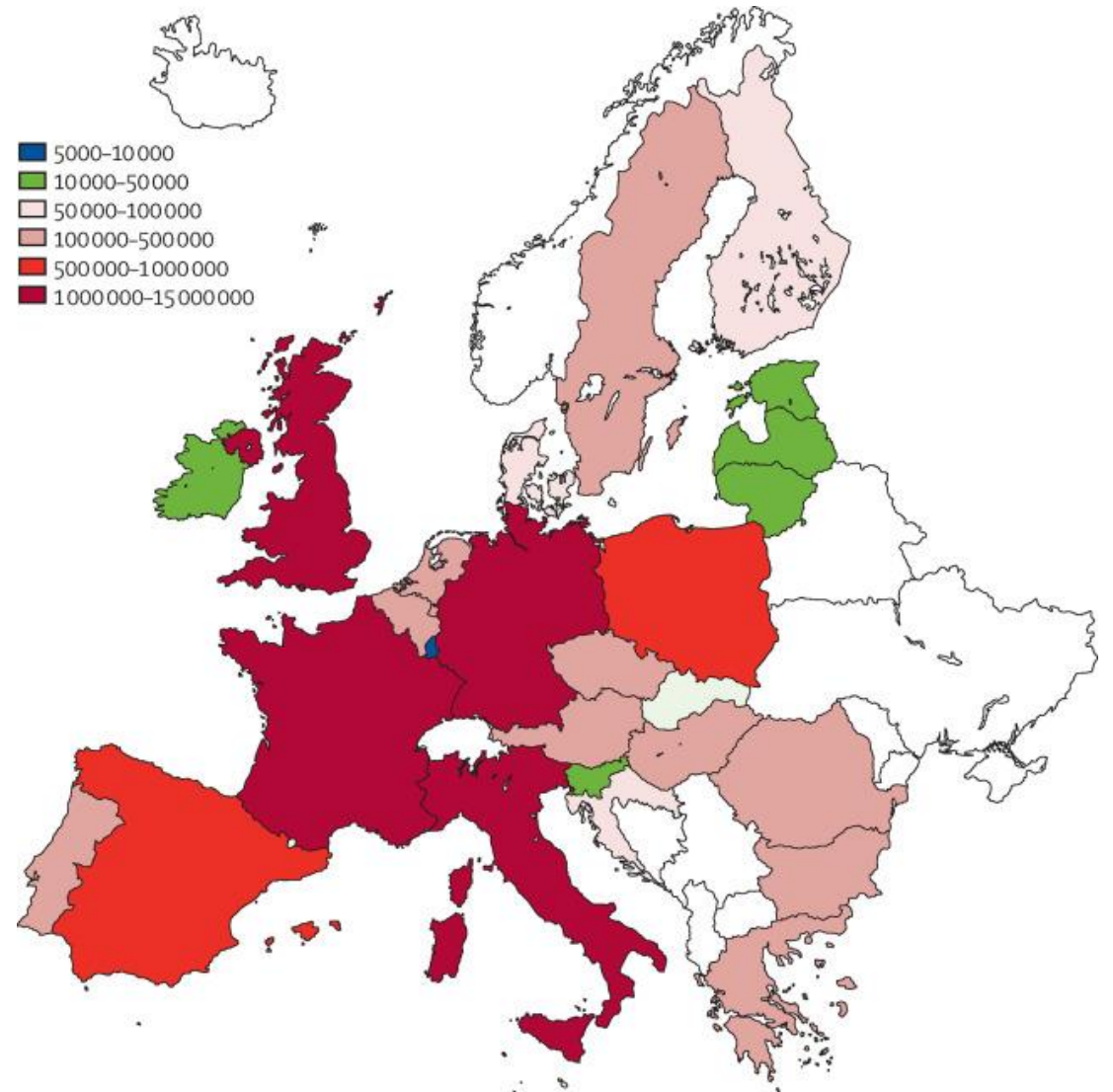


Sukcesy i niepowodzenia w leczeniu chorych z chorobą Alzheimera

Maria Barcikowska, IMDiK PAN

Epidemiologia w Polsce

Według danych
Alzheimer Europe
(2014) w Polsce jest
otępiatych chorych
ok **501 092** z czego
310 000 choruje
na chorobę Alzheimera



Znaczenie światowych
rejestrów chorych z
otępieniem- metaanaliza
31 rejestrów z 14 krajów z lat
2000-2015

Krysinska i
wsp. 2017

Koszty !

Alzheimer's Costs to Top \$1 Trillion by 2050

The total cost to the U.S. government, insurers and the families of patients for treating and caring for Alzheimer's disease, is projected to increase fivefold from \$226 billion in 2015 to \$1.1 trillion by 2050.



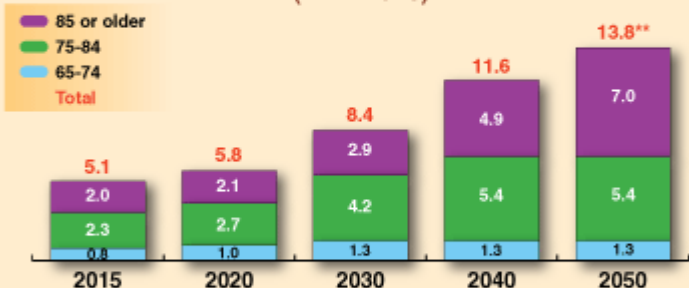
* Including Medicare, Medicaid and out-of-pocket expenses at projected rate of diagnosis and without additional federal research funding.

Source: "Appendix B DATA TABLES," Alzheimer's Association, February 2015, p. 2, <http://tinyurl.com/qxvyh6g>

Alzheimer's Cases Expected to Explode

The number of Americans age 65 or older with Alzheimer's disease is projected to nearly triple, from 5.1 million in 2015 to 13.8 million by 2050. People age 85 or older are expected to make up more than half of the Alzheimer's population by 2050.

Projected Number of Americans Age 65 or Older with Alzheimer's Disease, by Age Group, 2015-2050*
(in millions)



* 2015 figure excludes the estimated 200,000 people under age 65 with younger-onset Alzheimer's.

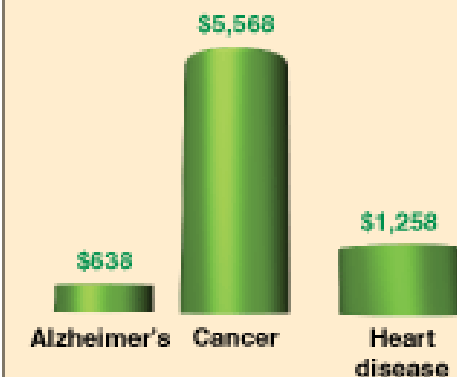
** Individual subsets do not add to total due to rounding.

