITA	Fumo Introito di alcolici Pesce nella dieta Attività fisica Ore di sonno notturno Insonnia Rete sociale (visite di familiari e amici) Vive solo	VIVE SOLO

Table 1 Results of the competing risk regressions with two variants of the UKBDRS

Predictor	β	HR	95% CI Lower Upper		P
UKBDRS					
Age (years)	0.178	1.194	1.184	1.206	2.1×10^{-296}
Parental history (yes)	0.431	1.539	1.415	1.674	2.1×10^{-296}
Education (years)	-0.041	0.960	0.948	0.972	2.1×10^{-296}
Townsend deprivation (most deprived)	0.228	1.256	1.153	1.367	2.1×10^{-296}
Diabetes (yes)	0.536	1.710	1.528	1.914	2.1×10^{-296}
Depression (yes)	0.556	1.744	1.593	1.909	2.1×10^{-296}
Stroke (yes)	0.655	1.925	1.652	2.242	2.1×10^{-296}
Hypertensive (yes)	0.159	1.173	1.082	1.271	2.1×10^{-296}
High cholesterol (yes)	0.104	1.110	1.015	1.213	2.1×10^{-296}
Sex (male)	0.169	1.184	1.099	1.275	2.3×10^{-2}
Lives alone (yes)	0.141	1.151	1.058	1.253	1×10^{-3}
UKBDRS-APOE					
Age (years)	0.185	1.204	1.191	1.217	2.1×10^{-296}
Parental history (yes)	0.311	1.365	1.24	1.503	2.1×10^{-296}
Education (years)	-0.038	0.963	0.949	0.977	2.1×10^{-296}
Townsend deprivation (most deprived)	0.247	1.28	1.16	1.412	2.1×10^{-296}
Diabetes (yes)	0.526	1.692	1.479	1.936	2.1×10^{-296}
Depression (yes)	0.567	1.763	1.587	1.959	2.1×10^{-296}
Stroke (yes)	0.643	1.902	1.586	2.28	2.1×10^{-296}
Hypertensive (yes)	0.190	1.209	1.101	1.326	2.1×10^{-296}
High cholesterol (yes)	0.027	1.028	0.928	1.138	6×10^{-1}
Sex (male)	0.164	1.179	1.082	1.284	7×10^{-3}
Lives alone (yes)	0.137	1.146	1.039	1.264	2.1×10^{-296}
APOE4 genotype (yes)	1.129	3.091	2.845	3.359	2.1×10^{-296}

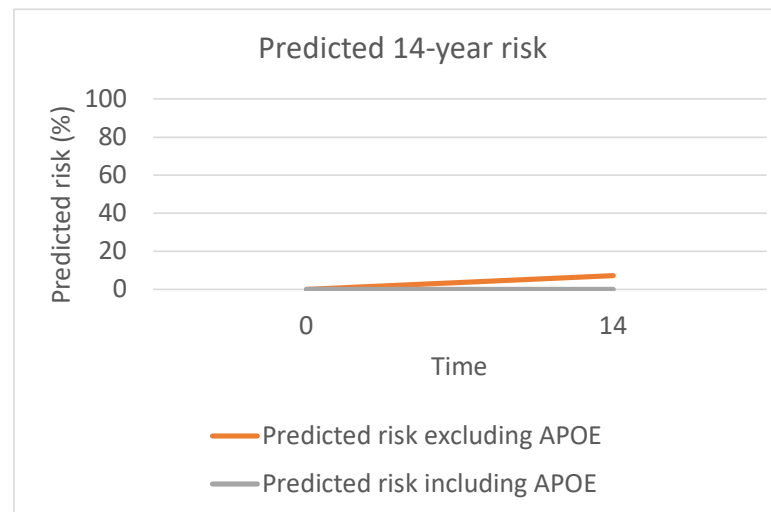
For each predictor, the β coefficient and hazard ratio (HR) are presented, along with the 95% confidence interval of the HR and the Bonferroni-Holmes corrected p value. 14-year baseline survival, S_0 , is 0.9916195 for the UKBDRS model and 0.9945524 for the UKBDRS-APOE model.
UKBDRS, UK Biobank Dementia Risk Score.

Anatürk M, et al. BMJ Ment Health 2023;26:1-7.

To calculate predicted dementia risk based on the UKBDRS, please complete the grey boxes below. Where indicated, please click on the cell to select an option from the drop down list. Note that this is not a diagnostic tool and is not suitable for mass screening or clinical use until further validation.

A probability of 5% or higher is considered "at risk", while a score below 5% is considered "lower risk". We stress that this tool is only a prediction, and does not represent a definitive outcome. Given the factors included in the score, there are lifestyle modifications which can be made to reduce individual risk.

Age, in years:	<input type="text" value="68"/>
Parental history of Dementia:	<input type="text" value="No"/> ▼
Education, in years:	<input type="text" value="16"/>
Socioeconomic disadvantage (material deprivation)	<input type="text" value="No"/> ▼
Type I or II Diabetes:	<input type="text" value="Yes"/> ▼
Current or history of Depression:	<input type="text" value="No"/> ▼
History of Stroke or Transient Ischaemic Stroke:	<input type="text" value="No"/> ▼
Hypertensive:	<input type="text" value="Yes"/> ▼
High Cholesterol:	<input type="text" value="No"/> ▼
Sex	<input type="text" value="Male"/> ▼
Lives Alone	<input type="text" value="No"/> ▼
APOE4 carrier: <i>If APOE information is unavailable, please select "unknown".</i>	<input type="text" value="No"/> ▼
Predicted 14-year dementia risk (including APOE4 status):	<input type="text" value="5,16"/> %
Predicted 14-year dementia risk (excluding APOE4 status):	<input type="text" value="7,26"/> %



https://github.com/MelisAnaturk/dementia_risk_score/blob/main/results/UKB-DRS_Calculator.xlsx

Anatürk M, et al. *BMJ Ment Health* 2023;**26**:1–7.

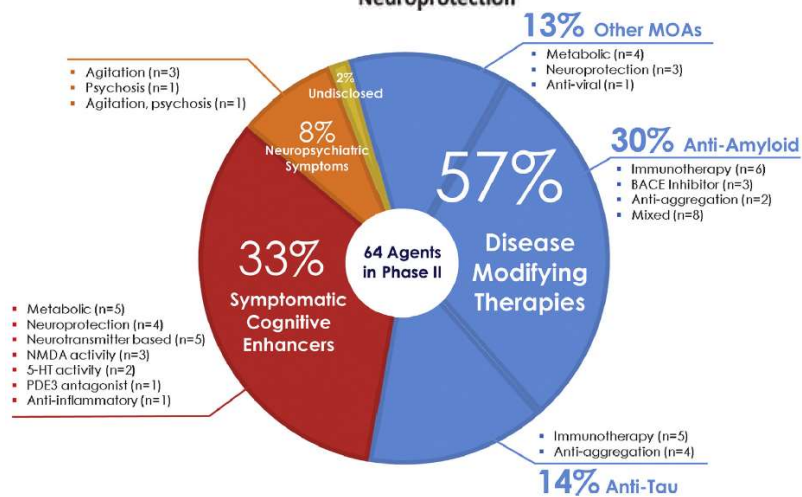
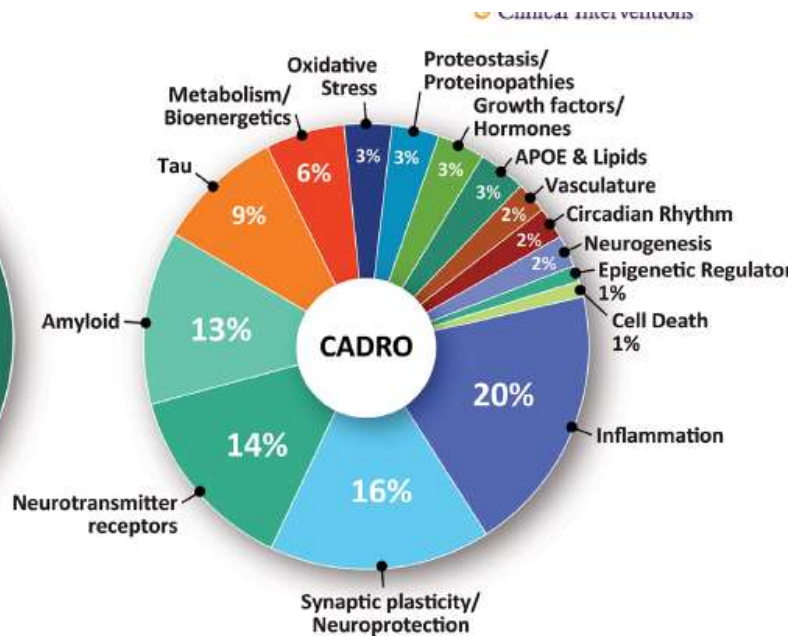
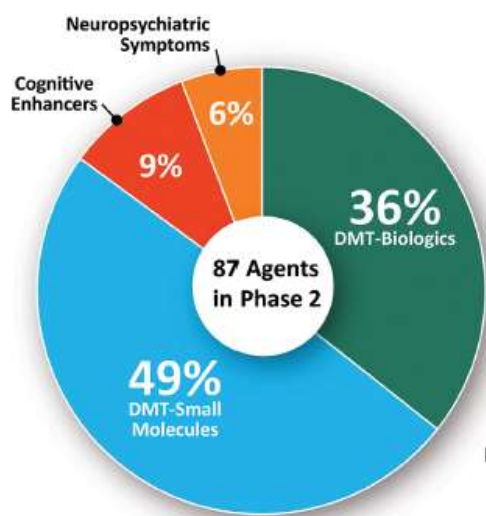


Fig. 3. Mechanisms of action of agents in phase II.

RCT FASE II

2023

2018

RCT FASE III

2023

2018

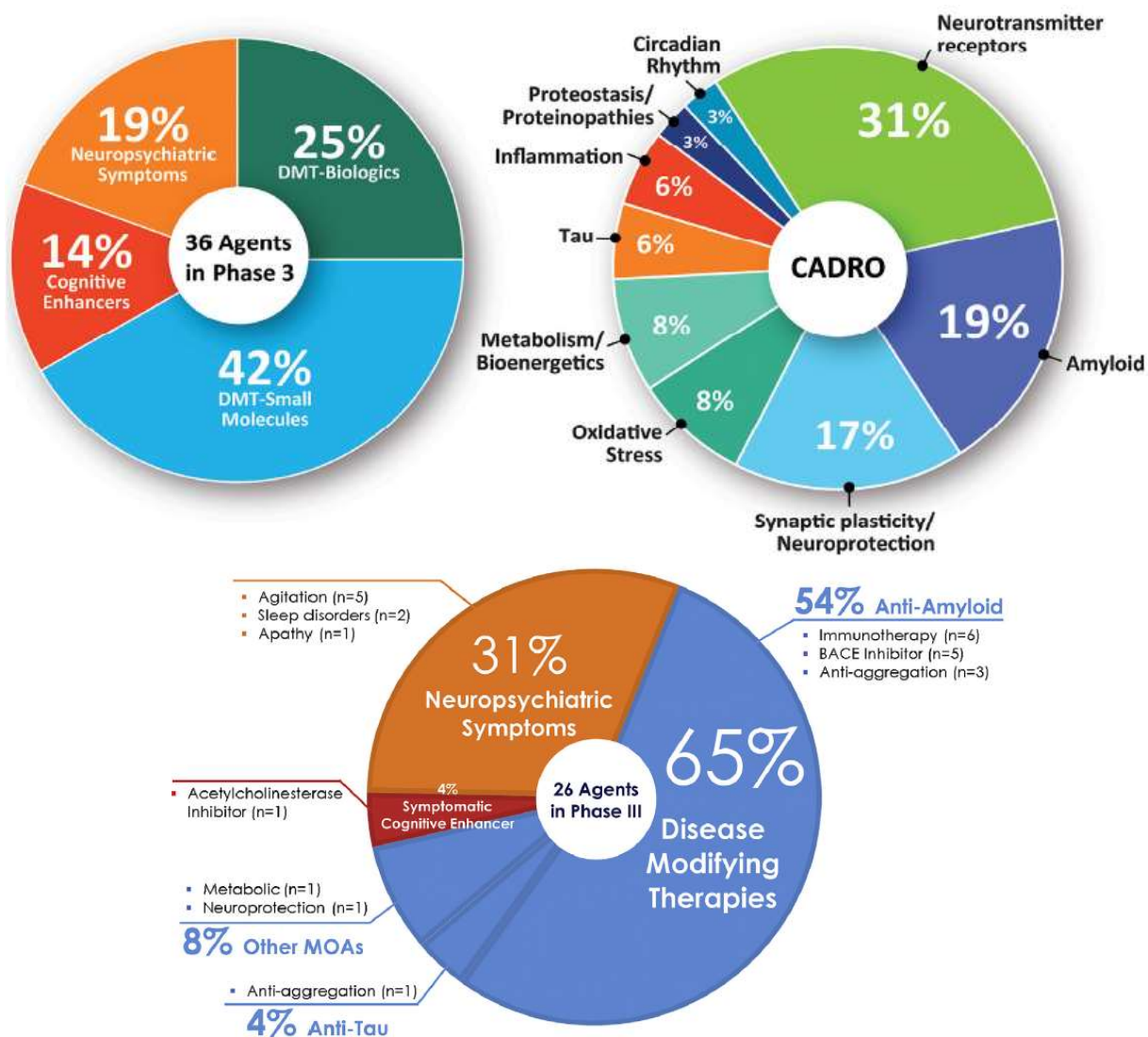
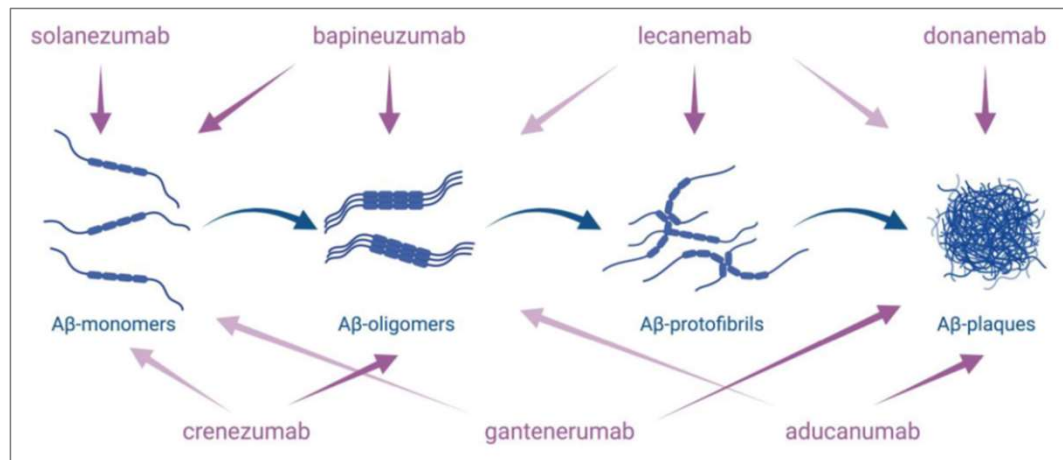


Fig. 2. Mechanisms of action of agents in phase III.

