



# Micropillole 1

## RIASSUNTO DELLE CONFERENZE AD/PD E CONy

Di seguito si riassumono i dati principali o gli argomenti di discussione trattati durante le conferenze AD/PD 2024 e CONy 2024 riguardanti i nuovi biomarcatori e le terapie anti-amiloide.

1

**AD/PD™ 2024**

Lisbona, Portogallo

5-9 marzo

2

**CONy 2024**

Londra, Regno Unito,

21-23 marzo



# Biomarcatori

## Messaggi chiave:

- I biomarcatori ematici, soprattutto la p-tau, sono fortemente correlati ai livelli di beta-amiloide misurata tramite PET.
- Possibilità di sfruttare i biomarcatori ematici per distinguere i pazienti con malattia di Alzheimer (AD) dai soggetti di controllo nei vari stadi del continuum della malattia (o perlomeno il rischio a essi associato) e per il pre-screening negli studi clinici per evitare il ricorso agli esami PET/TAC risparmiando così sui costi e riducendo i tempi di arruolamento.
- I risultati dei biomarcatori ematici potrebbero essere influenzati dall'età, dall'IMC, dal sesso, dalla razza e dai livelli di creatinina.
- I biomarcatori ematici sono utili nei pazienti con declino cognitivo soggettivo, ma è troppo presto per i test di massa o preclinici.



## p-tau

### Analisi spettrometrica di massa completa delle specie di tau plasmatica in relazione alla neuropatologia e alla valutazione clinica (AD/PD; ID 2302)

Relatore: Laia Montoliu-Gaya (Svezia)

- Studio di 6 proteine p-tau (p-tau 181, 199, 202, 205, 217 e 231) nei donatori di cervello con e senza AD.
- Il rapporto tra p-tau 217 e 212-221 ha mostrato il livello di accuratezza più alto (96%) nel rilevare l'AD, compresa la distinzione dei casi coincidenti con patologie concomitanti, e potrebbe mitigare l'impatto della CDK.

### Superiorità della p-tau 217 plasmatica rispetto ad altri biomarcatori plasmatici nel predire la positività dell'esame PET amiloide nei pazienti presso gli ambulatori della memoria di assistenza terziaria (AD/PD; ID 1768)

Relatore: Marco Bucci (Svezia)

- Confronto tra p-tau 217, p-tau 181, p-tau 231 e GFAP.
- Il biomarcatore p-tau 217 è stato il più strettamente correlato ai livelli di beta-amiloide alla PET ed è stato il più accurato nell'identificare i pazienti positivi alla beta-amiloide, con un'accuratezza del 93,1%, seguito da GFAP (78,0%), p-tau 231 (68,9%) e p-tau 181 (67,8%).
- L'accuratezza è aumentata al 97,5% considerando la p-tau 217 più tutti i biomarcatori insieme al neurofilamento leggero, alla beta-amiloide 40 e alla beta-amiloide 42. In assenza della p-tau 217, l'accuratezza predittiva è risultata pari all'85,9% e ciò non comporta una variazione significativa rispetto all'utilizzo della sola p-tau 217.

### Test mirati alla tau multifosforilata: la tau plasmatica simultaneamente fosforilata a T217 e T231 supera la performance della p-tau 217 (AD/PD; ID 149)

Relatore: Anna Lidia Wojdała (Paesi Bassi)

- Un test per il rilevamento della tau plasmatica simultaneamente fosforilata a T217 e T231 (C231D217) è riuscito a distinguere i pazienti con AD preclinica dai soggetti di controllo con un'accuratezza del 91%. Tutto ciò a confronto con le rispettive accuratze dell'85% e del 77% per la p-tau plasmatica 231 e 217 tramite test singleplex.
- Analogamente, il C231D217 plasmatico ha identificato il 100% dei 21 soggetti con MCI/AD da quelli di controllo, mentre la p-tau 231 nel plasma ha identificato il 97% dei soggetti e la p-tau 217 plasmatica il 90%. Il corrispondente grado di accuratezza nell'identificare i 19 soggetti con demenza da AD dai soggetti di controllo è stato del 100% versus il 92% e il 91%.

### La p-tau 212 plasmatica è associata a declino cognitivo e progressione della malattia nei soggetti cognitivamente non compromessi (AD/PD; ID 1562)

Relatore: Przemyslaw Kac (Svezia)

- Al basale la p-tau 212 plasmatica era significativamente associata al Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite modificato nei soggetti senza decadimento cognitivo nella coorte Biofinder-1 ed era significativamente associata in modo longitudinale a un aumento del rischio di conversione a demenza da AD, con un HR di 2,62 e 2,3 dopo l'aggiustamento per la positività alla beta-amiloide.