Source: "2015 Alzheimer's Disease Facts and Figures," Alzheimer's Association, 2015, p. 22, <http://tinyurl.com/hdc2cap>; data from Table 1 of Liesi E. Hebert *et al.*, "Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census," *Neurology*, May 7, 2013, <http://tinyurl.com/qhs826a>

Alzheimer's Research Funding Trails Heart Disease, Cancer

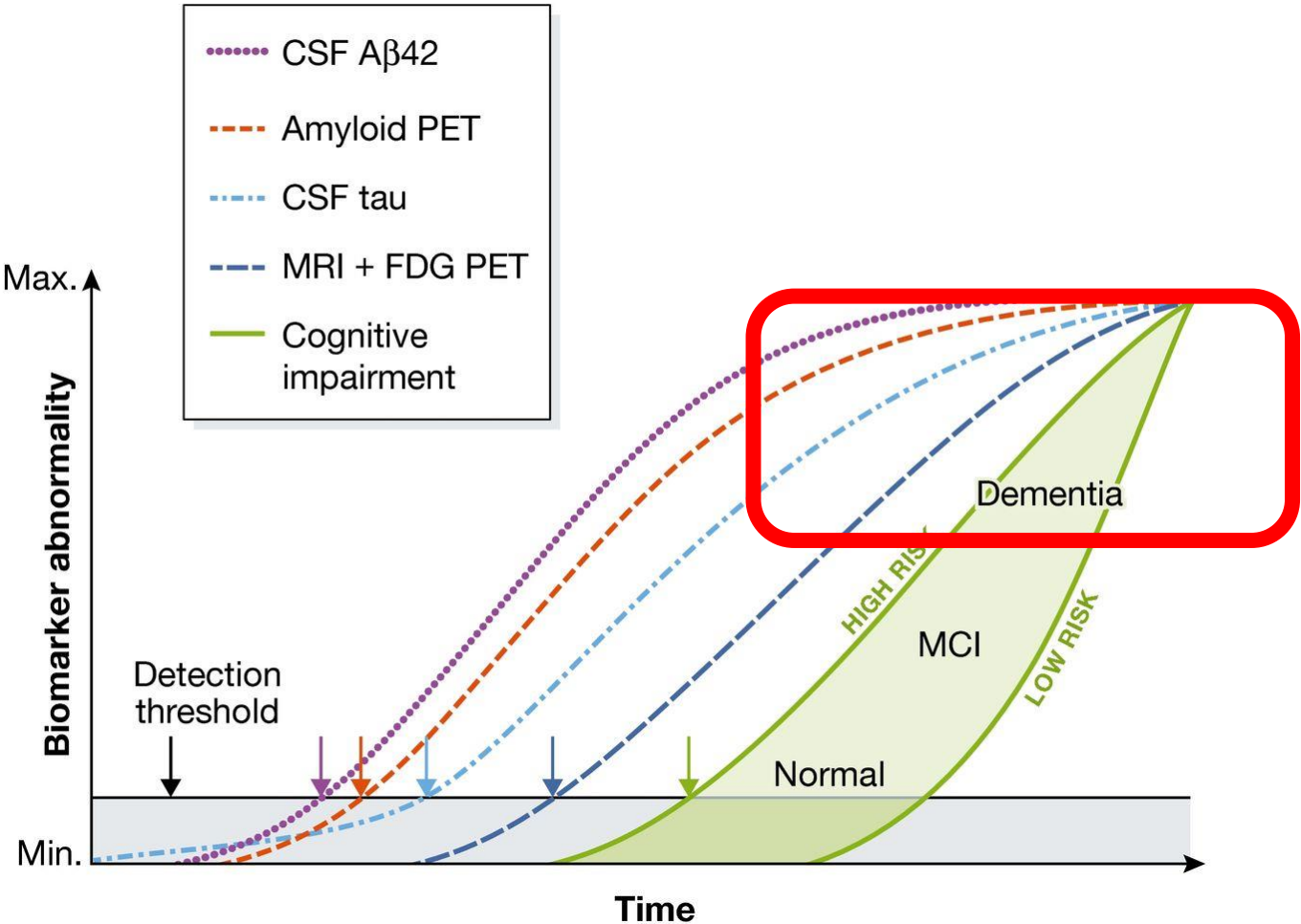
Spending on Alzheimer's disease by the National Institutes of Health (NIH) is expected to reach a record \$638 million in 2016, but the agency will spend far more on heart disease and cancer.

Estimated NIH Funding, by Disease, Fiscal 2016
(in \$ millions)



Source: "Estimates of Funding for Various Research, Condition, and Disease Categories (RCDC)," National Institutes of Health, Feb. 5, 2015, <http://tinyurl.com/7fjg7h9>

Przebieg zmian patologicznych prowadzących do AD w czasie

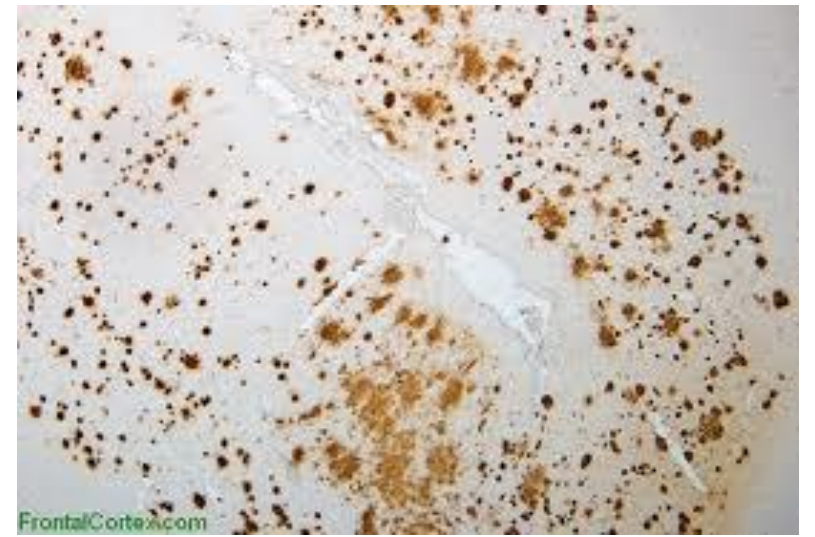


Dennis J Selkoe, and John Hardy EMBO Mol Med. 2016;8:595-608



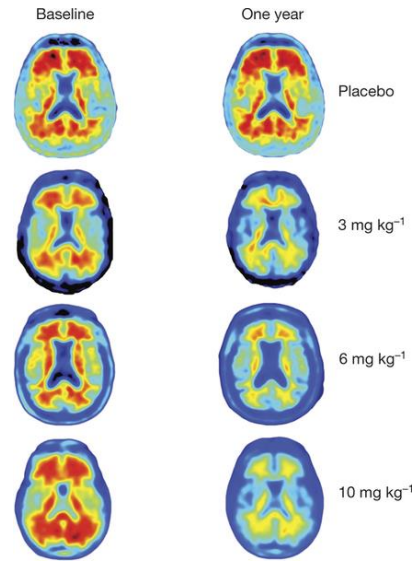
LECZENIE „PRZECIWI AMYLOIDOWE”

- **Szczepionki bierne i aktywne**
- Inhibitory β i γ sekretazy
- Stymulatory alfa sekretazy
- Hamowanie patologicznej agregacji



**BRAK SKUTECZNOŚCI, GROŹNIE
POWIKŁANIA**

Sukces!?