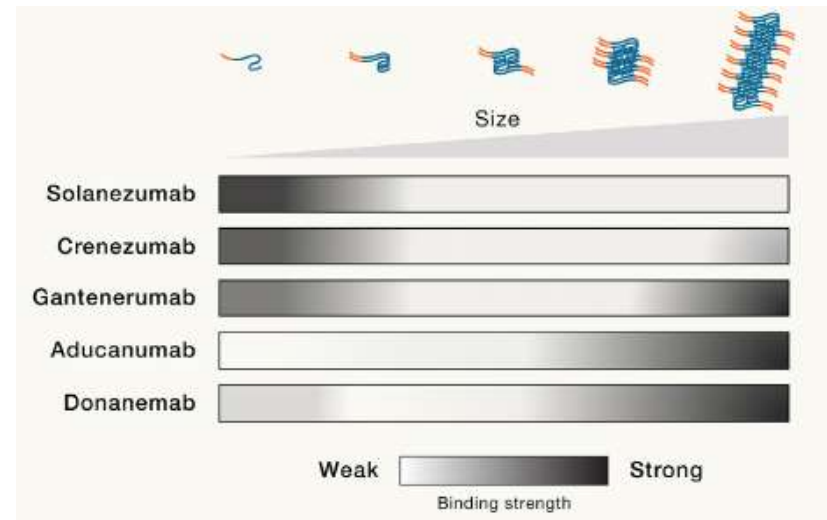
Cummings et al. Alzheimer and Dementia (2018 and 2023)

ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-AMILOIDE NELLA M. DI ALZHEIMER

Immunoterapia passiva con anticorpi umanizzati contro siti antigenici diversi della beta-amiloide



Pernecky et al. Brain 2023; 146: 842-849



Jucker et al. Cell 2023

Risultati dei trials, iter autorizzativo

Solanezumab, Crenezumab, Gantenerumab: falliti in studi di fase III, sviluppo commerciale terminato

Aducanumab: endpoint primari e secondari in studio fase III raggiunti solo da uno studio su due (EMERGE); accelerated approval FDA (0 su 11 advisory committee votano a favore del beneficio clinico a giugno 2021), respinta approvazione di EMA (dicembre 2021); poco probabile un ruolo clinico in futuro ai dosaggi testati

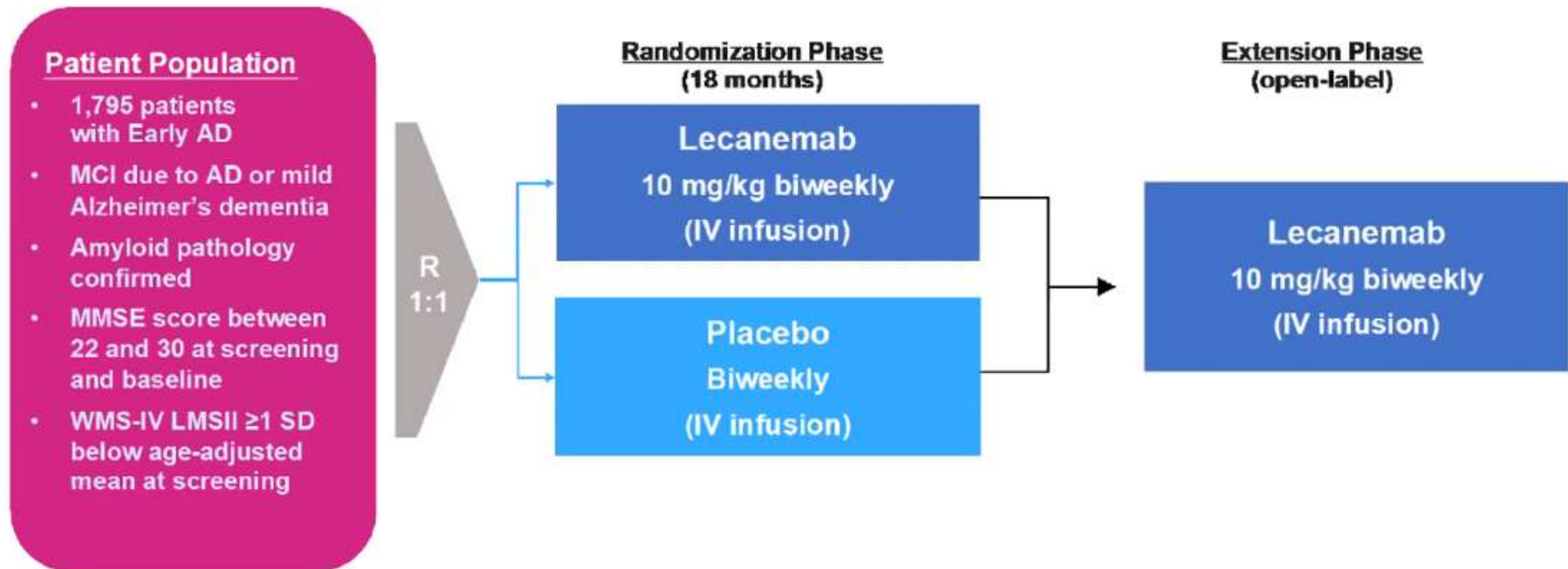
Lecanemab: endpoint primari e secondari in studio fase III raggiunti (CLARITY AD pubblicazione gennaio 2023); regular approval (approvazione unanime a favore del beneficio clinico da parte di advisory committee a giugno 2023), richiesta di approvazione di EMA prevista per fine 2023-inizio 2024

Donanemab: endpoint primari e secondari raggiunti in studio fase III (TRAILBLAZER –ALZ2 pubblicazione agosto 2023); sottomissione FDA per regular approval a luglio 2023; decisione FDA attesa per fine 2023.

Table 1 | Summary of large-scale clinical trials of anti-amyloid passive immunization

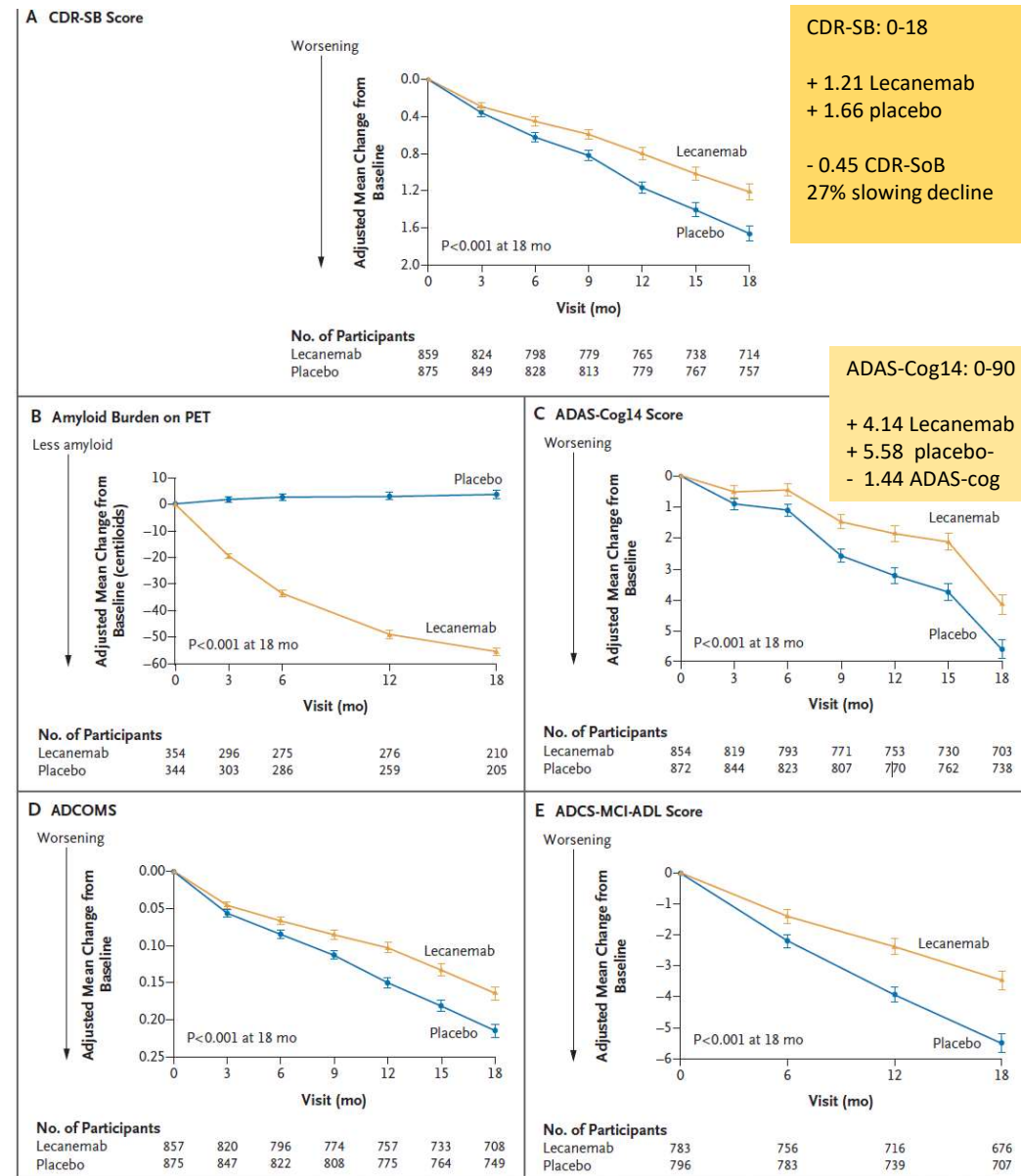
Monoclonal antibody (RCT)	Trial endpoint (weeks)	Number of trial participants	Amyloid negative in treatment group at end (%) ^a	Dose	Cognitive benefit compared to placebo	ARIA-E (% treatment greater than placebo)	ARIA-H (% treatment greater than placebo)	A β target
Solanezumab (Expedition 1,2) ⁶⁹	80	2,052	-	400 mg	No	0.5	-0.7	Soluble monomer
Crenezumab (CREAD 1,2) ⁷⁰	102	1,619	-	60 mg/kg	No	0.1	0.5	Soluble oligomers
Gantenerumab (Graduate 1,2) ¹³⁴	116	1,965	27	1,020 mg	No	-	-	Insoluble fibrils
Aducanamab (EMERGE) ⁶⁴	78	1,638	48	10 mg/kg ^b	Yes	33.0	13.0	Insoluble fibrils
Aducanamab (ENGAGE) ⁶⁴	78	1,647	31	10 mg/kg ^b	No	33.0	13.0	Insoluble fibrils
Donanemab (TRAILBLAZER-ALZ 2) ⁴	76	1,736	76	700 mg first 3 doses, 1,400 mg	Yes	21.9	17.8	Plaque-associated A β
Lecanemab (Clarity AD) ³	78	1,734	81	10 mg/kg	Yes	10.9	6.3	Protofibrils

Lecanemab Phase 3 (CLARITY) Trial Study Design



LECANEMAB –Clarity AD

Età media	71.4
F	51.6%
MCI-AD AD lieve	61.8% 38.2%
APOE4 carriers	68.9%
CDR-SB media	3.17
ADAS-cog 14 media	24.45
MMSE medio	25.5