## La p-tau 217 plasmatica come strumento di screening per la PET-A $\beta$ negli studi clinici durante il continuum dell'AD (AD/PD; ID 2392)

Relatore: Pamela Lukasewicz Ferreira (USA)

- La p-tau 217 plasmatica come strumento di screening che riduce il ricorso a scansioni PET per beta-amiloide.
- In 808 soggetti positivi all'amiloide e cognitivamente non compromessi, un basso valore di cut-off di p-tau 217, pari a 0,32 pg/mL, ha ridotto del 42% il numero necessario di scansioni PET per beta-amiloide. La riduzione è aumentata al 64% e al 75% con un valore di cut-off intermedio ed elevato rispettivamente pari a 0,48 e 0,65 pg/mL.
- In 916 soggetti positivi all'amiloide e cognitivamente compromessi, le scansioni PET per beta-amiloide sono state evitate nel 24%, 47% e 52% dei pazienti con valori di cut-off rispettivamente pari a 0,19, 0,47 e 0,76 pg/mL.
- Nei due gruppi, i risparmi maggiori in termini di costi sono stati stimati rispettivamente al 40% e al 15%.

## Performance del pre-screening con biomarcatori ematici nello studio di prevenzione secondaria SKYLINE di fase 3 con gantenerumab (AD/PD; ID 589)

Relatore: Tobias Bittner (Svizzera)

- L'utilizzo del test Elecsys® Phospho-Tau (181P) e del prototipo dell'Apolipoproteina E4 plasmatica ha aumentato l'identificazione dei pazienti positivi all'amiloide.
- Nello studio di prevenzione secondaria di fase 3 l'identificazione è aumentata dal 12,3% con l'esame del CSF/PET al 19,3%.
- Il pre-screening ha evitato il ricorso a oltre il 40% delle valutazioni a valle del processo di screening, come batterie cognitive, risonanza magnetica, esami PET/CSF, senza escludere molti soggetti con reali livelli elevati di amiloide (valore predittivo negativo del 98%).



## NfL (neurofilamento a catena leggera)

### Sviluppo del prototipo di un test Point of Care con tecnologia FOPPR per il rilevamento ultrasensibile della catena leggera del neurofilamento nel plasma (AD/PD; ID 1418)

Relatore: Madison Honey (Paesi Bassi)

- Il prototipo del test Fiber Optic Nanogold-linked Immunosorbent Assay (FONLISA) basato sulla tecnologia con risonanza plasmonica a fibra ottica-particella ha mostrato la fattibilità della misurazione ultrasensibile del NfL nel plasma in acido etilendiamminotetraacetico, laddove testato nei pazienti con AD versus i soggetti di controllo.
- Risulta promettente per l'applicazione Point of Care previa ulteriore ottimizzazione per migliorare la stabilità tecnica e la sensibilità analitica.



## GFAP

### Relazione tra NfL, GFAP, A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40 e p-tau 181 nel plasma e la densità sinaptica, e tratti caratteristici della malattia di Alzheimer in adulti più anziani senza demenza (AD/PD; ID 124)

Relatore: Steffi De Meyer (Belgio)

- Livelli più elevati di GFAP sono stati associati a una densità sinaptica inferiore che è stata parzialmente mediata (20%) da una riduzione dei grovigli neurofibrillari nelle strutture limbiche. Tale associazione era indipendente dal carico di amiloide e non c'è stata nessuna associazione tra la p-tau 181 e la densità sinaptica.

# Terapie anti-amiloide

## Messaggi chiave:

- Clearance dell'amiloide superiore con donanemab versus aducanumab.
- Possibilità di esiti migliori con un trattamento più tempestivo dei pazienti prima della comparsa di sintomi cognitivi come indicato dai livelli bassi versus alti di tau.
- L'estensione del trattamento con lecanemab oltre i 18 mesi si dimostra efficace nei modelli statistici, ma manca ancora l'evidenza clinica.
- L'amiloide basale alla PET mostra potenzialità nel predire la clearance dell'amiloide.
- Il futuro potrebbe risiedere nelle terapie combinate basate sui farmaci anti-amiloide.