Aducanumab Shows Promise in Phase IB Trial¹

- Aducanumab (BIIB037): anti-AB human monoclonal antibody to β -amyloid in development*
- Dosed patients (n=165): aged 50-90 yrs, positive florbetapir PET scan, clinical signs of prodromal (41%) or mild (59%) Alzheimer disease (AD)
- Patients received aducanumab or placebo once every 4 weeks for 52 weeks
- Dose based on ApoE4 status (65% carriers, 35% non-carriers)
 - Patients randomized to: placebo or 1, 3, 6, or 10 mg/kg aducanumab

*Biogen/Neuroimmune collaboration

NeurologyTimes

ARTICLE

doi:10.1038/nature19323

The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease

Jeff Sevigny^{1*}, Ping Chiao^{1*}, Thierry Bussière^{1*}, Paul H. Weinreb^{1*}, Leslie Williams¹, Marcel Maier², Robert Dunstan¹, Stephen Salloway³, Tianle Chen¹, Yan Ling¹, John O'Gorman¹, Fang Qian¹, Mahin Arastu¹, Mingwei Li¹, Sowmya Chollate¹, Melanie S. Brennan¹, Omar Quintero-Monzon¹, Robert H. Scannevin¹, H. Moore Arnold¹, Thomas Engber¹, Kenneth Rhodes¹, James Ferrero¹, Yaming Hang¹, Alvydas Mikulskis¹, Jan Grimm², Christoph Hock^{2,4}, Roger M. Nitsch^{2,4} & Alfred Sandrock¹§



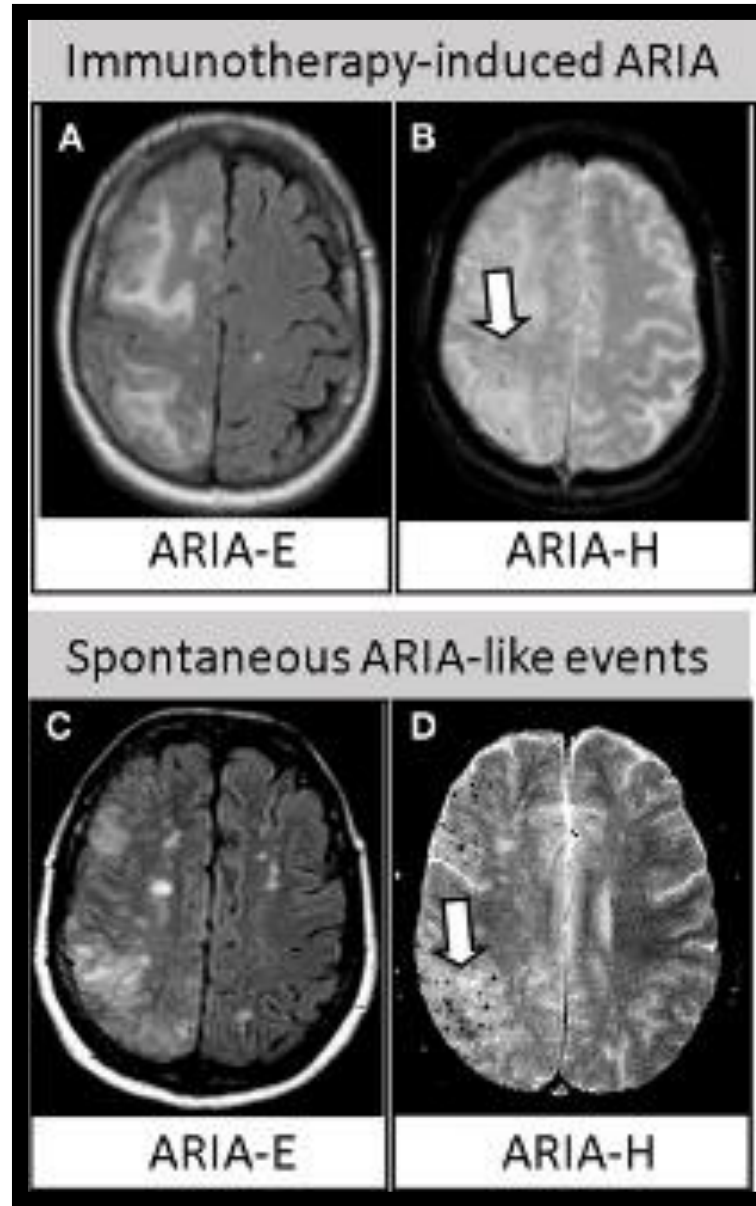
ALE !?

Aducanumab Shows Promise in Phase IB Trial¹

- Aducanumab (BIIB037): anti-AB human monoclonal antibody to β -amyloid in development*
- Dosed patients (n=165): aged 50-90 yrs, positive florbetapir PET scan, clinical signs of prodromal (41%) or mild (59%) Alzheimer disease (AD)
- Patients received aducanumab or placebo once every 4 weeks for 52 weeks
- Dose based on ApoE4 status (65% carriers, 35% non-carriers)
 - Patients randomized to: placebo or 1, 3, 6, or 10 mg/kg aducanumab

