



Neue Alzheimermedikamente

Forumsveranstaltung der Nationalen Plattform Demenz

03.11.2023, BAG, Bern

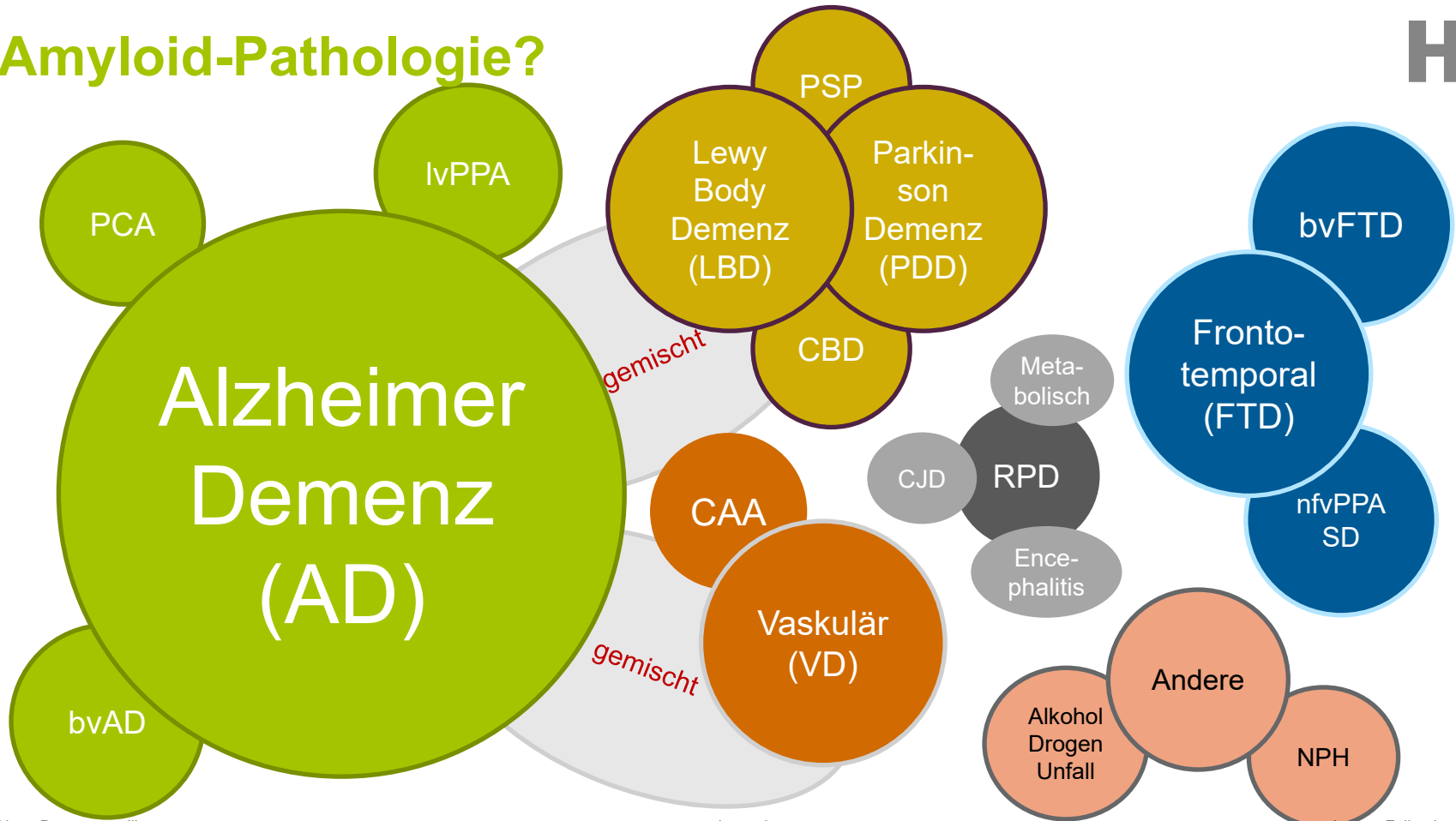


Kantonsspital
St.Gallen

Hintergrund

- Forschung an Anti-Amyloid Immuntherapien seit > 20 Jahren
- Viele Misserfolge: fehlende klinische Wirksamkeit / Nebenwirkungen
 - Impfstudien / Bapineuzumab, Solanezumab, Crenezumab, Gantenerumab, ...
 - (Aducanumab)
- Wirkmechanismus ähnlich, aber Präparate unterscheiden sich
- «Neue» Substanzen Lecanemab und Donanemab
 - zeigen signifikante klinische Erfolge in Phase III Studien
 - binden selektiver an unreife Amyloid-Fibrillen (Vorstufen)
 - sind besser verträglich

Amyloid-Pathologie?