## Donanemab

### TRAILBLAZER-ALZ 4: Risultati a 18 mesi di donanemab vs aducanumab

*TRAILBLAZER-ALZ 4: confronto diretto tra donanemab e aducanumab nel ridurre l'amiloide nella malattia di Alzheimer precoce sintomatica: risultati dai 18 mesi (AD/PD; ID 2573)*

Relatore: Stephen Salloway (USA)

- A 18 mesi, clearance dell'amiloide (<24,1 CL) nel 77,5% dei pazienti trattati con donanemab versus il 42,5% dei pazienti trattati con aducanumab; differenza significativa ( $p < 0,001$ ).
- Nei pazienti con livelli di tau medio-bassi al basale (valore standardizzato di ricaptazione della tau  $> 1,10$  e  $\leq 1,46$ ), il 77,0% dei pazienti trattati con donanemab ha raggiunto la clearance dell'amiloide vs il 34,6% dei pazienti trattati con aducanumab; differenza significativa ( $p = 0,022$ ).
- I livelli di amiloide sono diminuiti rispetto al basale di una media dei minimi quadrati di 86,3 centiloidi con donanemab, delineando una riduzione significativamente maggiore rispetto ai 72,8 centiloidi ottenuti con aducanumab.
- Tassi inferiori di ARIA-E emersi durante il trattamento con donanemab: 23,9% vs 34,8%.

### Analisi dello studio TRAILBLAZER-ALZ: correlazioni tra i biomarcatori plasmatici e la clearance dell'amiloide

*Progressi nella comprensione delle terapie mirate a eliminare le placche di amiloide (AD/PD; ID 113)*

Relatore: Mark Mintun (USA)

- Vi è una correlazione positiva tra i cambiamenti iniziali relativi alla clearance dell'amiloide e i biomarcatori plasmatici. Tuttavia, la capacità dei biomarcatori plasmatici di predire la clearance dell'amiloide è attualmente limitata.
- Tra i pazienti trattati con donanemab, la clearance dell'amiloide a 24 settimane è stata predetta da:
  - p-tau 181 con un'accuratezza del 64%
  - p-tau 217 con un'accuratezza del 66%
  - GFAP con un'accuratezza del 57%
  - Tutti e tre insieme con un'accuratezza del 68%
- E la clearance dell'amiloide a 52 settimane da:
  - p-tau 181 con un'accuratezza del 61%
  - p-tau 217 con un'accuratezza del 64%
  - GFAP con un'accuratezza del 60%
  - Tutti e tre insieme con un'accuratezza del 66%
- Il trattamento con donanemab ritarda la perdita di indipendenza (CDR-SB=11) di 37,3 mesi versus placebo tra i pazienti con tau medio-bassa e di 4,6 mesi in quelli con tau elevata.

## Analisi a posteriori dello studio TRAILBLAZER-ALZ 2: fattori associati alla clearance dell'amiloide (<24,1 CL)

Caratteristiche al basale associate al raggiungimento rapido della clearance delle placche di amiloide dopo il trattamento con donanemab (AD/PD; ID 1274)

Relatore: Sergey Shcherbinin (USA)

- Su 41 fattori al basale, 5 sono stati identificati come associati alla predizione della clearance dell'amiloide a 24 settimane (accuratezza del 81%):
  - Amiloide alla PET e livello di tau al basale
  - Età
  - Peso corporeo
  - Genotipo APOE 4
- Il livello di amiloide al basale è stato il singolo fattore predittivo più forte: accuratezza del 73%.
- Odds ratio (OR) significativi dello studio TRAILBLAZER-ALZ 2:
  - Amiloide ( $\geq 118$  CL vs  $< 86$  CL) = OR 0,12
  - Età ( $\geq 76$  anni vs  $< 70$  anni) = OR 4,85
  - Tau alla PET ( $\geq 1,77$  vs  $< 1,44$  CL) = OR 0,40
  - Peso corporeo ( $\geq 78$  vs  $< 64$  kg) = OR 0,49
  - APOE 4 (omozigote vs non portatore) = OR 0,37



## Lecanemab

### CLARITY AD: fase di estensione

Lecanemab per il trattamento della malattia di Alzheimer precoce: estensione dei risultati di efficacia dallo studio CLARITY AD (AD/PD; ID 2911)

Relatore: Christopher Van Dyck (USA)

- Durante la fase in aperto dai 18 ai 24 mesi, la differenza tra le traiettorie della malattia nei pazienti inizialmente trattati con lecanemab e quelli trattati con placebo è rimasta parallela e la differenza significativa sulla scala CDR-SB, ADAS-cog14 e ADCS MCI-ADL è stata mantenuta.
- In un gruppo di controllo storico (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) equivalente alla popolazione dello studio CLARITY AD per caratteristiche demografiche e cliniche al basale, la traiettoria della malattia è stata simile a quella del gruppo CLARITY AD trattato con placebo fino a 18 mesi, ma poi ha mostrato "un'accelerazione del declino" tra i 18 e i 24 mesi, mentre il passaggio a lecanemab è stato associato a una maggiore stabilità della malattia.