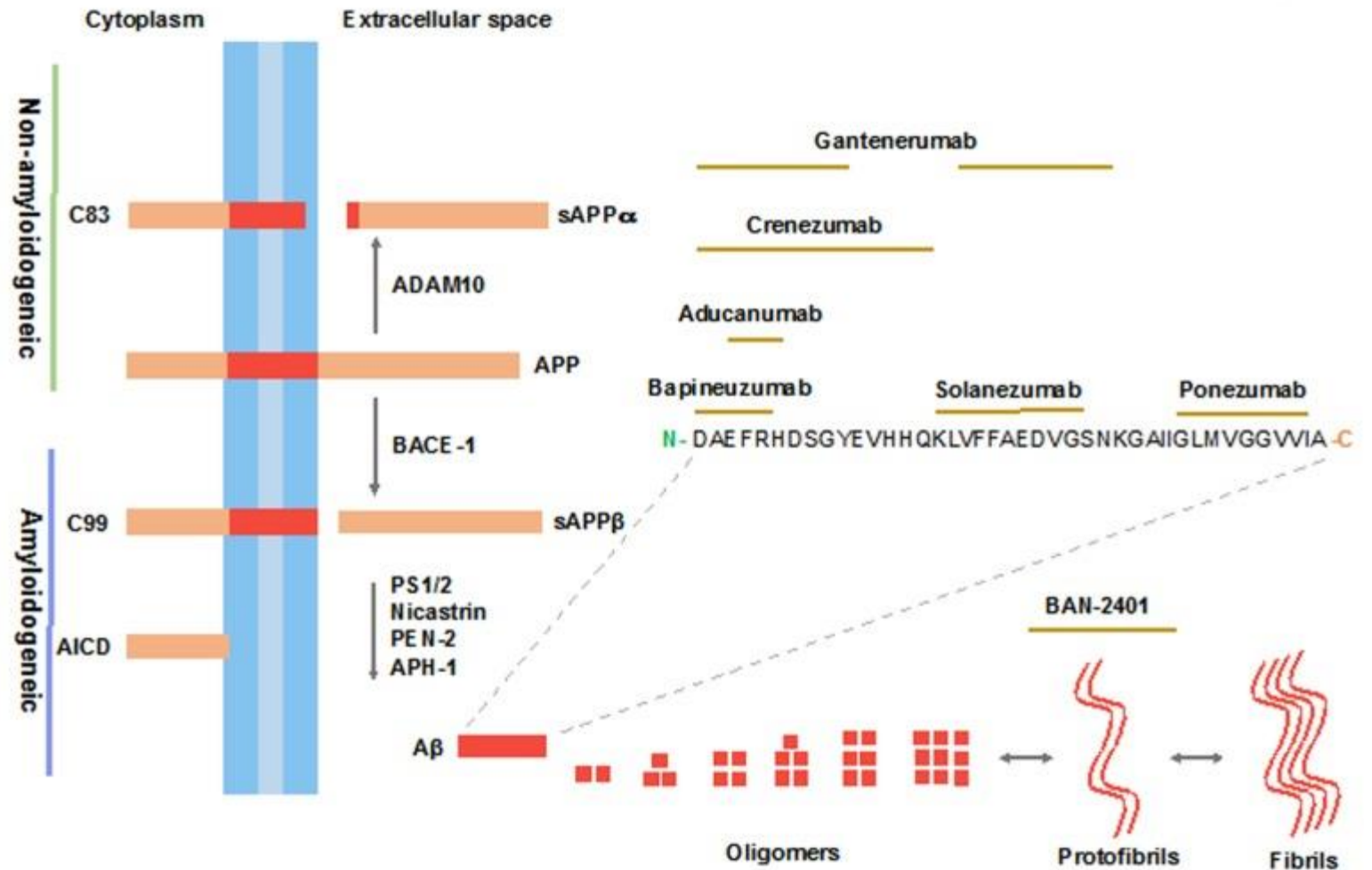
*Biogen/Neuroimmune collaboration

NeurologyTimes



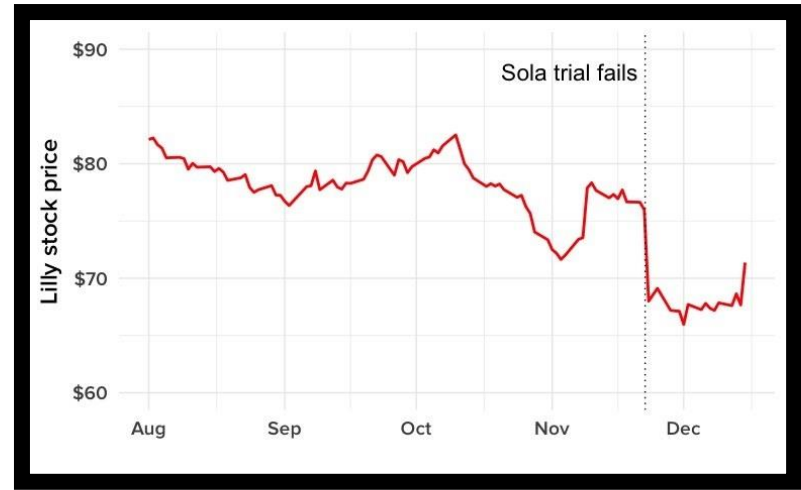
**ARIA!!!
(Amyloid-
related
Imaging
Abnormalities)**

Leczenie choroby Alzheimera założenia teoretyczne (2017)



Between 2002 and 2012, 99% of clinical trials into treatments for Alzheimer's disease
FAILED

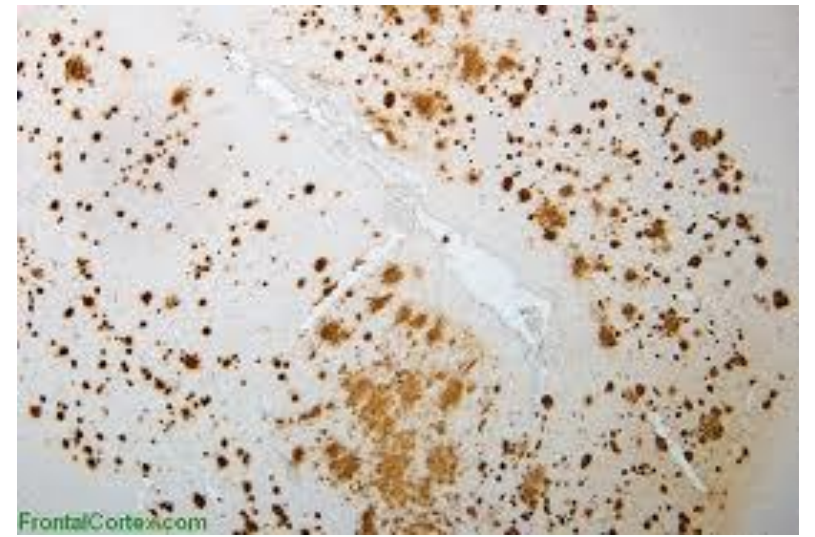
2016



Antibody	Source	Isotype	Epitope	Conformation
Bapineuzumab	Humanized	IgG1	1-5	Fibrils/plaques
Solanezumab	Humanized	IgG1	13-28	Monomer
Gantenerumab	Human ¹	IgG1	1-11	Plaques
Crenezumab	Humanized	IgG4	12-23	Monomer, oligomer, fibrils
Ponezumab	Humanized	IgG2a	33-40	Monomer, plaques

LECZENIE „PRZECIWI AMYLOIDOWE”

- Szczepionki bierne i aktywne
- **Inhibitory β i γ sekretazy**
- Stymulatory alfa sekretazy
- Hamowanie patologicznej agregacji



**BRAK SKUTECZNOŚCI, GROŹNIE
POWIKŁANIA**

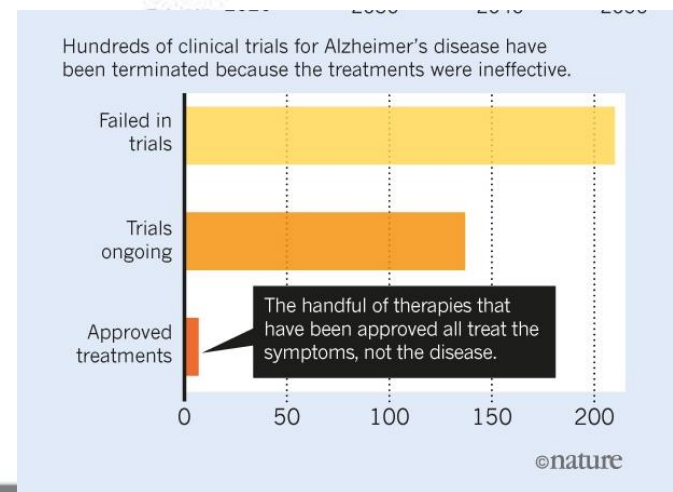
Between 2002 and 2012, 99% of clinical trials into treatments for Alzheimer's disease **FAILED**

2016

Antibody	Source	Isotype	Epitope	Conformation
Bapineuzumab	Humanized	IgG1	1-5	Fibrils/plaques
Solanezumab	Humanized	IgG1	13-28	Monomer
Gantenerumab	Human ¹	IgG1	1-11	Plaques
Crenezumab	Humanized	IgG4	12-23	Monomer, oligomer, fibrils
Ponezumab	Humanized	IgG2a	33-40	Monomer, plaques

¹phage derived.