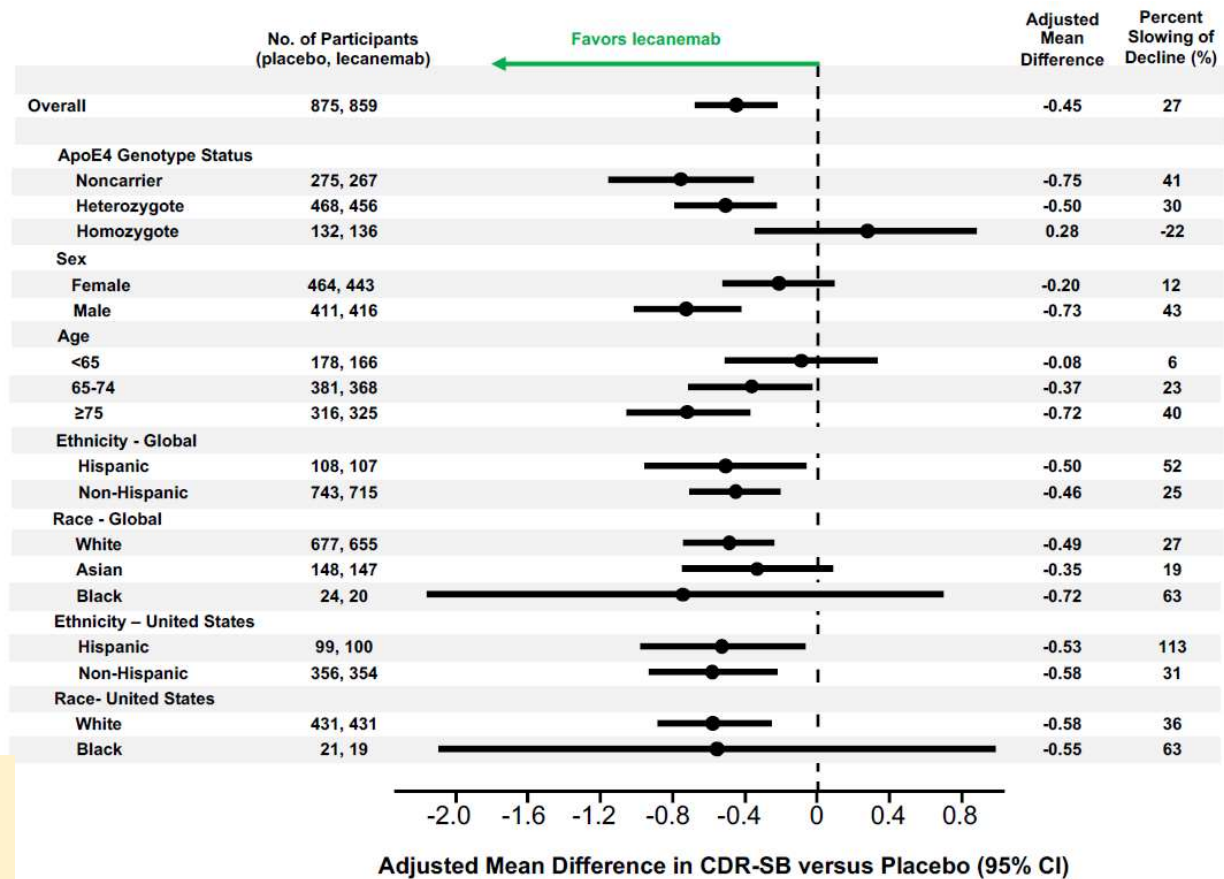
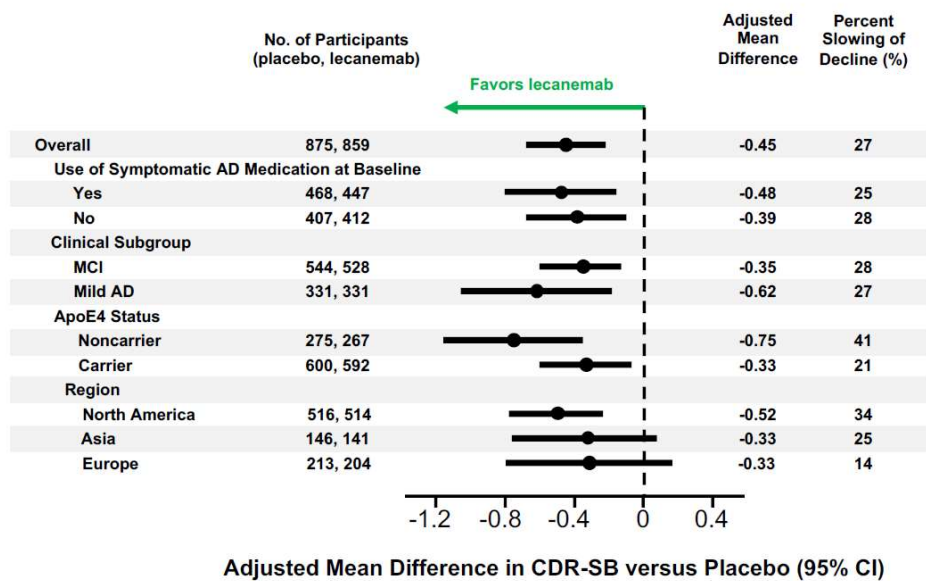


DIFFERENZA TRA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVO E CLINICAMENTE RILEVANTE.

La maggior parte delle scale cliniche utilizzate nei trial del lecanemab e aducanumab dispongono di una letteratura che considera il delta di un punteggio come clinicamente rilevante. In particolare per il *clinical dementia rating* (Cdr – scala numerica utilizzata per quantificare la gravità di una demenza) si stima che **0,98 punti** di variazione siano clinicamente rilevanti nel decadimento cognitivo lieve e **1,63** nella demenza di Alzheimer lieve, per *mini-mental state examination* (Mmse, test di valutazione per la gravità delle demenze) i valori sono rispettivamente di 1,26 e 2,32 [11], per l'*Alzheimer's disease composite score* (Adcoms) infine una variazione di 0,05 per il declino cognitivo lieve e 0,10 per la demenza di alzheimer sono ritenuti clinicamente rilevante [12]. Questo tema ha un grande rilevanza per la pratica clinica in quanto consente di valutare a livello di individuo la possibile efficacia del farmaco.

Nicola Vanacore, Istituto Superiore di Sanità

LECANEMAB –Clarity AD

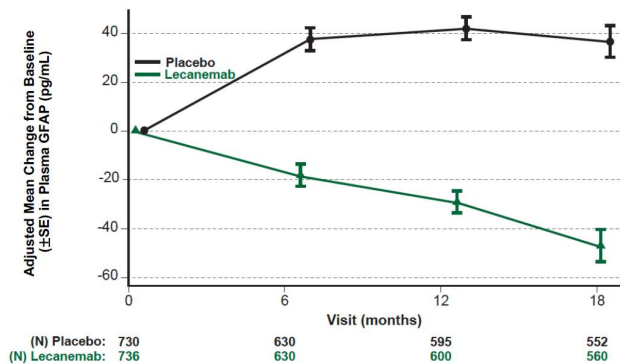


Alcuni trend

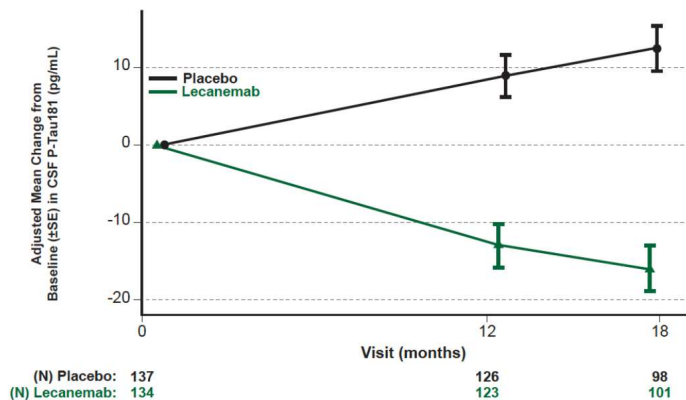
- minore efficacia negli APOE4 carriers, soprattutto in omozigosi
- migliore risposta nei pazienti più anziani rispetto ai < 65 anni
- migliore risposta negli AD lievi vs MCI-AD

LECANEMAB –Clarity AD

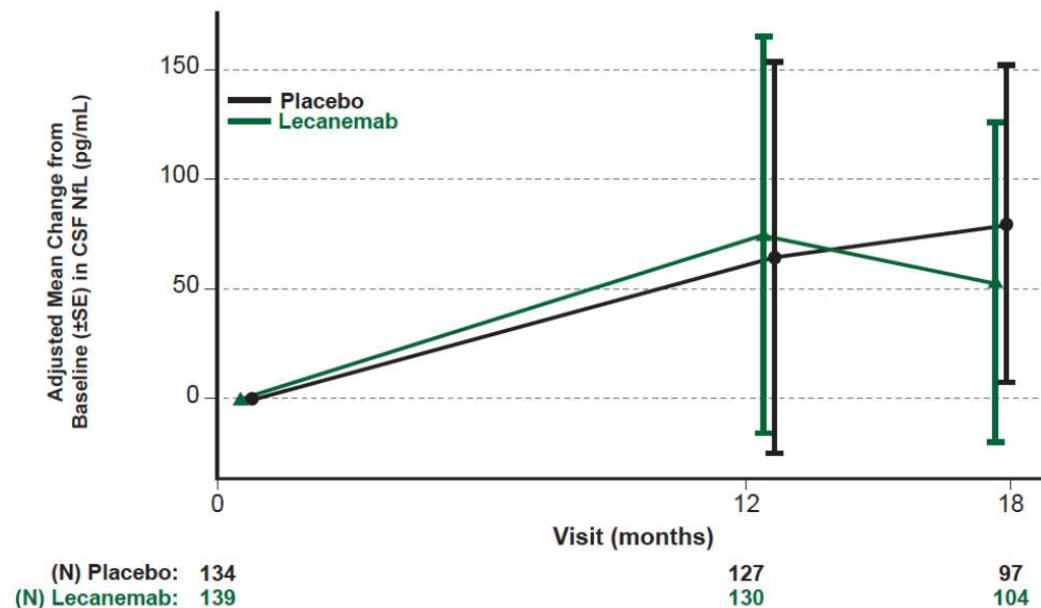
I. Plasma GFAP



D. CSF P-Tau181



F. CSF NfL



Riduzione di biomarcatori correlati con placche amiloidi, neuroinfiammazione, disfunzione sinaptica, ma non effetti di rilievo su marcatore di neurodegenerazione (nfl)

LECANEMAB –Clarity AD

Table 3. Adverse Events.*

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)
Headache	100 (11.1)	73 (8.1)
Fall	93 (10.4)	86 (9.6)
Urinary tract infection	78 (8.7)	82 (9.1)
Covid-19	64 (7.1)	60 (6.7)
Back pain	60 (6.7)	52 (5.8)
Arthralgia	53 (5.9)	62 (6.9)
Superficial siderosis of central nervous system	50 (5.6)	22 (2.5)
Dizziness	49 (5.5)	46 (5.1)
Diarrhea	48 (5.3)	58 (6.5)
Anxiety	45 (5.0)	38 (4.2)

ARIA‡

ARIA-E — no. (%)	113 (12.6)	15 (1.7)
Symptomatic ARIA-E — no. (%)§	25 (2.8)	0
ApoE ε4 noncarrier — no./total no. (%)	4/278 (1.4)	0/286
ApoE ε4 carrier — no./total no. (%)	21/620 (3.4)	0/611
ApoE ε4 heterozygote	8/479 (1.7)	0/478
ApoE ε4 homozygote	13/141 (9.2)	0/133
ARIA-E according to ApoE ε4 genotype — no./total no. (%)		
ApoE ε4 noncarrier	15/278 (5.4)	1/286 (0.3)
ApoE ε4 carrier	98/620 (15.8)	14/611 (2.3)
ApoE ε4 heterozygote	52/479 (10.9)	9/478 (1.9)
ApoE ε4 homozygote	46/141 (32.6)	5/133 (3.8)
ARIA-H — no. (%)	155 (17.3)	81 (9.0)
Microhemorrhage	126 (14.0)	68 (7.6)
Superficial siderosis	50 (5.6)	21 (2.3)
Macrohemorrhage	5 (0.6)	1 (0.1)
Symptomatic ARIA-H§	6 (0.7)	2 (0.2)
Isolated ARIA-H: no concurrent ARIA-E	80 (8.9)	70 (7.8)

- **3 morti in Lecanemab per emorragia cerebrale (1 in terapia anticoagulante, 1 con fibrinolitico)**
- **6.9% di abbandono in Lecanemab vs 2.9% in gruppo placebo**
- **26.4% di reazioni infusionali**
- **12.6% di ARIA-E di cui 2.8% sintomatiche vs 1.7% nel gruppo placebo**
- **17.6% di ARIA-H di cui sintomatiche 0.7% vs 9% nel gruppo placebo (sintomatiche 0.2%)**
- **Rischio di ARIA fortemente correlato con la presenza di APOE4, soprattutto in omozigosi**
- **Il volume cerebrale nel gruppo Lecanemab si riduce del 26% (~ 4.5 mm³)**

Bologna, 25 settembre 2023

van Dyck et al. NEJM (2023)