### Risultati esplorativi relativi alla fase più iniziale del trattamento

- A 18 mesi, è stato stimato che il 93,3% dei 42 pazienti con livelli bassi di tau alla PET al basale ( $< 1,06$  SUVR) presentava una clearance dell'amiloide alla PET ( $< 30$  centiloidi), rispetto al 56,9% dei 37 pazienti con tau intermedia-alta rilevata tramite PET (da  $1,06$  a  $> 2,91$  SUVR) e al 71,8% dei 79 pazienti nell'intera sottopopolazione sottoposta alla PET tau.
- Questo suggerisce che "gli individui con bassi livelli di tau, e quindi in una fase patogenetica più iniziale, mostrano stabilità o miglioramento clinico" e tali risultati "sollevano la questione sui potenziali benefici maggiori nei pazienti in una fase patogenetica iniziale."
- L'analisi di una fase simile della malattia basata su un livello di amiloide alla PET  $< 60$  centiloidi per l'intera popolazione CLARITY AD ha mostrato un declino minore sulla scala CDR-SB, ADAS-cog14 e ADCS MCI-ADL a 18 mesi con lecanemab rispetto al placebo, con percentuali del 51%, 69% e 72%, suggerendo così un beneficio continuo con lecanemab fino a 24 mesi.

### Sottostudio dell'effetto sull'accumulo di tau

Il trattamento con lecanemab interrompe l'accumulo di tau nelle regioni cerebrali nella malattia di Alzheimer precoce (AD/PD; ID 2334)

Relatore: Arnaud Charil (USA)

- Al basale i livelli di tau erano elevati soprattutto nelle regioni temporali del cervello ed erano più elevati nei soggetti che avevano anche livelli di amiloide maggiori.
- Senza trattamento, livelli basali più elevati di tau alla PET sono stati associati a un aumento dell'accumulo di tau nelle regioni cerebrali con il progredire della malattia. Al contrario, il trattamento con lecanemab ha rallentato la progressione nelle regioni temporali mediali rispetto al placebo.



## Altre terapie anti-amiloide

### GANTENERUMAB/SOLANEZUMAB

*Risultati dell'autopsia riguardanti gli effetti del trattamento anti beta-amiloide sull'Alzheimer di tipo ereditario dominante provenienti dagli studi DIAN-TU-001 su gantenerumab o solanezumab (AD/PD; ID 2556)*

Relatore: Charles Chen (USA)

- I risultati preliminari dell'autopsia provenienti dallo studio hanno mostrato come i pazienti trattati con gantenerumab versus i pazienti non trattati/trattati con placebo avessero meno accumulo di beta-amiloide in 10 regioni neuroanatomiche di interesse, con evidenza di un effetto dose dipendente. Tuttavia, la completa eliminazione non è stata raggiunta.
- Frazioni di patologia tau, microglia o astrociti non sono state intaccate.

### ADUCANUMAB

*Il trattamento con aducanumab modula l'attivazione della microglia in modo sesso-dipendente (AD/PD; ID 2524)*

Relatore: Lis De Weerd (Germania)

- La rimozione di beta-amiloide con aducanumab è associata a una riduzione nella risposta microgliale nei cervelli dei topi triplo knockout APP-SAA, misurata tramite TREM2 e (s)TREM2 solubile.
- La dimostrazione di un collegamento tra il trattamento anti-amiloide e la funzione delle cellule immunitarie è un passo avanti nel comprendere in che modo il trattamento sia associato a effetti avversi come ARIA-H ed E.
- La stessa associazione è stata osservata anche per sTREM2 nel CSF, ma solo nei topi maschi.

### TRONTINEMAB

*Deplezione rapida dose dipendente delle placche di amiloide con trontinemab, un nuovo anticorpo sviluppato con tecnologia brainshuttle™ per il trattamento della malattia di Alzheimer (AD/PD; ID 2578)*

Relatore: Luka Kulic (Svizzera)

- Coorte 3: Trontinemab per via endovenosa 1,8 mg/kg (n=13) versus placebo (n=12) ogni 4 settimane.
- Riduzioni medie di amiloide alla PET dal basale (100 centiloidi) pari a 60 centiloidi a 12 settimane e 91 centiloidi a 28 settimane. A 28 settimane, le scansioni PET su 8 pazienti hanno mostrato che il 75% di essi era negativo all'amiloide ( $\leq 24$  centiloidi).
- Coorte 4: L'analisi ad interim su 12 pazienti assegnati in modo casuale a trontinemab 3,6 mg/kg mostra una riduzione dell'amiloide media alla PET a 12 settimane pari a 98 centiloidi (119 centiloidi al basale) e 5 (63%) su 8 pazienti è negativo all'amiloide.
- Bassa incidenza di ARIA-E e ARIA-H: 6,7% in totale per la coorte 3 e per ora nessuno nella coorte 4.