Drug	Mechanism
Amyloid-beta modulation	
Bapineuzumab	Passive vaccination
Solanezumab	Passive vaccination
Semagecestat avagacestat	Gamma-secretase inhibitor
ponezumab	Passive vaccination
Tramiprosate	Plaque destabilizer
Scyllo-inositol	Block Abeta accumulation
tarenflurbil	Abeta lowering agent



Inhibitor β sekretazy



Verubecestat



- Verubecestat is the first BACE1 inhibitor demonstrated to lower β -amyloid in the cerebral spinal fluid of people with Alzheimer's
- Two Phase 3 trials underway to assess the safety and efficacy in patients with Alzheimer's disease
 - In October 2015, Merck announced completion of enrollment of Phase 3 trial in mild-to-moderate patients
 - Phase 3 read-outs expected in 2017
- Merck has the leading position in the BACE-inhibition field, which includes AstraZeneca/Lilly, Eisai and Boehringer Ingelheim
- Royalty to Ligand on potential future net sales

Science Translational Medicine

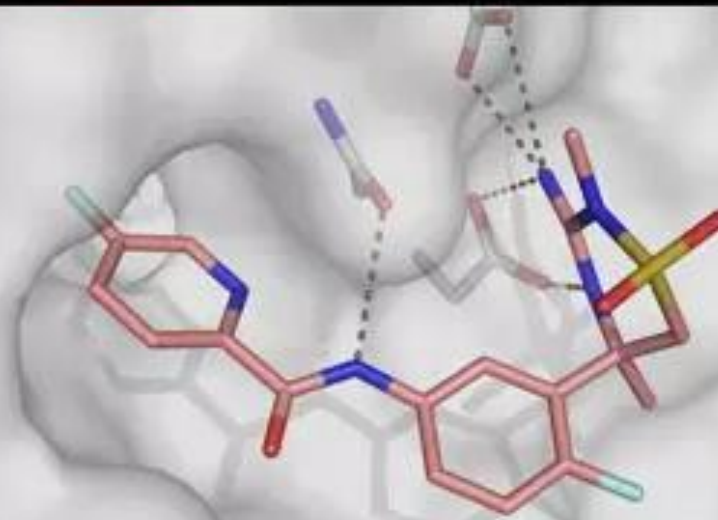
Home News Journals Topics Careers Search

Science Science Advances Science Immunology Science Robotics Science Signaling Science Translational Medicine

Getting to first BACE

The BACE1 inhibitor verubecestat safely reduces β -amyloid deposition in rats, monkeys, healthy human subjects, and patients with Alzheimer's disease

Kennedy et al. / Science Translational Medicine



54

Ligand

Styczeń 2017

LECZENIE SKIEROWANE „ PRZECIWI BIAŁKU TAU”

- Szczepionki bierne i aktywne
- Inhibitory GSK 3 b
- Hamowanie patologicznej agregacji