DONANEMAB- Trailblazer ALZ2

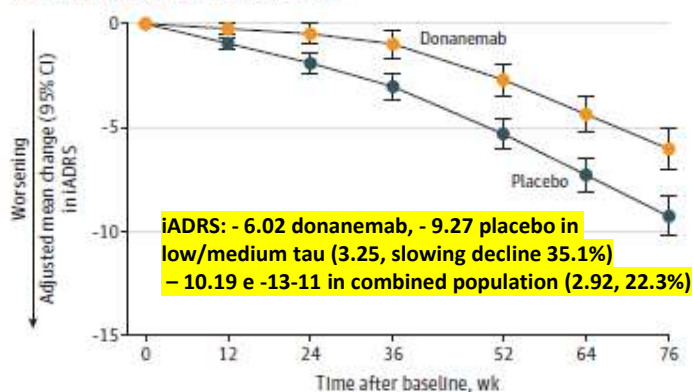
Combined Tau (68% low-intermediate Tau)

Età media	73
F	57.3%
MCI-AD	17%
AD lieve	83%
APOE4 carriers	69.8%
CDR-SB media (0-18)	4.0
ADAS-cog 14 media (0-90)	28.7
MMSE medio (0-30)	22.4
iADRS (0-144; punteggi più bassi maggiore compromissione)	104.1

In low intermediate tau

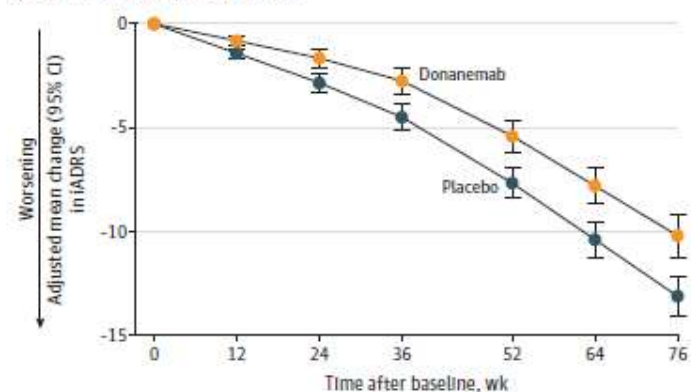
- Progressione ritardata alla CDR-SB vs placebo: 7.53 mesi (CI 5.69- 9.36)
- Pazienti senza progressione a 1 anno Donanemab 49% vs placebo 29%
- MMSE Donanemab vs placebo: - 1.6 vs - 2.1

A iADRS in low/medium tau population



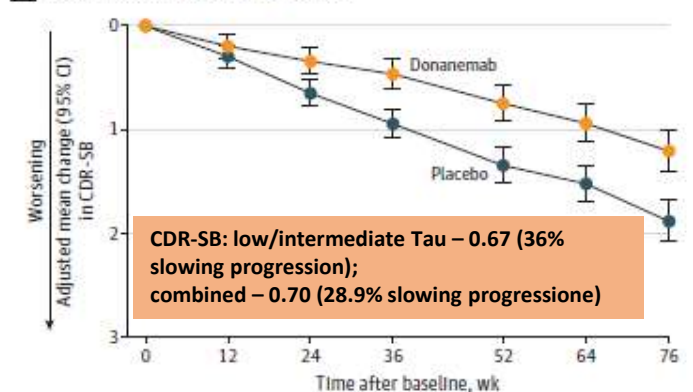
No. of participants							
Placebo	560	549	526	506	474	447	444
Donanemab	533	517	487	459	441	406	418

B iADRS in combined population



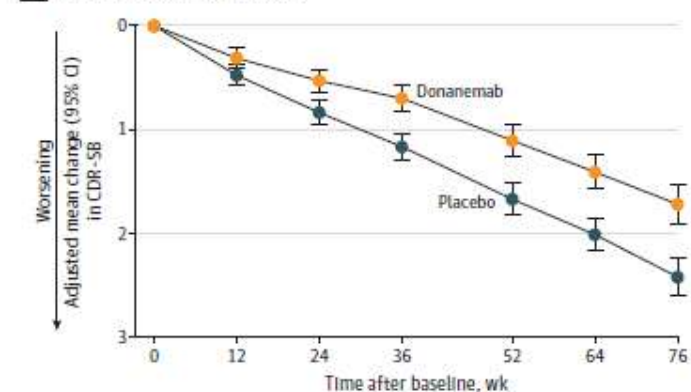
No. of participants							
Placebo	824	805	767	738	693	651	653
Donanemab	775	752	712	665	636	579	583

C CDR-SB in low/medium tau population



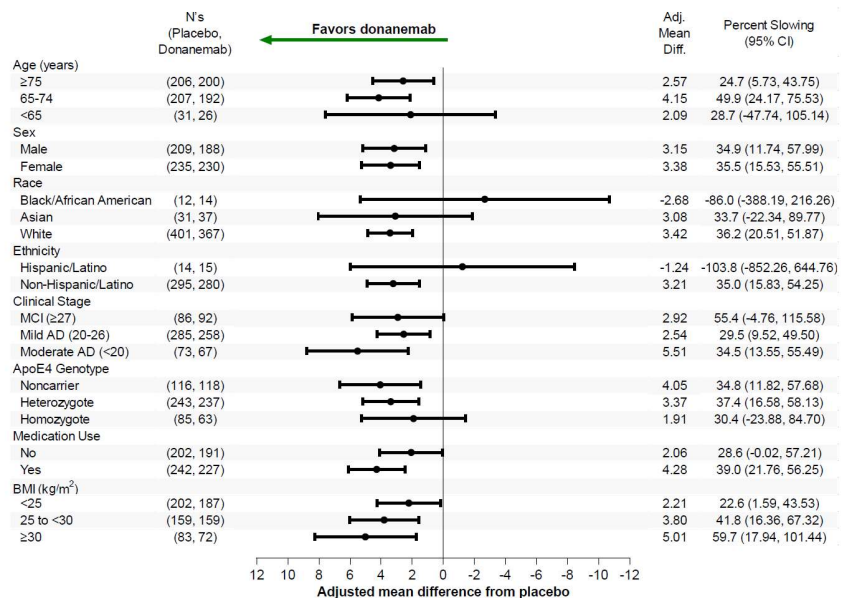
No. of participants							
Placebo	569	561	540	516	486	461	459
Donanemab	546	530	499	471	451	418	424

D CDR-SB in combined population



No. of participants							
Placebo	838	825	784	752	713	678	672
Donanemab	794	774	731	682	650	603	598

DONANEMAB- Trailblazer ALZ2



Sims et al. JAMA(2023) – supplemental materials

Event	Donanemab (n = 853) ^a	Placebo (n = 874) ^a
Overview of AEs, No. (%)		
Death ^b	16 (1.9) ^c	10 (1.1)
Death considered related to treatment ^d	3 (0.4)	1 (0.1)
Participants with ≥1 serious AE ^e	148 (17.4)	138 (15.8)
Treatment discontinuations due to AEs	112 (13.1)	38 (4.3)
Study discontinuations due to AEs	69 (8.1)	32 (3.7)
Participants with ≥1 treatment-emergent AE ^f	759 (89.0)	718 (82.2)
Treatment-emergent AEs ≥5% incidence, No. (%)		
ARIA-E	205 (24.0)	17 (1.9)
ARIA-H	168 (19.7)	65 (7.4)
COVID-19	136 (15.9)	154 (17.6)
Headache	119 (14.0)	86 (9.8)
Fall	114 (13.4)	110 (12.6)
Infusion-related reaction	74 (8.7)	4 (0.5)
Superficial siderosis of central nervous system	58 (6.8)	10 (1.1)
Dizziness	53 (6.2)	48 (5.5)
Arthralgia	49 (5.7)	42 (4.8)
Urinary tract infection	45 (5.3)	59 (6.8)
Diarrhea	43 (5.0)	50 (5.7)
Fatigue	42 (4.9)	45 (5.1)
Overview of ARIA ^g		
Microhemorrhage or superficial siderosis present at baseline, No. (%)	124 (14.5)	161 (18.4)
ARIA-E by APOE ε4 allele status, No./total No. (%)		
Noncarrier	40/255 (15.7)	2/250 (0.8)
Heterozygous carrier	103/452 (22.8)	9/474 (1.9)
Homozygous carrier	58/143 (40.6)	5/146 (3.4)
Any ARIA, No. (%) ^h	314 (36.8)	130 (14.9)
ARIA-E, No. (%)		
Asymptomatic	153 (17.9)	17 (1.9)
Symptomatic	52 (6.1)	1 (0.1) ⁱ
ARIA-H, No. (%)		
Microhemorrhage	229 (26.8)	109 (12.5)
Superficial siderosis	134 (15.7)	26 (3.0)
Intracerebral hemorrhage >1 cm	3 (0.4)	2 (0.2)

8.7% reazioni infusionali
21.9 ARIA-H e 17.8% ARIA-E in più rispetto a placebo

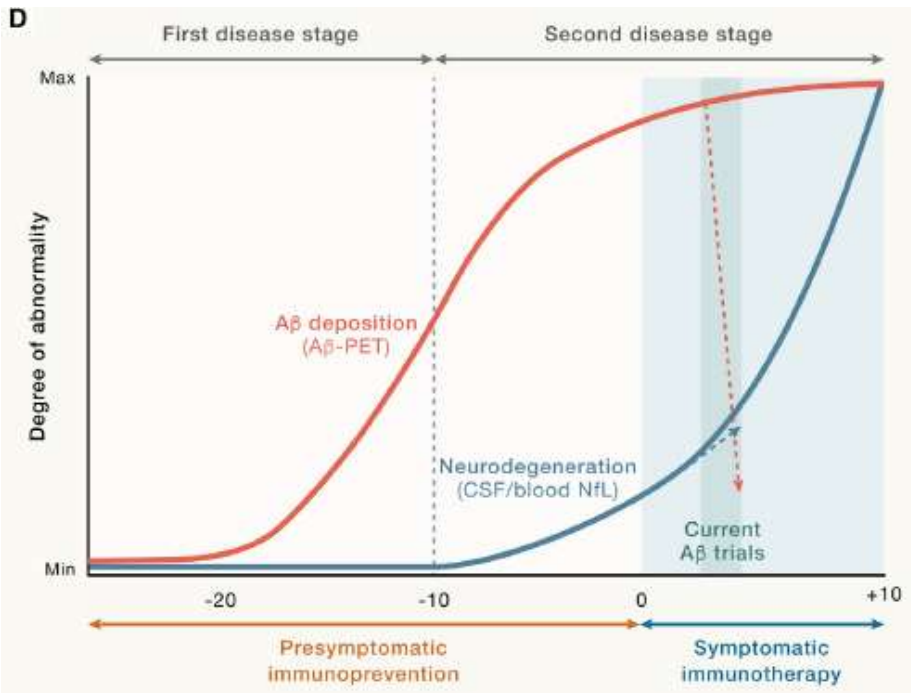
Sims et al. JAMA(2023)

DONANEMAB- Trailblazer ALZ2

Alcune differenze DONANEMAB-Trailblazer ALZ2 vs LECANEMAB-Clarity AD

- Clusterizzazione in base a livello di Tau alla Tau-PET
- Infusione mensile vs bi-settimanale
- Amyloid PET a 24 e 52 settimane, con passaggio a placebo se rimozione di amiloide sotto una certa soglia

MALATTIA DI ALZHEIMER



STADIO I
 + di 10 anni da inizio dei sintomi
 Asintomatici
 PATOGENESI MOLTO DIPENDENTE DA BETA-AMILOIDE
 ACCUMULO PROGRESSIVO DI BETA-AMILOIDE
 ASSENTE NEURODEGENERAZIONE (NfL nei limiti)

STADIO II
 < di 10 anni da sintomi
 Asintomatici e sintomatici
 PATOGENESI QUASI COMPLETAMENTE INDIPENDENTE DA BETA-AMILOIDE
 BETA-AMILOIDE «A PLATEAU»
 PRESENTE NEURODEGENERAZIONE (NfL aumentato)