Gemeinsames Wirkprinzip

Reduktion der beta-Amyloid-Last im Gehirn



Nebenwirkungen

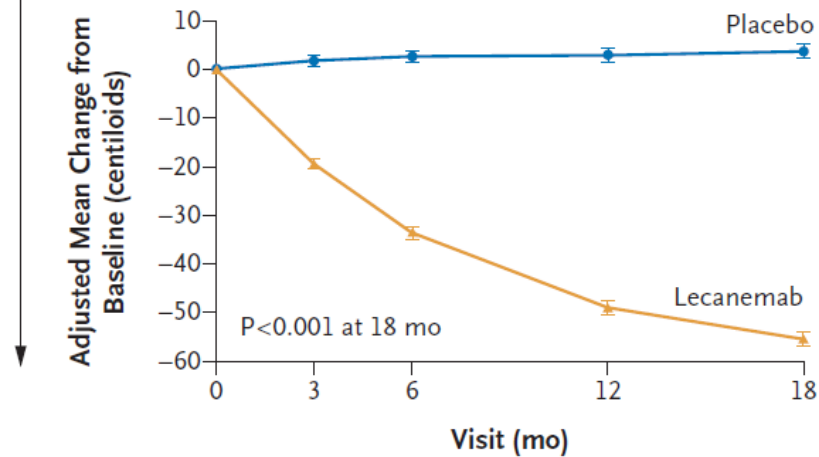
Gemeinsame Nebenwirkung:

- ARIA-E /-H

Lecanemab: Amyloid Entfernung

B Amyloid Burden on PET

Less amyloid

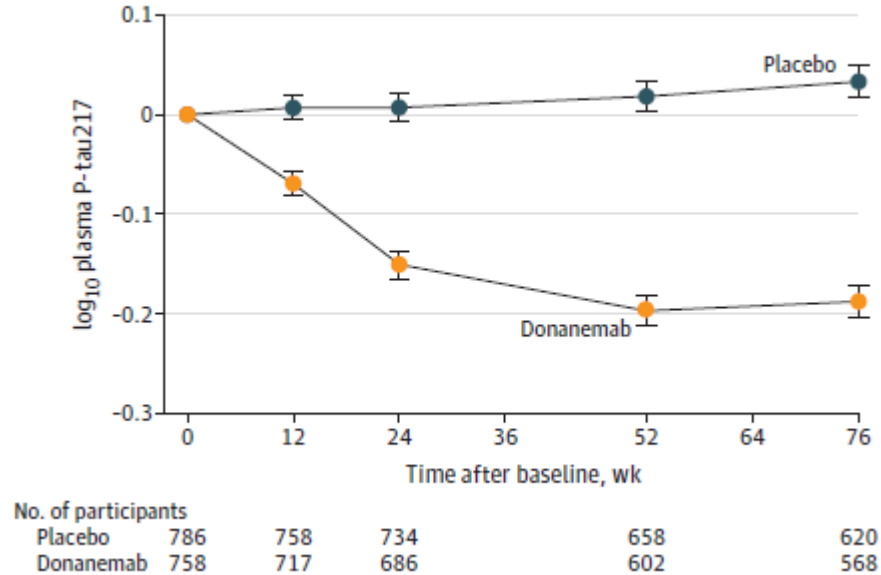


No. of Participants

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

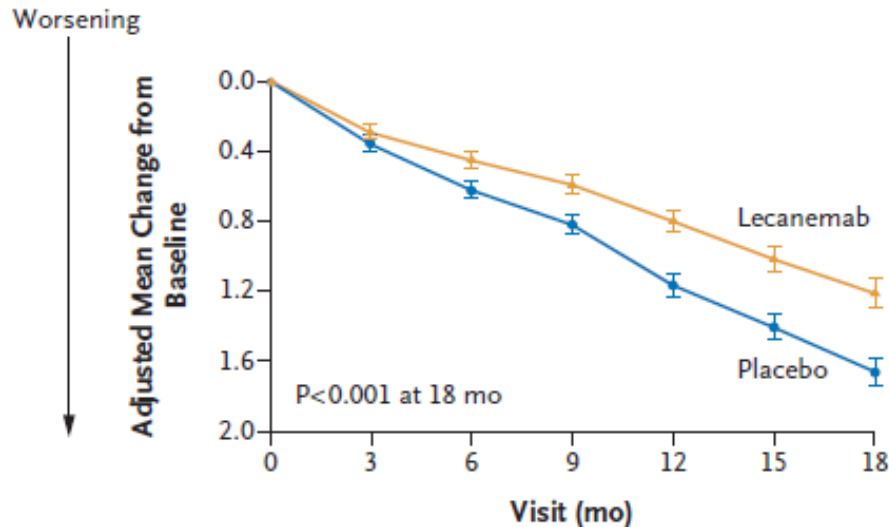
Donanemab: Amyloid Entfernung

D Adjusted mean change (95% CI) of \log_{10} plasma P-tau217 in combined population