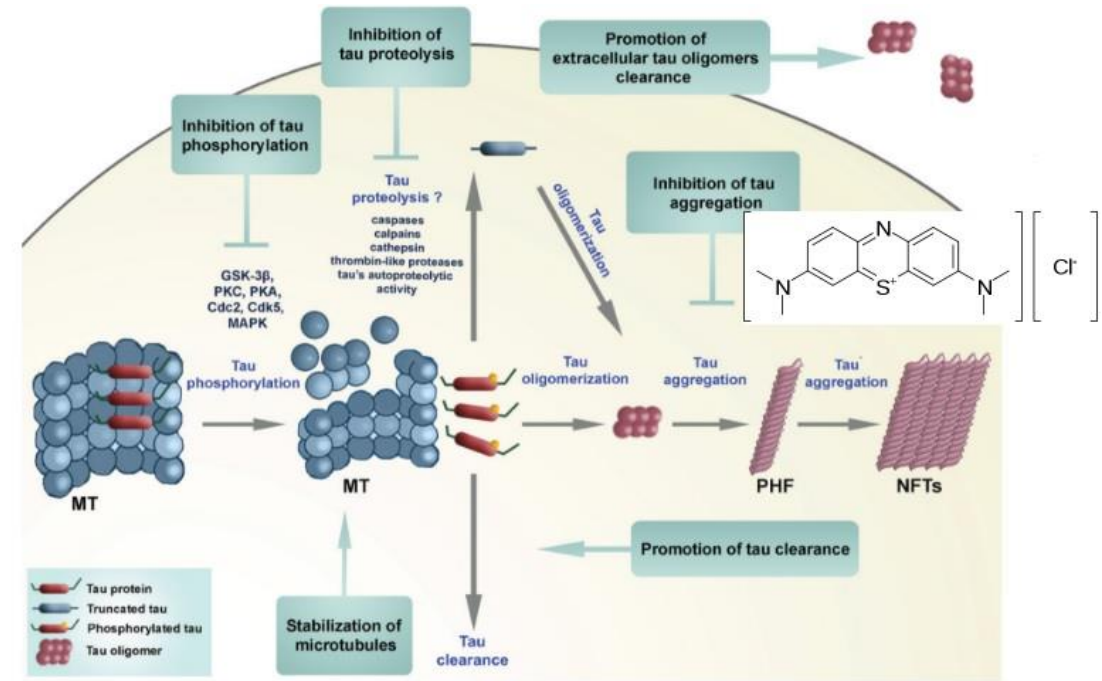


**BRAK SKUTECZNOŚCI, GROŹNIE
POWIKŁANIA**

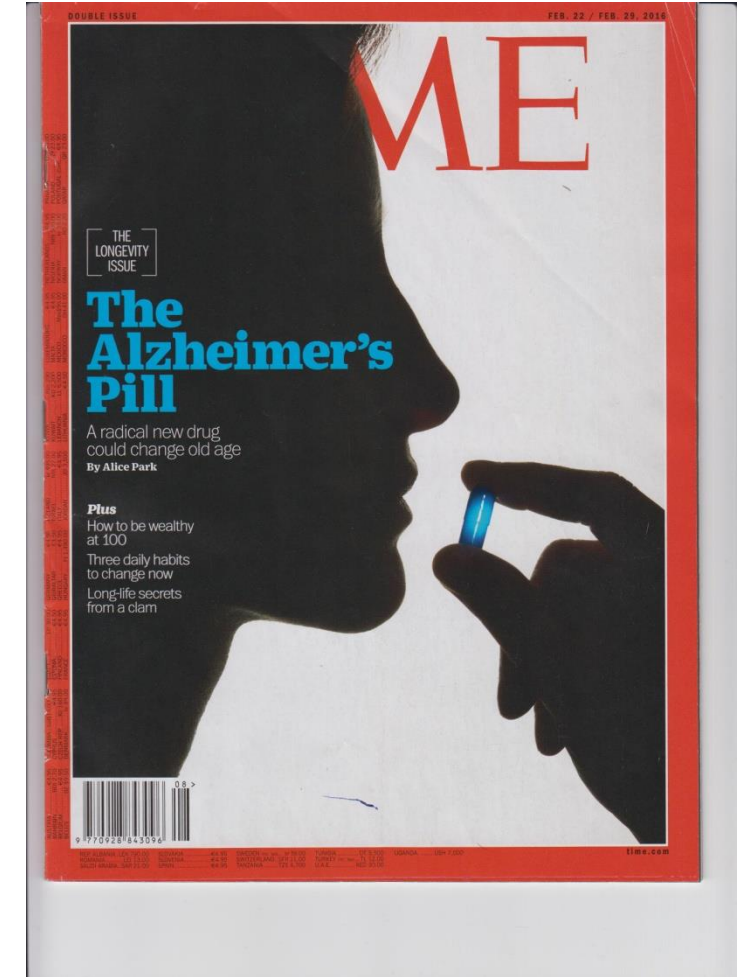
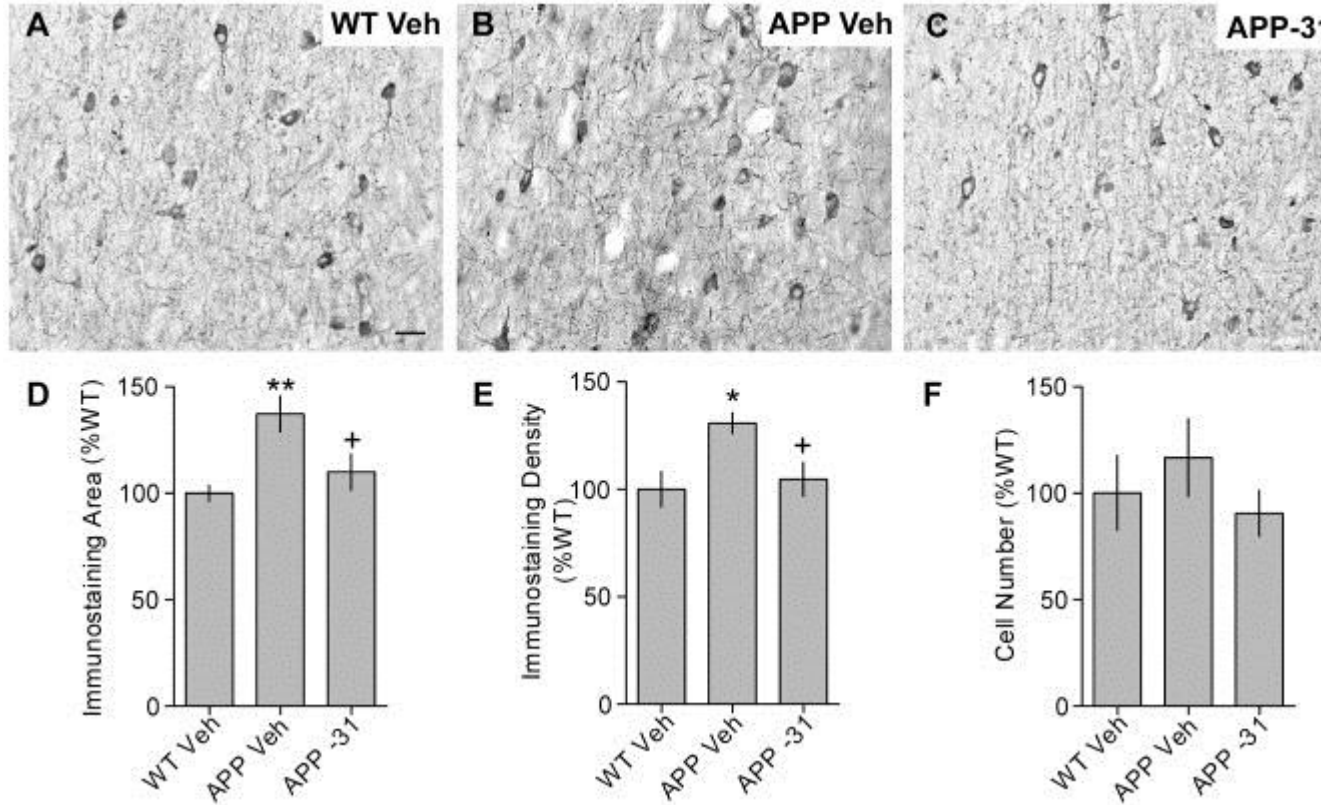
Elusive Quest

- Targets amyloid □ Targets tau
- ▲ Final stages of human trials
- △ Initial human trials

Drug	Company
○▲ Solanezumab	Eli Lilly
○▲ Aducanumab	Biogen
○▲ Verubecestat	Merck
○▲ Gantenerumab	Roche Holding
○▲ Crenezumab	Roche Holding
○▲ AZD3293	AstraZeneca/Eli Lilly
□▲ LMTX	TauRx Pharmaceuticals
□△ Tau vaccine	Johnson & Johnson/ AC Immune
□△ ABBV-8E12	AbbVie



The Alzheimer's pill LM11A-31

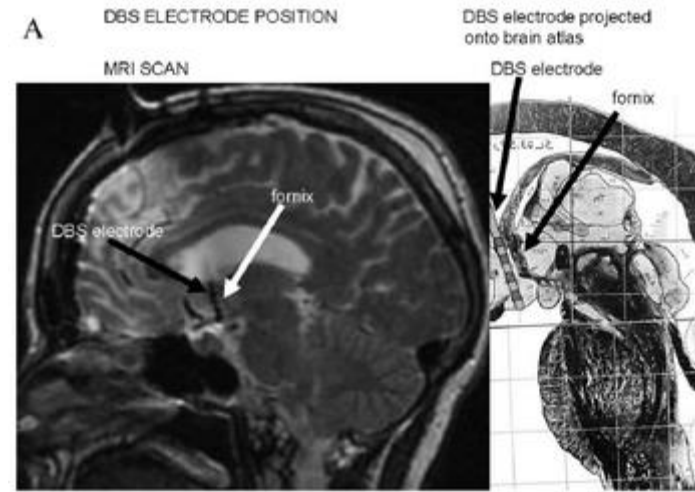


Tomaszewski i wsp. 2016

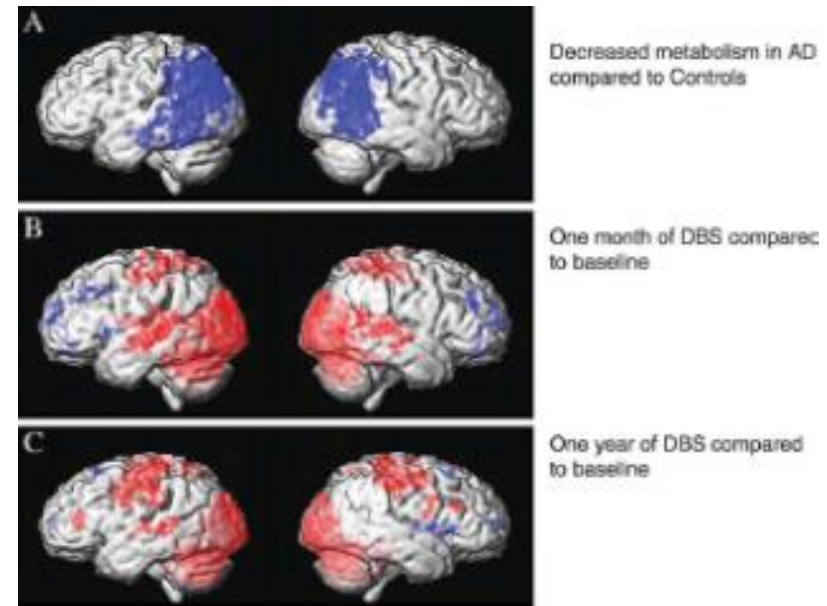
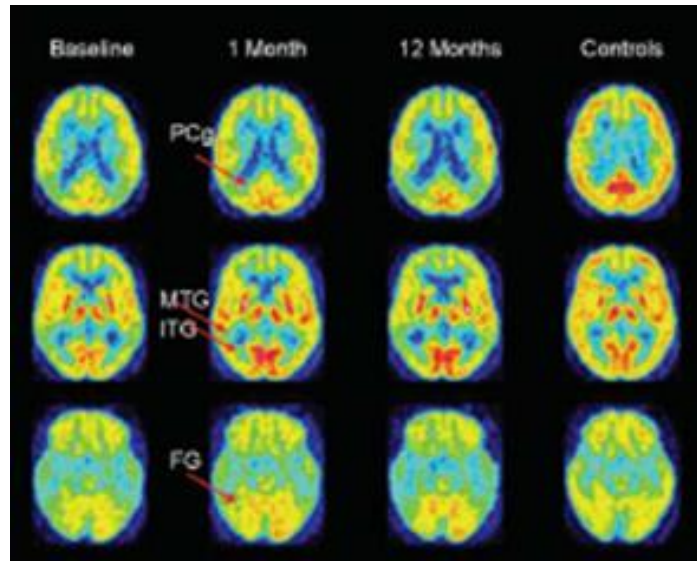
„Kombinacja przeciwciał przeciw amyloidowi i białku tau”
Simmons i wsp. 2014