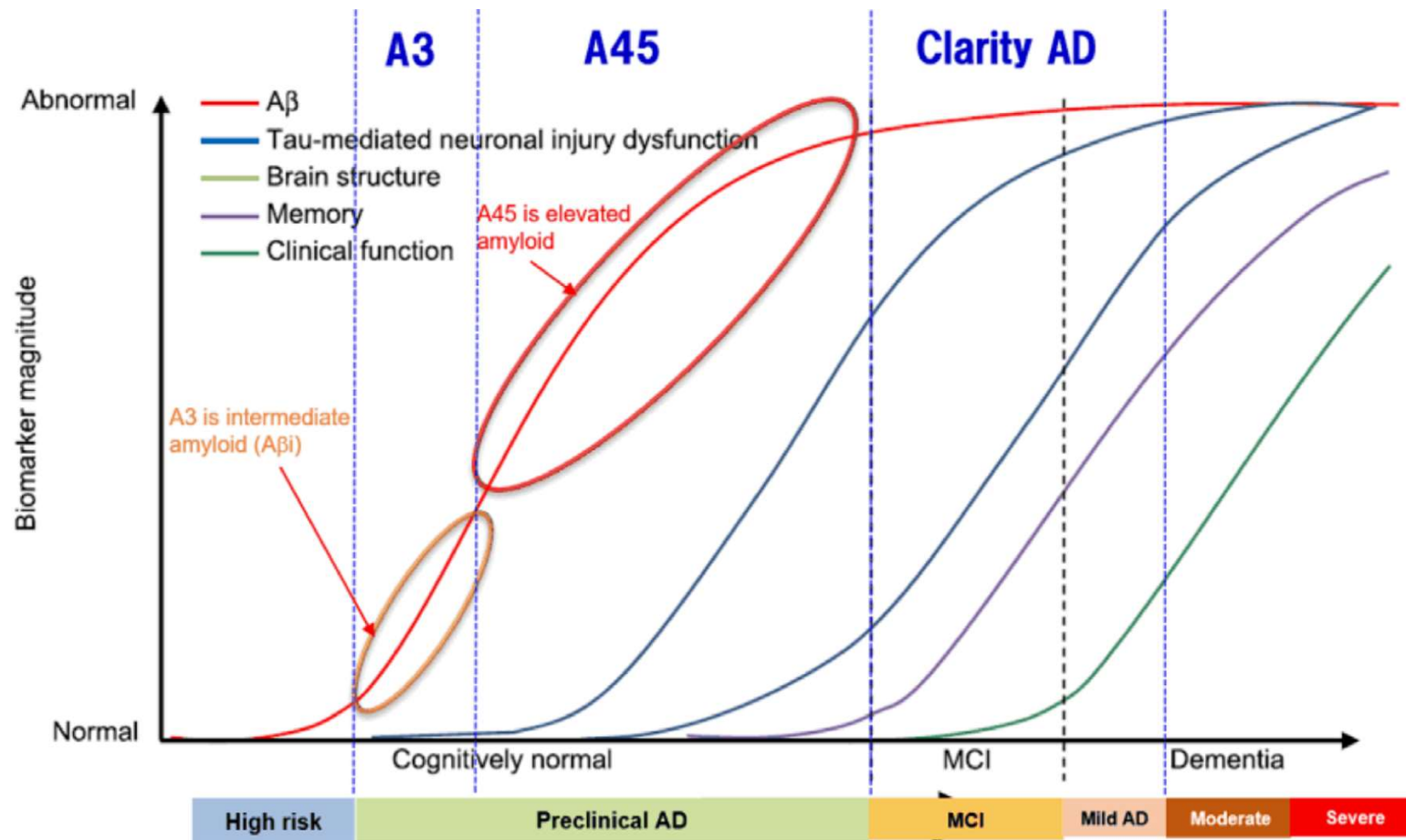
Cell
 Leading Edge

CellPress

Perspective
Alzheimer's disease: From immunotherapy to immunoprevention

Mathias Jucker^{1,2*} and Lary C. Walker^{3,*}
¹Department of Cellular Neurology, Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Tübingen, Germany
²German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), 72076 Tübingen, Germany
³Department of Neurology and Emory National Primate Research Center, Emory University, Atlanta, GA 30322, USA
 *Correspondence: mathias.jucker@uni-tuebingen.de (M.J.), lary.walker@emory.edu (L.C.W.)
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.021>

STUDI IN CORSO CON ANTICORPI MONOCLONALI SU PRESINTOMATICI



Rafii et al. *Alzheimers Dement* 2023; 19: 1227-1233

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
Diagnosi clinica di MCI o demenza AD lieve, secondo i criteri National Institute on Aging (NIA)-Alzheimer's Association (AA) clinical criteria (Albert 2011, McKhann 2011).	Qualsiasi condizione medica, neurologica o psichiatrica che possa contribuire al deterioramento cognitivo o qualsiasi MCI o demenza non AD
Studi PET o CSF positivi all'amiloide indicativi di AD	Più di 4 microemorragie (definite come 10 millimetri [mm] o meno al diametro maggiore); una singola macroemorragia >10 mm al diametro maggiore; un'area di siderosi su edema vasogenico; più di 2 infarti lacunari o ictus che coinvolgono un territorio; lesioni iperintense sottocorticali coerenti con un punteggio di Fazekas pari a 3; angiite correlata alla beta amiloide (ABRA); infiammazione correlata all'angiopatia cerebrale (CAA-ri); o altra patologia intracranica importante che possa causare deficit cognitivo.
Giudizio del medico per i pazienti al di fuori della fascia d'età 50-90 anni.	Evidenza di risonanza magnetica di una demenza non AD
MMSE 22-30 o altro strumento di screening cognitivo con un punteggio compatibile con l'AD precoce	Anamnesi recente (entro 12 mesi) di ictus o attacchi ischemici transitori o convulsioni
<p>L'8%-17% dei soggetti positivi all'amiloide con AD precoce sarebbe eleggibile per lecanemab, il 5%-9% per aducanumab (Pitcock et al Neurology 2023)</p>	
Avere un caregiver o un familiare che possa garantire al paziente il supporto necessario per il trattamento con lecanemab	Pazienti con un disturbo emorragico non adeguatamente controllato (compresa una conta piastrinica <50.000 o un rapporto internazionale normalizzato [INR] >1,5 per i partecipanti che non sono in terapia anticoagulante)
I pazienti, i caregiver e i familiari interessati devono comprendere i requisiti per la terapia con lecanemab e i potenziali benefici e danni del trattamento.	I pazienti in terapia con anticoagulanti (coumadin, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, apixaban, betrixaban o eparina) non devono ricevere lecanemab; il tPA non deve essere somministrato a soggetti in terapia con lecanemab.
	Condizioni mediche instabili che possono influenzare o essere influenzate dalla terapia con lecanemab
	APOE 4

Biogen OVERVIEW NEWS EVENTS & PRESENTATIONS FINANCIALS STOCK INFORMATION CORPORATE GOVERNANCE

IMPORTANT SAFETY INFORMATION

WARNING: AMYLOID-RELATED IMAGING ABNORMALITIES (ARIA)

- Monoclonal antibodies directed against aggregated forms of amyloid beta, including LEQEMBI, can cause amyloid related imaging abnormalities (ARIA), characterized as ARIA with edema (ARIA-E) and ARIA with hemorrhagic deposition (ARIA-H). Incidence and timing of ARIA vary among treatments. ARIA usually occurs early in treatment and is usually asymptomatic, although serious and life-threatening events rarely can occur. Serious intracerebral hemorrhages >3 cm, some of which have been fatal, have been observed in patients treated with this class of medications.
- Apolipoprotein E4 (ApoE4) Homozygotes:** Patients who are ApoE4 homozygotes (approximately 15% of Alzheimer's disease patients) treated with this class of medications, including LEQEMBI, have a higher incidence of ARIA, including symptomatic, serious, and severe radiographic ARIA, compared to heterozygotes and noncarriers. Testing for ApoE4 status should be performed prior to initiation of treatment to inform the risk of developing ARIA. Prior to testing, prescribers should discuss with patients the risk of ARIA across genotypes and the implications of genetic testing results. Prescribers should inform patients that if genotype testing is not performed, they can still be treated with LEQEMBI; however, it cannot be determined if they are ApoE4 homozygotes and at higher risk for ARIA.
- Consider the benefit of LEQEMBI for the treatment of Alzheimer's disease and potential risk of serious adverse events associated with ARIA when deciding to initiate treatment with LEQEMBI.

potenziali benefici e dei
 marcatore positivo
 di depressione si

toide, morbo di Crohn)
 monoclonali o loro

Copatologie

Corti specifiche

Review

J. Cummings¹, L. Apostolova², G.D. Rabinovic³, A. Atri⁴, P. Aisen⁵, S. Greenberg⁶, S. Hendrix⁷, D. Selkoe⁸, M. Weiner⁹, R.C. Petersen¹⁰, S. Salloway¹¹, For the Alzheimer's Disease and Related Disorders Therapeutics Work Group

Lecanemab: Appropriate Use Recommendations

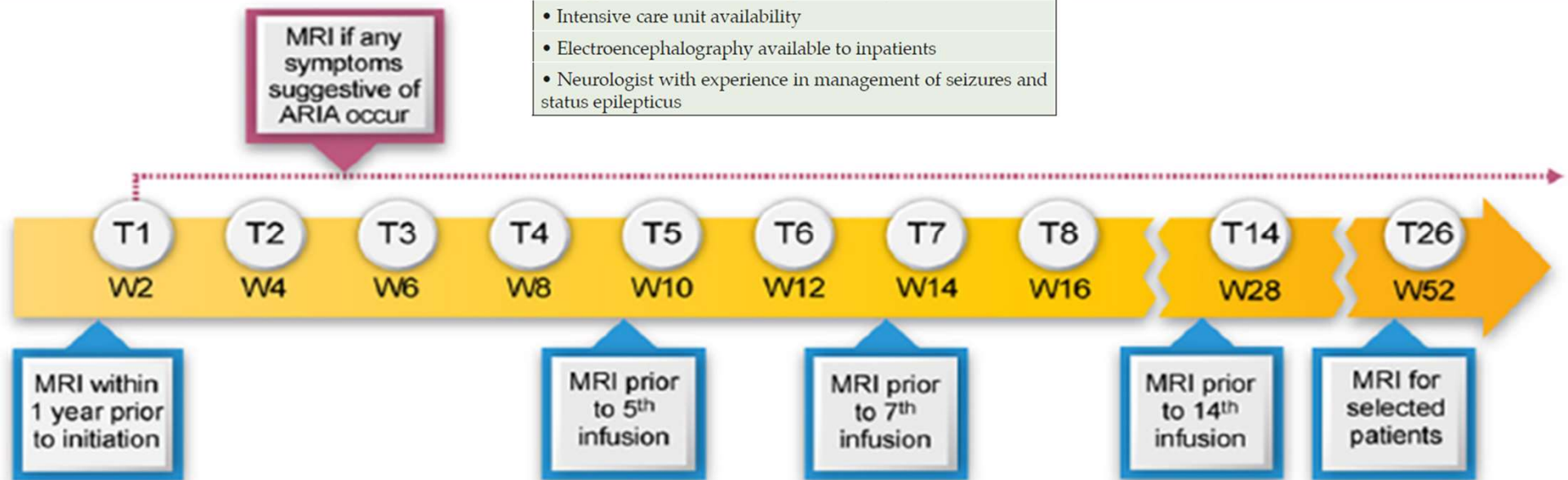
J Prev Alz Dis 2023; Published online March 27, 2023. <http://dx.doi.org/10.14239/jpad.2023.30>

Lecanemab: Appropriate Use Recommendations

J. Cummings¹, L. Apostolova², G.D. Rabinovic³, A. Atri⁴, P. Aisen⁵, S. Greenberg⁶, S. Hendrix⁷, D. Selkoe⁸, M. Weiner⁹, R.C. Petersen¹⁰, S. Salloway¹¹, For the Alzheimer's Disease and Related Disorders Therapeutics Work Group

Table 9. Medical Center resources needed to manage serious or severe ARIA

- Emergency department with resources to assess suspected or known ARIA
- MRI scanners readily available for unscheduled scanning of symptomatic patients
- Knowledgeable MRI readers proficient in detection and interpretation of ARIA
- Clinicians with experience in the management of cerebral edema or ARIA
- Hospital ward for monitoring and management
- Intensive care unit availability
- Electroencephalography available to inpatients
- Neurologist with experience in management of seizures and status epilepticus



Bologna, 25 settembre 2023

Risorse necessarie per un uso sicuro ed efficace di lecanemab

Personale Medico Esperto nell'identificazione dei pazienti con decadimento cognitivo lieve o demenza lieve dovuta alla malattia di Alzheimer.

RM disponibile per la valutazione basale della patologia cerebrovascolare e per il monitoraggio delle anomalie di imaging correlate all'amiloide (ARIA)

Radiologi, neurologi o altri clinici esperti nell'identificazione e nell'interpretazione delle lesioni cerebrovascolari e delle ARIA

PET con tracciante per amiloide o possibilità di effettuare puntura lombare per determinare lo stato dell'amiloide dei candidati al trattamento

Radiologi, specialisti in medicina nucleare, neurologi o altri specialisti esperti nell'interpretazione **dell'imaging dell'amiloide** o neurologi, radiologi o altri clinici esperti nell'esecuzione della **puntura lombare**

Risorse per la genotipizzazione dell'apolipoproteina E

Competenza genetica per consigliare i pazienti sulle implicazioni della genotipizzazione dell'apolipoproteina E

Competenza nella comunicazione con i pazienti e i partner di cura riguardo ai benefici previsti, ai potenziali danni e ai requisiti per la somministrazione e il monitoraggio durante la somministrazione di lecanemab

Setting clinico per l'infusione disponibili ogni due settimane per i pazienti in terapia

Personale competente nei siti di infusione in grado di riconoscere e gestire le reazioni all'infusione.