Lecanemab: klinische Endpunkte

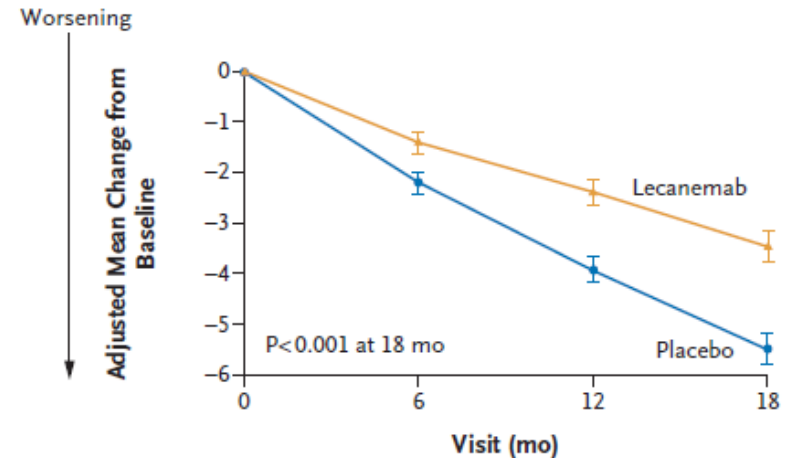
A CDR-SB Score



No. of Participants

Lecanemab	859	824	798	779	765	738	714
Placebo	875	849	828	813	779	767	757

E ADCS-MCI-ADL Score

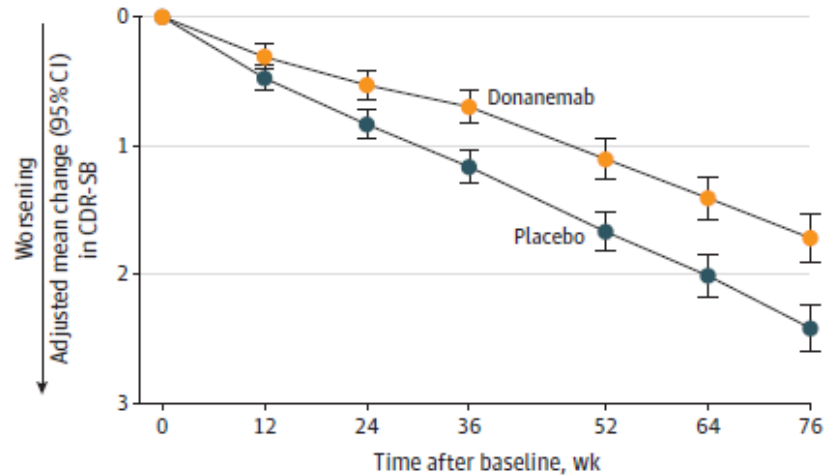


No. of Participants

Lecanemab	783	756	716	676
Placebo	796	783	739	707

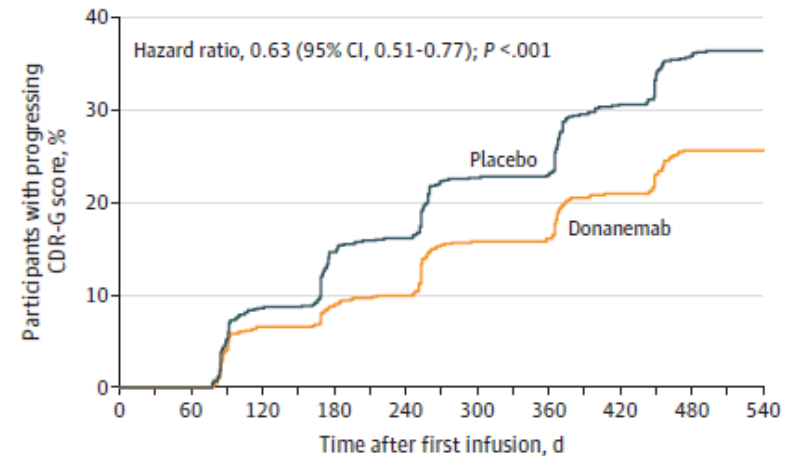
Donanemab: klinische Endpunkte

D CDR-SB in combined population



No. of participants		12	24	36	52	64	76
Placebo	838	825	784	752	713	678	672
Donanemab	794	774	731	682	650	603	598

F CDR-G score in combined population



Treatment	No. of participants at risk					
	60 d	120 d	180 d	240 d	360 d	480 d
Placebo	840	764	700	671	587	462
Donanemab	801	737	696	696	575	474

Nebenwirkungen Lecanemab (ARIA)



	Lecanemab	Placebo
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)

Offene Fragen

Klinische vs. biologische Krankheitsdefinition

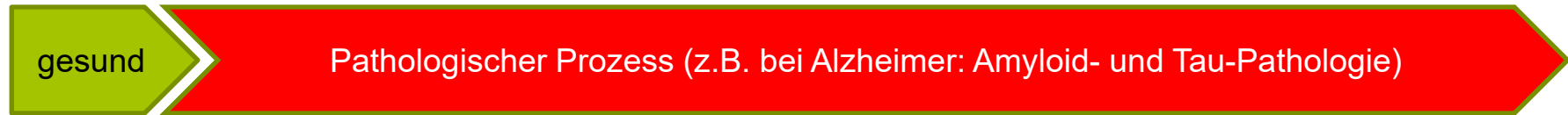


klinisch



Anti-Amyloid-
Therapie

biologisch



0

~ 10

~ 20

~ 30 Jahre

Wer soll die Therapie erhalten?

- Studien geben keine klare Antwort zu...
 - Geschlechts- und Altersunterschieden
 - Relevanz der APOE-4-Genetik
 - Polymorbiden, alten Patienten
 - Dauer der Therapie
- Ausserdem...
 - Akzeptanz in der Bevölkerung?
 - Aufwändige individuelle Beratung / Risikoabwägung
- Zielpopulation CH vermutlich < 10'000 behandelte Patienten / Jahr

Lecanemab: Limitationen USA – VOR Therapie

- Alzheimer Erkrankung im Stadium «MCI» oder «leichte Demenz»
- Nachgewiesene Amyloid-Pathologie
 - Liquor ODER
 - Amyloid-PET
- Aktuelles MRI
 - Keine ARIA / (Mikro-) Blutungen
- Medikation: Keine orale Antikoagulation (Marcoumar, DOAK)
 - ASS / Plavix erlaubt

Lecanemab: Zulassung USA – NACH Therapie

- Therapie
 - Dosis: 10mg/kg
 - 2-wöchentliche Infusionen (über 1h)

- Klinische Kontrollen
 - Nebenwirkungen?

- MRI-Kontrolle vor 5., 7. und 14. Infusion
 - = nach 2 Monaten, 3 Monaten und 6 Monaten

Weiteres Vorgehen

- Lecanemab (Leqembi)
 - Vollzulassung in USA am 06.07.2023 (accelerated approval 06.01.2023)
 - Kostenübernahme durch Grundversicherung
 - Schweiz / Europa: Zulassungsanträge in Vorbereitung / eingereicht
 - Schweiz: Nach Zulassung weitere Fragen zu klären (SL / Limitationen)
 - Verfügbarkeit: 2024?
 - Phase zwischen Swissmedic-Zulassung und SL-Aufnahme kritisch → WZW-Kriterien / Unterschiede?
- Donanemab
 - (Voll-) Zulassung in USA beantragt, Entscheidung Ende 2023 erwartet
- Aducanumab
 - Weitere Studien laufen
- Gantenerumab, Crenezumab, Solanezumab
 - Forschung weitgehend eingestellt



Kompetent
Umfassend
Nah

Diskussion