DBS

Electrode positioning
on fornix
(Laxton et al. 2010, 2016)



Sukces



Leczenie prokognitywne (generyki)

Inhibitory esterazy acetylocholinowej:

1. Donepezil 5mg, 10 mg, ODT

<24 pkt. MMSE (NICE 26)

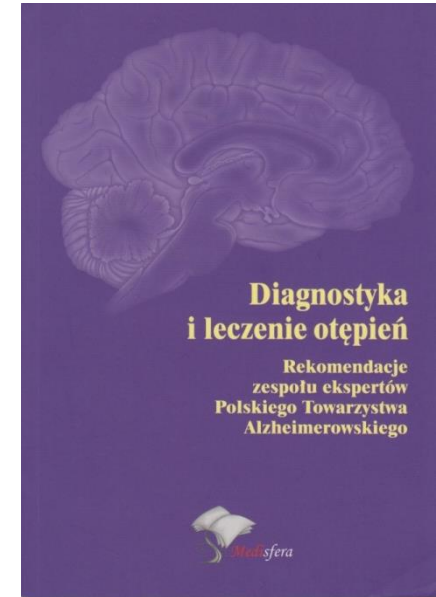
2. Rivastigmina 1.5 mg, 3.0mg, 4.5mg, 6.0mg tabletki twarde , ODT, roztwór i TTS 4.6, 9.5, 13,3 mg

<24 pkt. MMSE

Antagonista receptora NMDA

3. Memantyna 10 mg, 20 mg tabletki twarde , ODT, roztwór

<20 pkt. MMSE



Lista 75+

LECZENIE PROKOGNITYWNE W OKRESIE OBJAWOWYM

SUKCESY

- Aducanumab
- DBS

PORAŻKI

- Bapineuzumab
- Solanezumab
- Gantenerumab
- Crenezumab
- Semagecestat
- Verubecestat

Leczenie niefarmakologiczne

- Rola muzykoterapii (Fan i wsp. 2017)
- Terapia zajęciowa: metaanaliza Yuill, Hollis, 2011, brak właściwych narzędzi oceny, „pewne” pozytywne oddziaływanie,
- Ćwiczenia fizyczne (Toots i wsp. 2016, „Bensadoun i wsp 2016)
- Badanie ADMIT: 180 chorych leczonych i poddanych terapii pozafarmakologicznej wraz z opiekunami (Callahan i wsp. 2012)

Postępowanie nefarmakologiczne

- Rekomendowane u wszystkich pacjentów z AD
- Szczególne znaczenie w leczeniu zaburzeń zachowania i w takim przypadku powinno się je podjąć przed włączeniem leczenia farmakologicznego
- **Najważniejsza praca z opiekunem**



LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE

SUKCESY:

?

Nie ma
dowodów EBM

PORAŻKI:

?

Dlaczego?

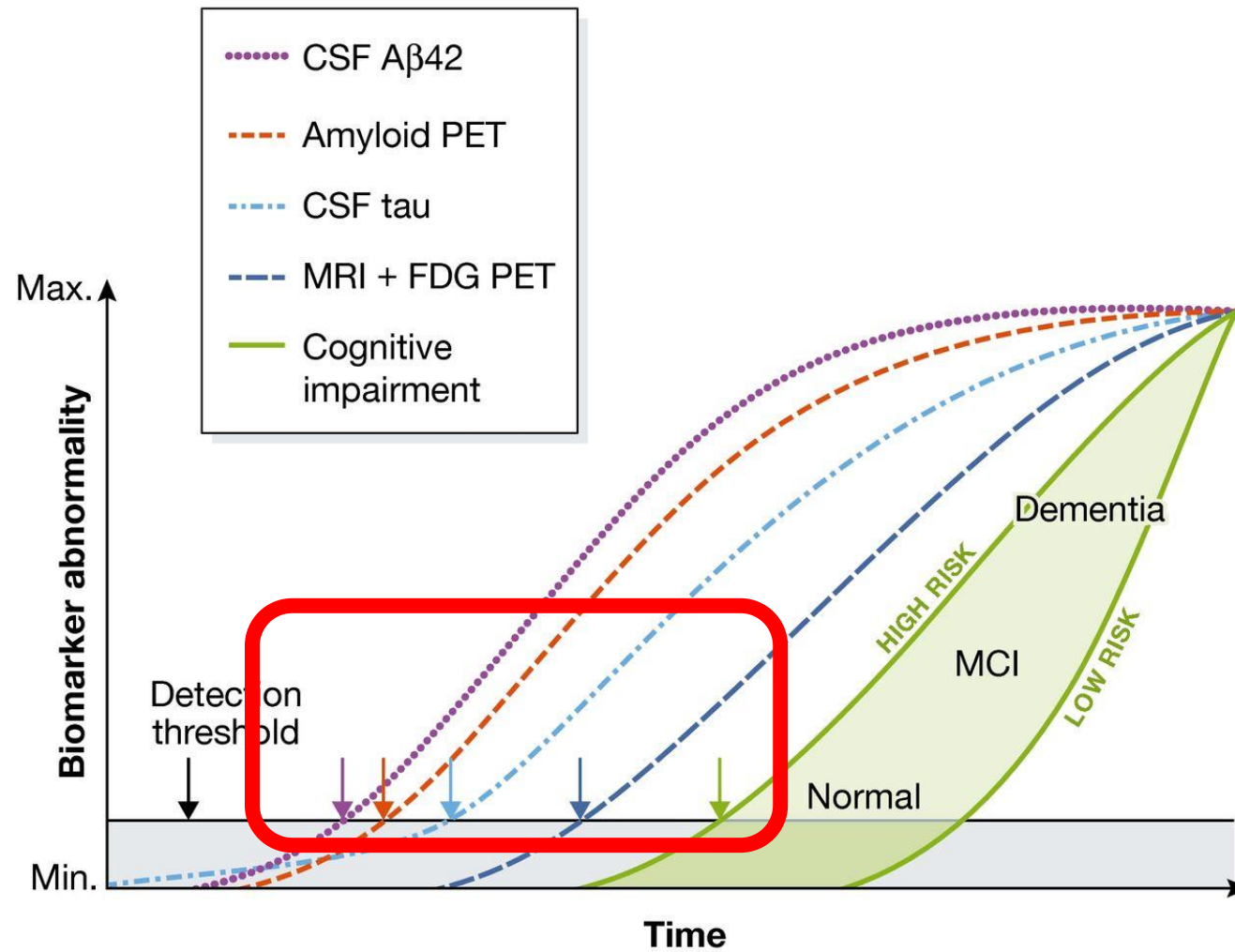
- Choroba Alzheimera- nie jest spowodowana obecnością β amyloidu
- Leczenie włącza się za późno
- Szczepionki uwalniają toksyczne oligomery β A (Marciani 2017)
- Leczenie musi być celowane przeciw kilku patologicznym czynnikom jednocześnie