Canali di comunicazione tra gli esperti che interpretano le risonanze magnetiche e i medici che trattano i pazienti con lecanemab

Canali di comunicazione stabiliti tra i medici che trattano i pazienti con lecanemab e il paziente e il suo partner di cura

Disponibilità di risorse ospedaliere, compresa l'unità di terapia intensiva

Competenza nella gestione delle crisi epilettiche e dello stato epilettico per i pazienti con ARIA grave o severa

Protocollo con procedure operative standard per la gestione dell'ARIA grave e severa

Bologna, 25 settembre 2023

J Prev Alz Dis 2023;
Published online March 27, 2023. <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2023.30>

Review

Lecanemab: Appropriate Use Recommendations

J. Cummings¹, L. Apostolova², G.D. Rabinovic³, A. Atri⁴, P. Aisen⁵, S. Greenberg⁶, S. Hendrix⁷, D. Selkoe⁸, M. Weiner⁹, R.C. Petersen¹⁰, S. Salloway¹¹, For the Alzheimer's Disease and Related Disorders Therapeutics Work Group

Totale	40_54	55_64	65_74	74_84	85_89	90+	Totale		TOTALE 2021	TOTALE 2020	TOTALE 2019
EXTRARER	2	10	41	167	110	103	433		323	315	231
PIACENZA	22	76	307	1.376	1.074	1.307	4.162		4.190	4.483	4.612
PARMA	37	129	453	1.921	1.574	1.951	6.065		5.923	6.402	6.659
REGGIO EMILIA	27	122	528	1.853	1.556	1.793	5.879		5.916	6.200	6.496
MODENA	55	207	904	3.781	3.152	3.435	11.534		10.819	10.689	10.905
BOLOGNA	58	224	1.042	4.321	3.279	3.859	12.783		12.609	13.161	13.719
IMOLA	8	38	133	656	459	491	1.785		1.810	1.936	1.944
FERRARA	23	115	486	1.874	1.534	1.608	5.640		5.896	6.130	6.280
ROMAGNA	90	265	1.192	4.829	4.075	4.811	15.262		15.255	16.121	16.812
Totale	322	1.186	5.086	20.778	16.813	19.358	63.543		62.741	65.437	67.658

<https://salute.regione.emilia-romagna.it/normativa-e-documentazione/rapporti/demenza>

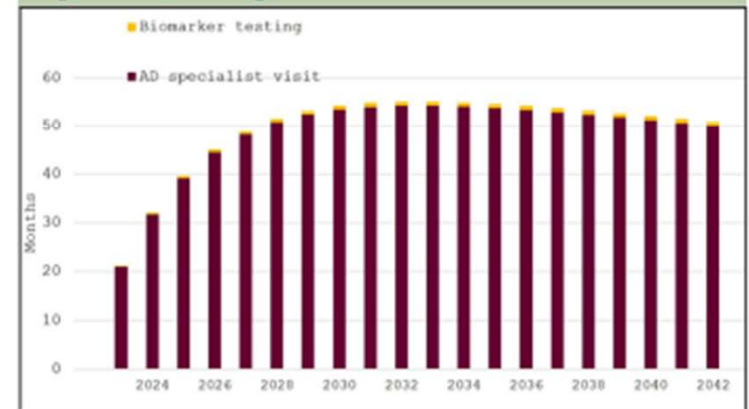
Attività CDCD Emilia- Romagna 2022								
CDCD	Attesa	Prime Visite			Controlli	Diagnosi		
	N. Giorni attesa prima visita al 31.12(media aziendale)	TOTALI	Di cui presi in carico	Di cui Non presi in carico	Num visite controllo	N. Diagnosi di Demenza	N. Diagnosi a rischio evoluzione a demenza (MCL Pseudo-dem)	N. di Diagnosi che escludono Demenza
Piacenza	18,8	1050	930	120	4082	930	566	120
Parma	43,25	2701	1673	703	5088	1209	583	670
Reggio Emilia	45,57	3032	2843	190	9668	1923	1562	493
Modena *	43,33	9914	6426	3590	20827	9983	2472	1024
Bologna *	45,11	5975	3910	2063	6423	3364	1900	1037
Imola	65	478	281	197	932	306	141	80
Ferrara *	49	1215	652	548	2559	501	189	145
Romagna	194	5780	2805	2970	8000	2949	1202	1058
Totale	63	30145	19520	10381	57579	21165	8615	4627

* Per Modena, Bologna e Ferrara i dati sono cumulativi di AUSL + AOU

PREVALENCE OF DEMENTIA in the 5 EU countries covered in the paper ¹⁴								
	2019				2025			
	Men	Women	Total	% of Population	Men	Women	Total	% of Population
Czech Republic	46 338	103 295	149 633	1,41	59 910	121 530	181 440	1,69
Germany	511 050	1 074 115	1 585 166	1,91	609 950	1 204 392	1 814 342	2,17
Italy	402 965	876 402	1 279 366	2,12	475 700	984 870	1460 570	2,44
Netherlands	87 292	169 239	256 532	1,49	116 455	200 625	317 080	1,83
Sweden	58 222	110 021	168 243	1,66	71 560	124 264	195 824	1,89

RETHINK-AlzheimerDisease-Report_DEF3_HD_rvb_03042023

Figure 1. Expected waiting times for diagnosis of eligibility for disease-modifying Alzheimer's disease treatment in Sweden, 2023–2042, 20% participation in cognitive screening



J Prev Alz Dis 2023; September 15, 2023,

DGR N.2062/2021: »Linee di Indirizzo per l'organizzazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Persona con Demenza ad Esordio Precoce in Emilia-Romagna«

- Istituzioni di CDCD nelle Neurologie ospedaliere in rete con la rete demenze
- proposta di Spoke per analisi biologiche

Rete IRCCS delle Neuroscienze e della Neuroriabilitazione

- RIN, Istituto Virtuale Demenze

- armonizzare le procedure e i protocolli di studio clinico e preclinico degli IRCCS aderenti;
- creare infrastrutture comuni e promuovere e attuare attività di formazione atte alla conoscenza, alla sensibilizzazione e alla valorizzazione nei diversi settori d'interesse.

Laboratori Specializzati

- disponibilità di diagnostica e ricerca partecipanti a reti nazionali ed internazionali per la ricerca e validazione delle indagini biologiche

DGR N.99/16 Progetto Regionale demenze, DGR N.159/2019 Modello del PDTA regionale

Fondo per l'Alzheimer e le demenze" 2021- 2023

linea progettuale 1: "potenziamento della diagnosi precoce del **Disturbo Neuro-cognitivo (DNC) minore/MCI** e sviluppo di una carta del rischio cognitivo per la pratica clinica" con l'obiettivo di definire una "mappa del rischio" al fine di favorire la tempestiva presa in carico e la realizzazione di percorsi appropriati, sostenendo politiche regionali di prevenzione del rischio;

linea progettuale 3: "sperimentazione, valutazione e diffusione di interventi di telemedicina tesi ad assicurare la continuità delle cure nei diversi setting assistenziali".

linea progettuale 5: "sperimentazione, valutazione e diffusione di interventi di tele-riabilitazione tesi a garantire un progetto riabilitativo mirato, con lo scopo di migliorare partecipazione, inclusione e qualità della vita del paziente".

Progetti di Ricerca nazionali ed internazionali Studi farmacologici

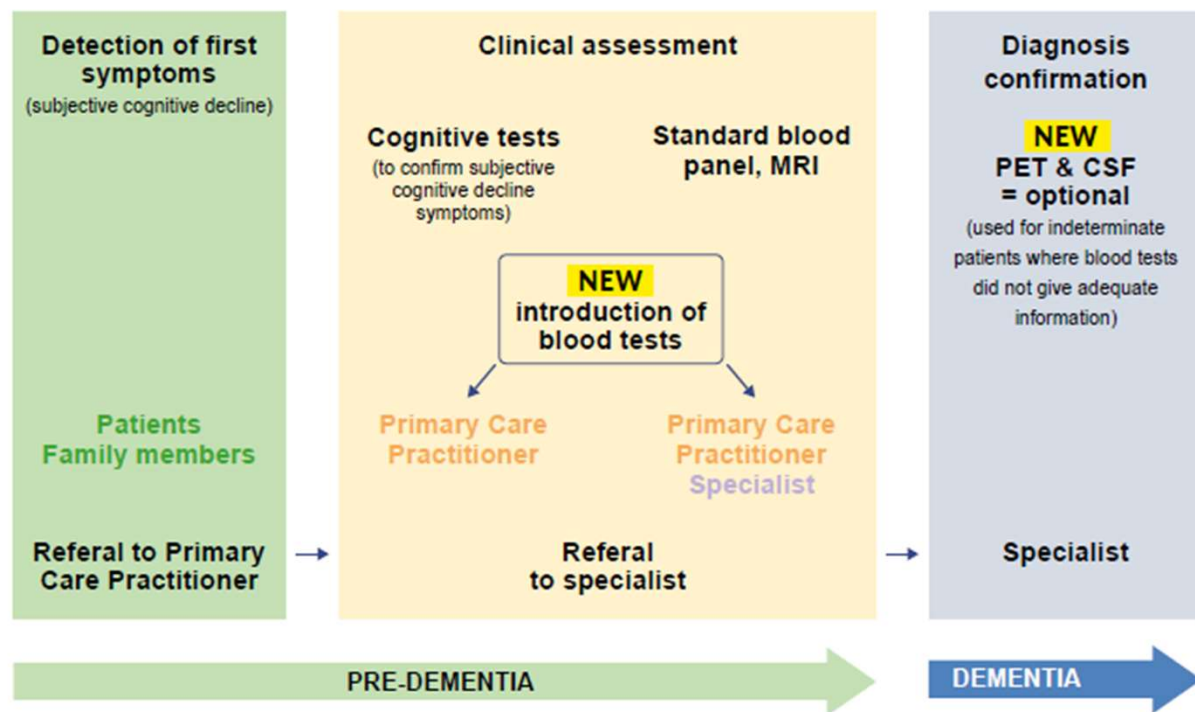
□ CALL TO ACTION: POLICY RECOMMENDATIONS

We call on policymakers to drive national, EU and international policies that can improve the lives of people living with AD, and ensure health systems are better prepared to support early detection and diagnosis now, and when future innovative detection and diagnostic tools and therapies become available.

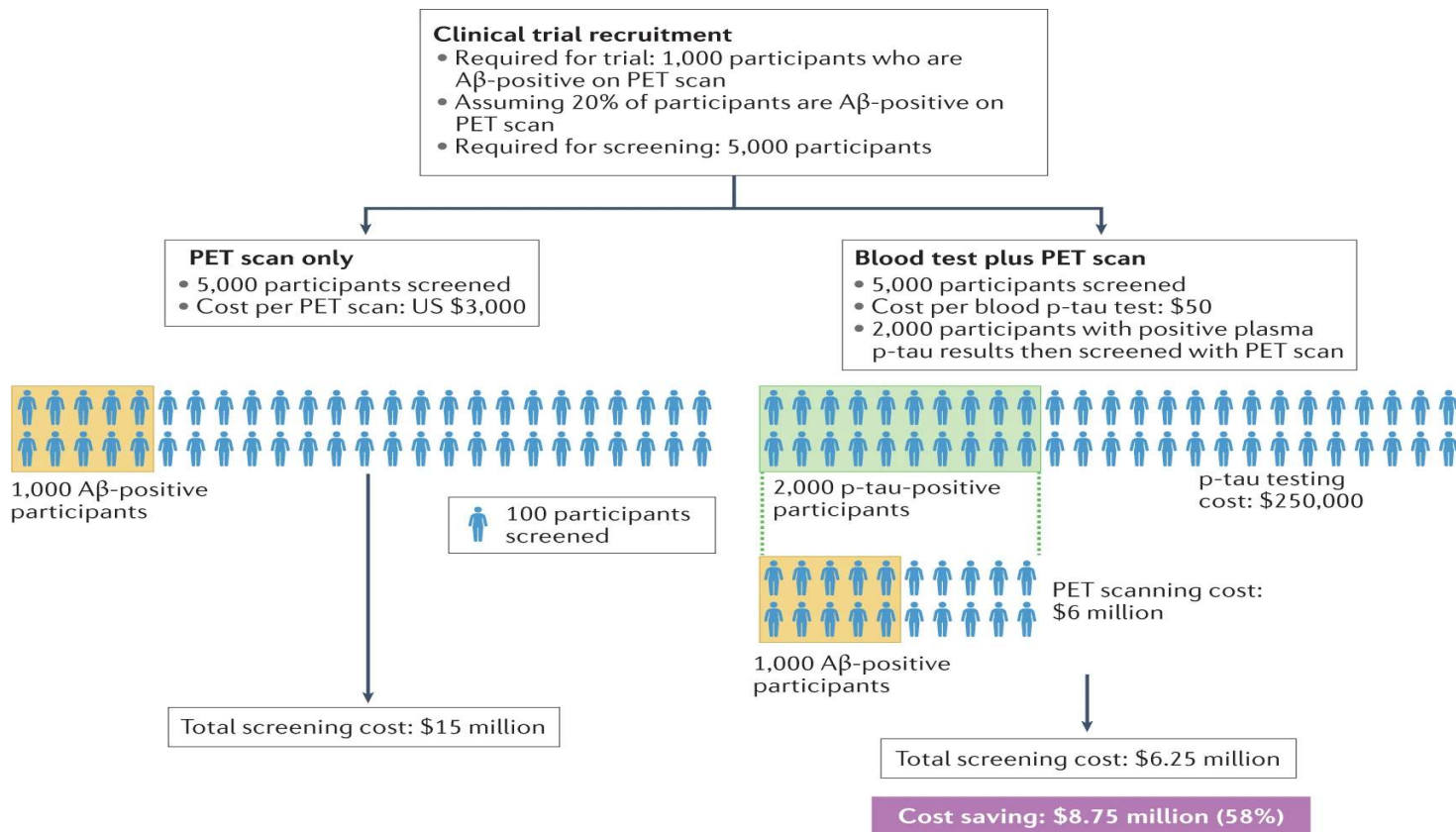
There is a strong need to support the creation of a new environment that will:

- 1 Recognise and act upon the benefits of early detection of AD
- 2 Improve local, regional and national access to already available and essential biomarker-based confirmatory diagnostic tests
- 3 Develop guidelines for the standardised adoption and implementation of advanced diagnostic tools to be implemented in clinical practice

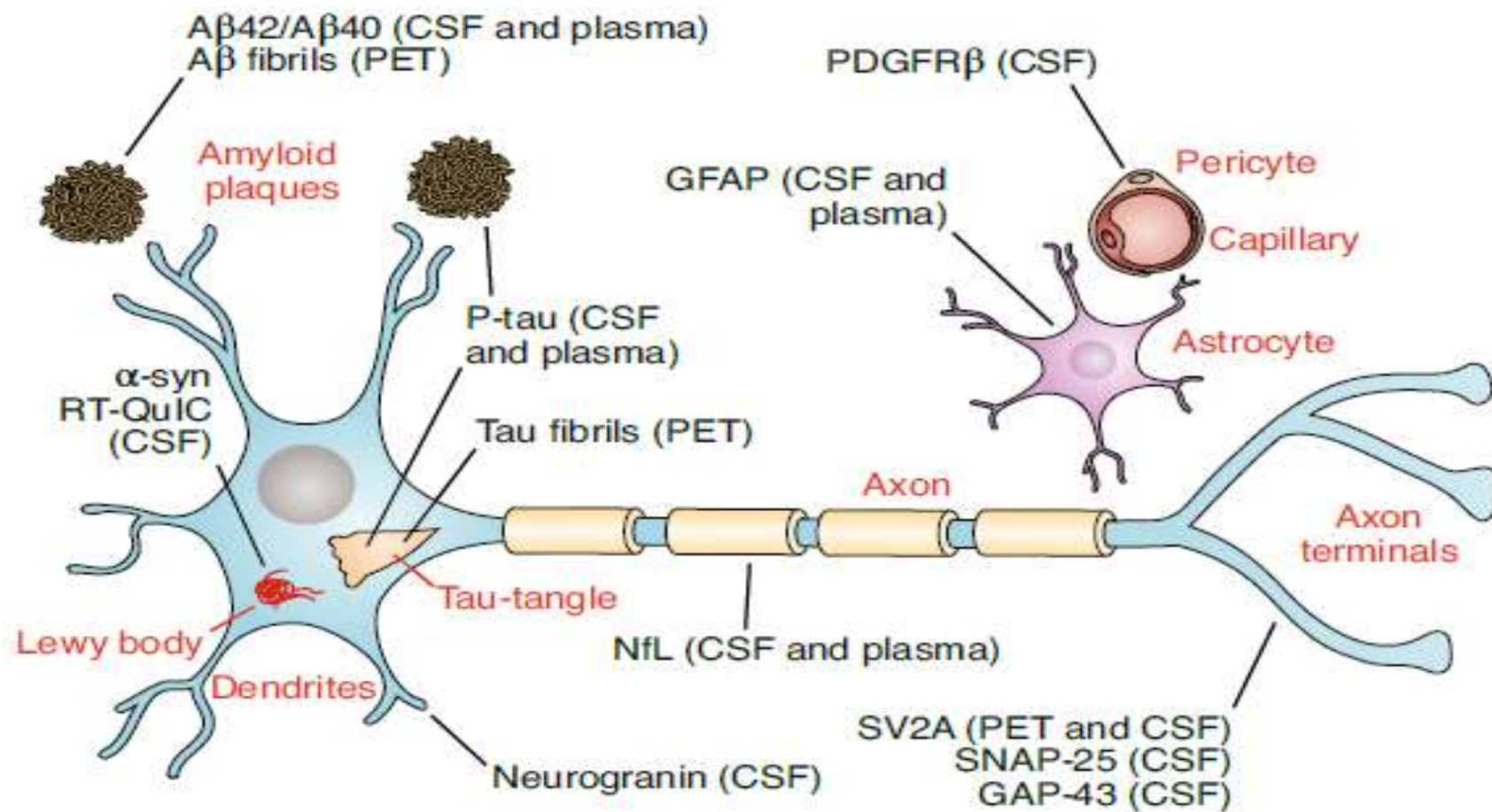
NEW DETECTION AND DIAGNOSIS PATHWAY



Vantaggi del pre-screening della p-tau ematica per reclutare individui asintomatici per gli studi clinici anti-AD

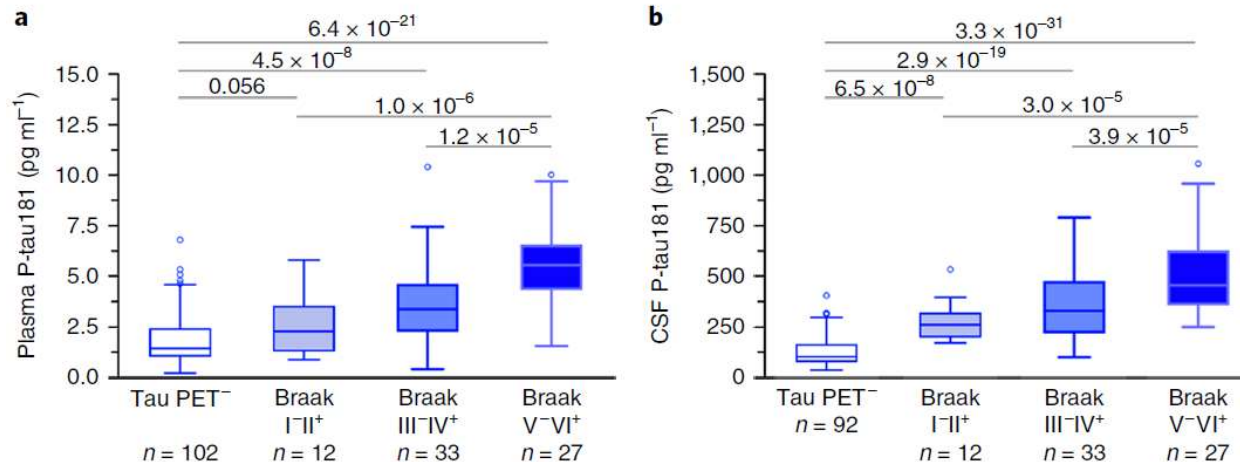


Biomarcatori Plasmatici nella AD



Hansson 2021 Nat Med

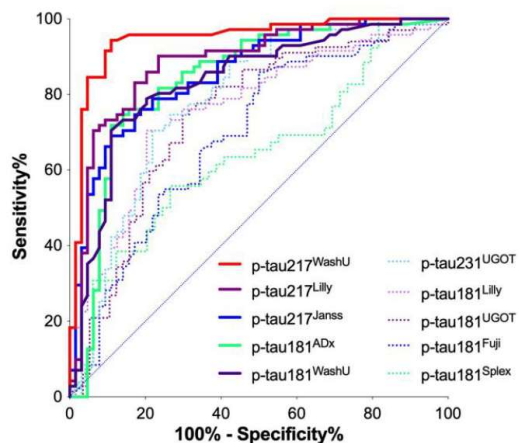
P-tau181: Plasma vs CSF vs PET-tau



P-tau181 plasmatico differenzia AD dalle malattie neurodegenerative non AD con un'accuratezza simile a quella della Tau PET e del P-tau181 liquorale. (**AUC = 0.94-0.98**)

Designazione di Breakthrough Device da parte della Food and Drug Administration (FDA) statunitense come ausilio nella valutazione diagnostica dell'AD (Karikari 2020)

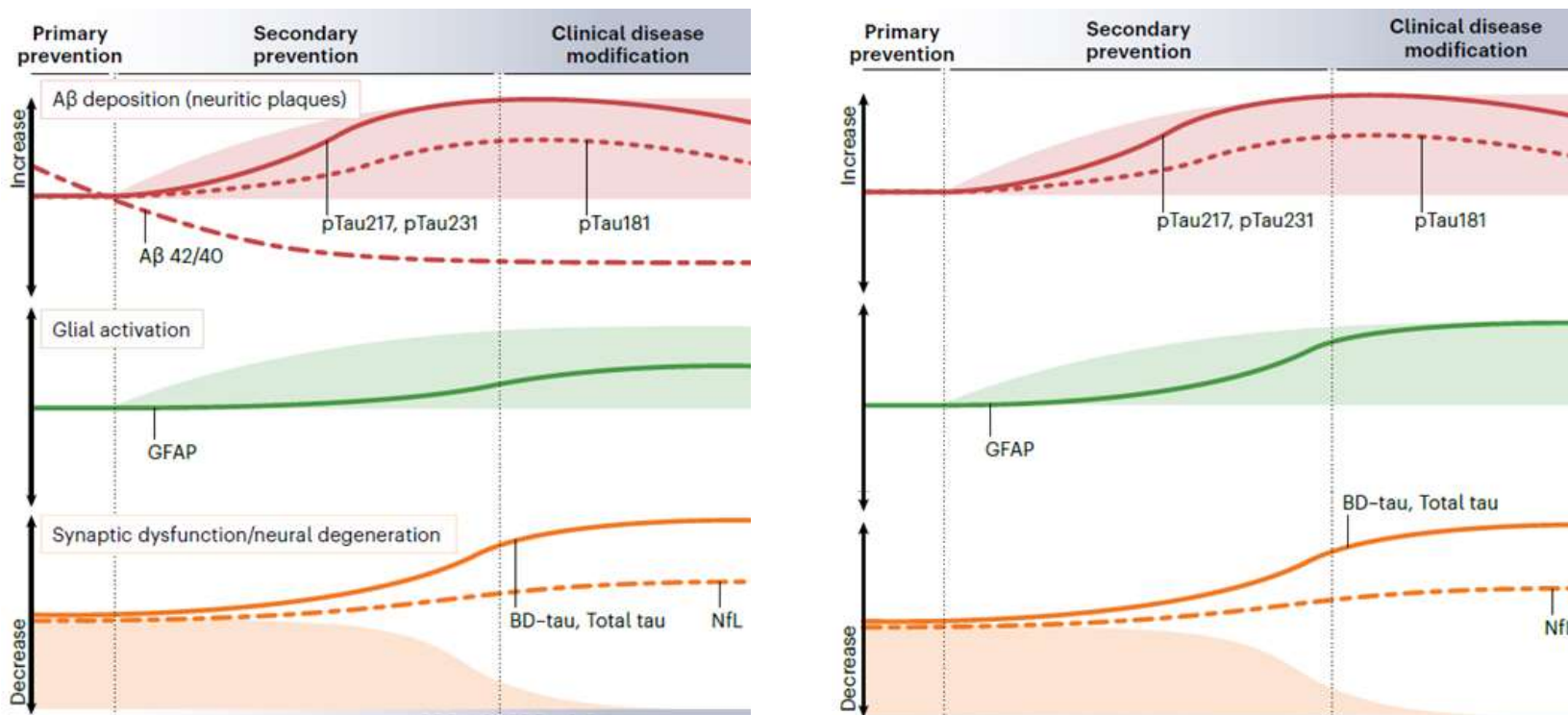
A A- MCI vs A+ MCI



Le specie p-tau del plasma, p-tau181, p-tau217 e p-tau231, hanno dimostrato un'elevata efficacia nell'identificare la patologia AD (Ashton, 2021; Palmqvist, 2020) e di distinguere pazienti positivi alla PET Amiloide rispetto ai negativi (Suàrez-Calvet 2020)

In particolare la p-tau217 è quella aumenta maggiormente ed è meno suscettibile a variazioni analitiche (Palmqvist, 2020) i suoi livelli aumentano prima della positività della PET tau (Salvadò 2023, Janelidze 2021) sia nella fase preclinica che in quella prodromica della malattia.

Stadiazione della patofisiologia della malattia di Alzheimer con marcatori biologici



Applicazioni attuali

- fungere da **strumento di triage**, **escludendo** individui sintomatici con una bassa probabilità di patologia Aβ o **selezionando** individui sintomatici con un'alta probabilità di Aβ in cliniche specializzate e i risultati dovrebbero essere confermati, quando possibile, con il liquor o la PET (Hansson 2022).
- Arricchire le popolazioni degli studi clinici escludendo persone senza patologia Aβ

Potenziati applicazioni future:

- **Agire come test diagnostico**, diminuendo il numero di analisi di conferma con PETe/o l'analisi dei biomarcatori del liquor
- **Previsione della progressione** della malattia
- **Monitoraggio della progressione** della malattia e/o della risposta al trattamento
- **Agire come test di screening per individui cognitivamente normali o a rischio di sviluppare l'AD.**

CONCLUSIONI

Cosa abbiamo imparato dagli ultimi RCTs e le risposte ancora mancanti

- Un farmaco anti-amiloide ad un dosaggio che «ripulisca» beta-amiloide fino al baseline è un prerequisito per un eventuale beneficio clinico
- La velocità con cui il farmaco «ripulisce» è un'altra differenza fondamentale tra le diverse molecole (> velocità > efficacia)
- Ab monoclonali anti-amiloide ritardano il peggioramento; per il momento non abbiamo miglioramento e stabilizzazione
- L'ampiezza e la durata del peggioramento «più lento» nel tempo è attualmente incerta
- Intervenendo con ab monoclonali anti-amiloide in stadi già sintomatici di malattia (MCI e AD lievi) il beneficio clinico è modesto, ma potrebbe aumentare migliorando la selezione dei pazienti
- Sono in corso studi nelle fasi presintomatiche che ci aiuteranno a capire se questa classe di farmaci possano davvero svolgere un ruolo decisivo nel contrasto alla M. di Alzheimer
- Significativi rischi di sicurezza legati al trattamento in particolare per quanto concerne reazioni infusionali e soprattutto rischio di ARIA. ARIA che possono essere ridotti con un monitoraggio di RM e con la selezione dei pazienti (no APOE4 omozigoti, no pazienti con microbleeds)

Se approvati da EMA ed AIFA

- Solo un sottogruppo di pazienti AD risponderà ai criteri di inclusione/esclusione e potrà ricevere il farmaco. La percentuale di pazienti candidabile al farmaco non è al momento stimabile con accuratezza dipendendo da quali criteri inclusione/esclusione verranno stabiliti.
- In assenza di un potenziamento dei servizi, vi è un alto rischio di non riuscire non solo a garantire tali terapie a chi è idoneo, ma anche di rispondere all'indiretto drastico incremento di «diagnosi biologiche» richiesto.
- Necessario un potenziamento di tutta la rete in un'ottica hub and spoke con particolare riguardo per i CDCD Ospedalieri
- Necessario potenziare e rivedere i percorsi di diagnosi e screening, sfruttando le potenzialità pre-screening di biomarcatori plasmatici e altri tools innovativi.

Regione Emilia-Romagna



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

LE DEMENZE: ATTUALITÀ E
PROSPETTIVE

Dal piano nazionale e
regionale al fondo
per l'Alzheimer

25 SETTEMBRE 2023

Update sull' Alzheimer e le
demenze: impatto dei nuovi
farmaci sui CDCD

Grazie per l'attenzione

Marco Spallazzi,
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Sabina Capellari
IRCSS Istituto delle Scienze Neurologiche di
Bologna, AUSL Bologna
DiBiNem, Università di Bologna

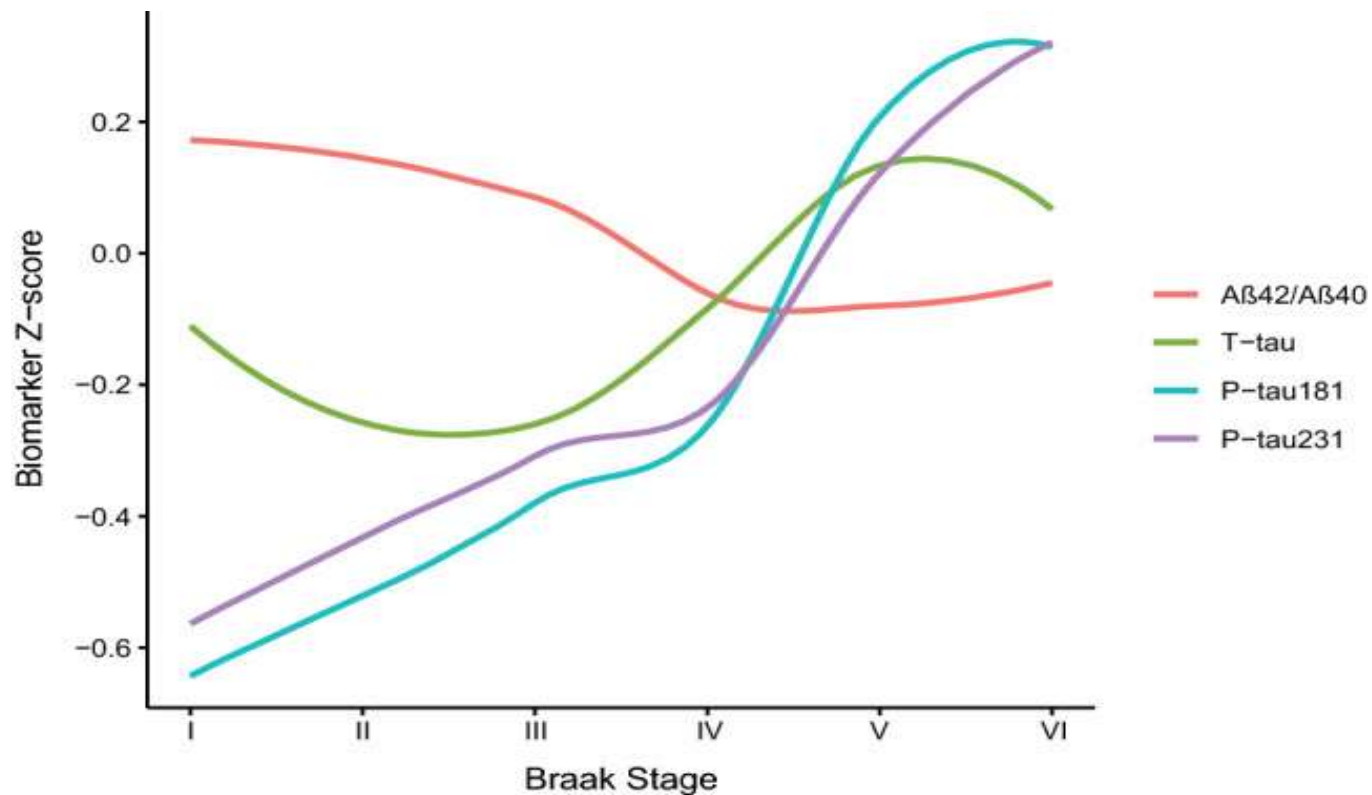
TABLE 3 Potential clinical value of plasma biomarkers in the AD diagnostic pathway and care continuum.

Test type	Intended use population clinical description	Intended use population based on clinical stage	Intended use specification	Proposed minimum acceptance criteria ³ , %	Suggested clinical management if positive test result	Suggested clinical management if negative test result
Rule-out test	Individuals with cognitive complaints or impairment	SCD MCI Mild dementia	Triage tool	NPV > 90; PPV > 35	Further assessment needed including PET and/or CSF	Further diagnostic testing required for other causes of cognitive complaints or impairment
Rule-in test	Individuals with cognitive complaints or impairment	SCD MCI Mild dementia	Triage tool	PPV > 90; NPV > 35	A β pathology confirmed and PET and/or CSF not required	Confirm negative for A β pathology via PET and/or CSF
Enrich clinical trial populations	Individuals with cognitive complaints or impairment	SCD MCI Mild dementia	Pre-trial screening		A β pathology confirmed and individual can participate in trial	A β pathology not confirmed and individual cannot participate in trial
PET and/or CSF replacement	Individuals with cognitive complaints or impairment	SCD MCI Mild dementia	Confirmatory diagnostic test	PPA > 75 and NPA > 70	A β pathology confirmed and individual can be assessed for DMT initiation	A β pathology excluded and individual is not eligible for AD-specific DMTs. Further diagnostic testing required for other causes of cognitive complaints or impairment
Predict disease progression	Individuals with MCI or dementia due to AD	Positive for A β pathology at confirmatory test	Prognostic test	N.A.	Cognitive symptoms are unlikely to progress	Cognitive symptoms are likely to progress
Monitor treatment response	Individual with confirmed AD taking DMT	Positive for A β pathology at confirmatory test	Pharmacodynamic test	N.A.	Treatment is benefiting the individual	Treatment is not benefiting the individual
Monitor treatment safety	Individual with confirmed AD taking DMT	Positive for A β pathology at confirmatory test	Safety test	N.A.	Treatment can continue as no safety issues reported	Additional confirmation of adverse event (e.g., MRI to detect ARIA) should be conducted
Screening test for cognitively normal individuals	Asymptomatic individuals	CN	Screening test	NPV > 99	Further assessment by neurologist required	Further referral not required
Screening test for at risk individuals	Asymptomatic individuals at risk of developing AD	CN	Screening test	NPV > 99	Further assessment by neurologist required	Further referral not required

Abbreviations: A β , amyloid beta; AD, Alzheimer's disease; ARIA, amyloid-related imaging abnormalities; CN, cognitively normal; CSF, cerebrospinal fluid biomarker analysis; DMT, disease-modifying therapy; MCI, mild cognitive impairment; MRI, magnetic resonance imaging; N.A., not applicable; NPA, negative percentage agreement; NPV, negative predictive value; PET, positron emission tomography; PPA, positive percentage agreement; PPV, positive predictive value; SCD, subjective cognitive decline.

³Proposed minimum acceptance criteria are the opinions of the authors. While it is appreciated that NPVs and PPVs are dependent on the prevalence of amyloid positivity in the population in question, any estimate of prevalence is limited by the fact that > 75% of people are undiagnosed globally³ and up to 30% of people are misdiagnosed.⁴

Bologna, 25 settembre 2023



Smirnov DS, Acta Neuropathologica 2022

P-tau181 (AUC = 0,856) e il **P-tau231** (AUC = 0,773) hanno mostrato la **sensibilità e la specificità complessive più forti per il cambiamento neuropatologico dell'AD (ADNC).**

P-tau231 plasmatico ha mostrato un aumento nelle fasi più precoci dell'ADNC rispetto agli altri biomarcatori.

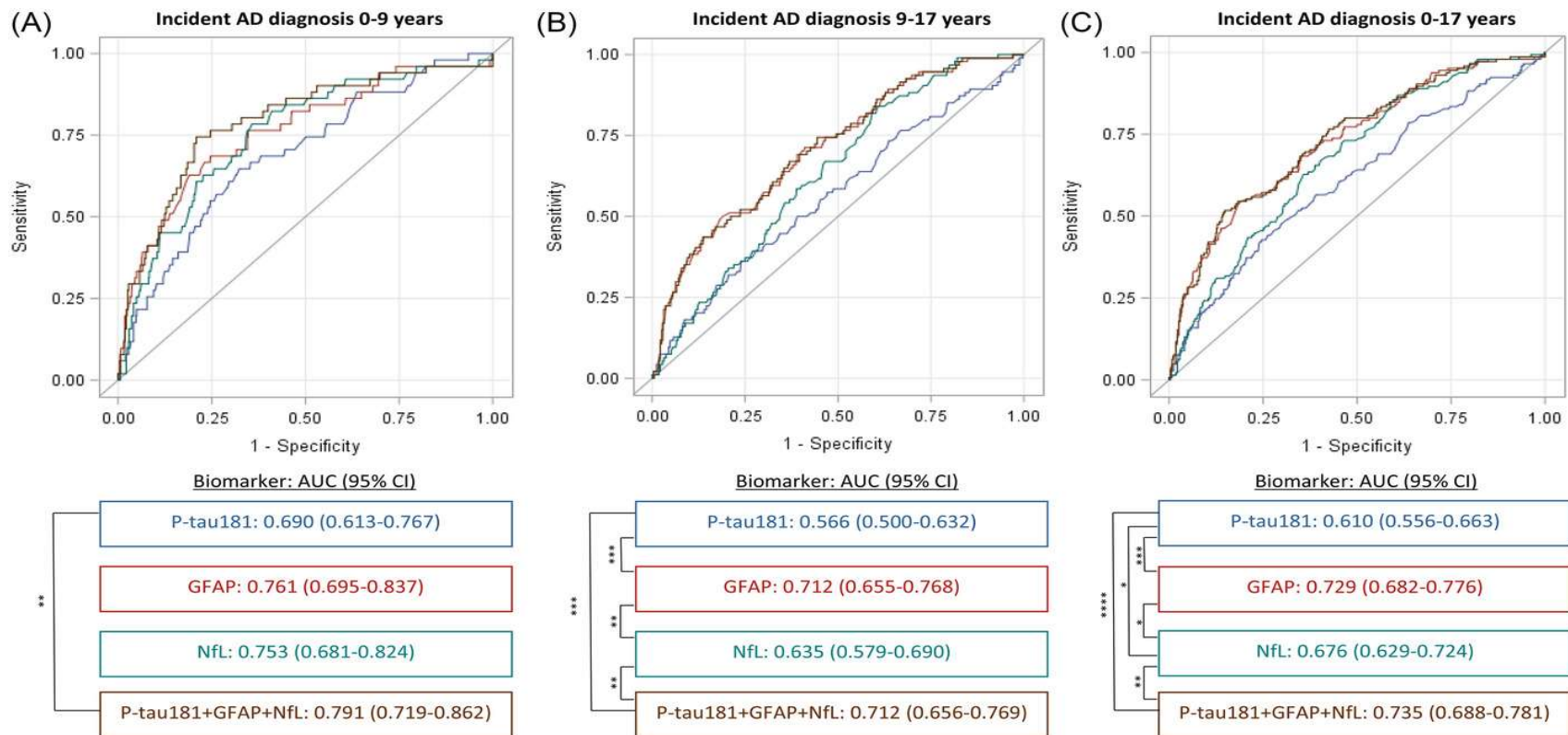
L'**Aβ42/40** plasmatico è risultato diminuito in relazione all'amiloide e alla patologia dell'AD, con una modesta accuratezza diagnostica (AUC = 0,601).

Il NfL è risultato aumentato nei casi non AD e in un sottoinsieme di quelli con ADNC.

Livelli più elevati di P-tau181, 231 e NfL hanno predetto un declino cognitivo più rapido, già 10 anni prima dell'autopsia, anche tra le persone con cognizione normale o lieve deterioramento cognitivo.

Bologna, 25 settembre 2023

Diagnosi incidentale di AD entro 17 anni in base ai livelli basali dei biomarcatori



GFAP potrebbe essere un marcatore molto precoce dell'AD e potrebbe essere un identificatore critico di rischio precoce.