Atakujmy więc
chorobę
Alzheimera zanim
się zacznie!



A hypothetical temporal model integrating Alzheimer's disease biomarkers



Dennis J Selkoe, and John Hardy EMBO Mol Med. 2016;8:595-608



Rozpoznanie choroby Alzheimera w fazie przedklinicznej

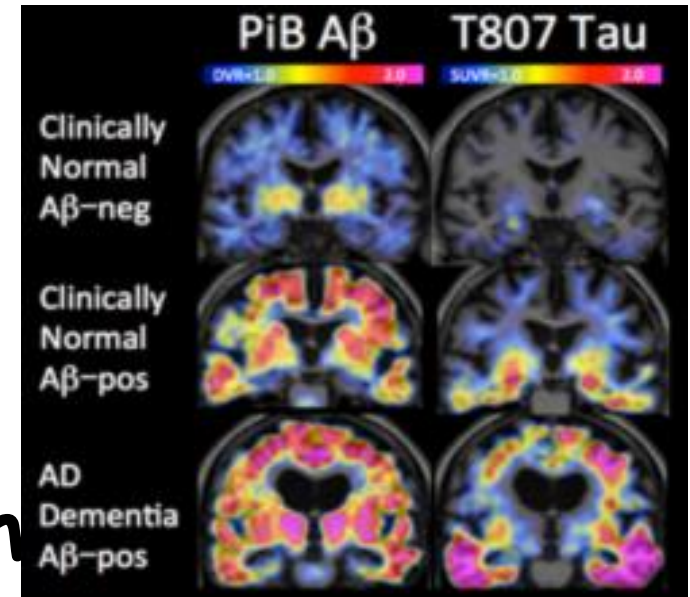
- Wiedza o chorobie pozwoli zaplanować przyszłe działania zdrowotne i finansowe (testament życia)
- W chwili pojawienia się oczekiwanego leku będą wyselekcjonowani chorzy, którzy będą go mogli dostać w krótkim czasie

Badania diagnostyczne

- Badanie genetyczne w przypadkach z wywiadem rodzinnymi typowym fenotypem
- Mutacje jednogenowe w genach dla APP i presenilin:1 i2

Biomarkery w chorobach otępiennych- 2012 update

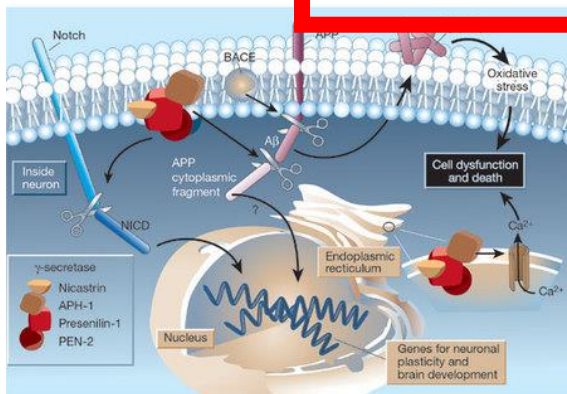
- Spadek stężenia w PMR β -amyloidu
- 1-42 w PMR- 25 lat przed objawami
- Dodatnie wyniki dla PIB- 15 lat przed objawami klinicznymi
- Podwyższenie stężenia tau 15 lat
- Hipometabolizm glukozy i zaburzenia pamięci epizodycznej-10 lat



2013: DIAN TU (Dominantly Inherited Alzheimer's Network)

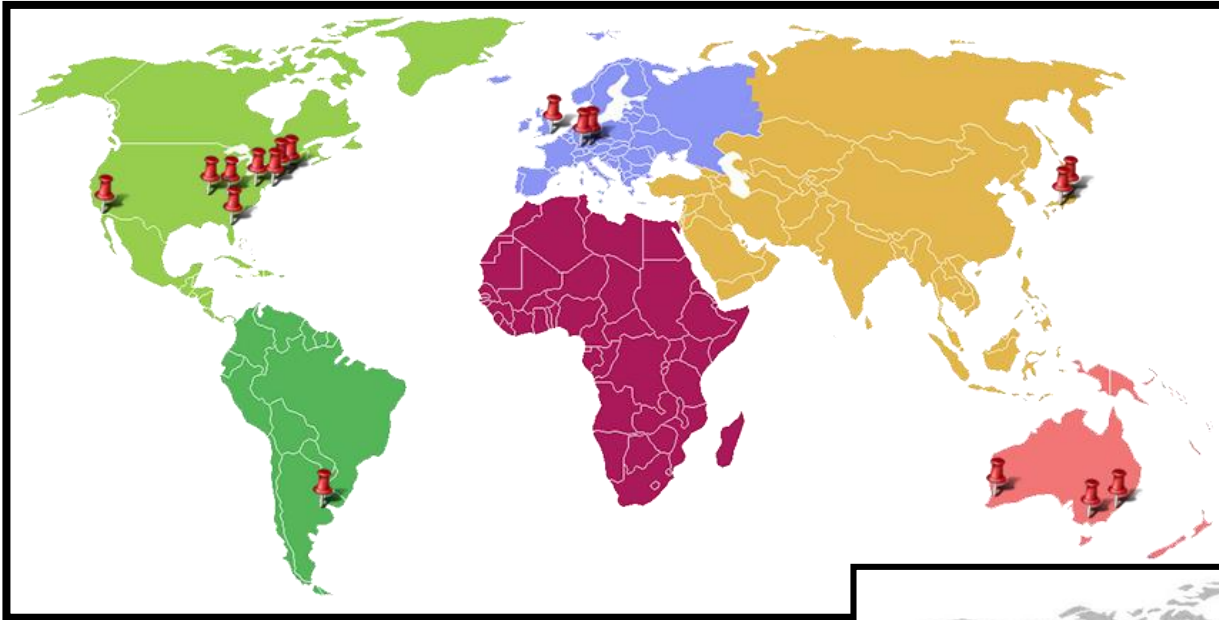
Wybrane leki:

- Gantenerumab: przeciwciało przeciw β -amyloidowi
- Solanezumab: przeciwciało przeciw β -amyloidowi, !!!!!
- Inhibitor β -sekreazy

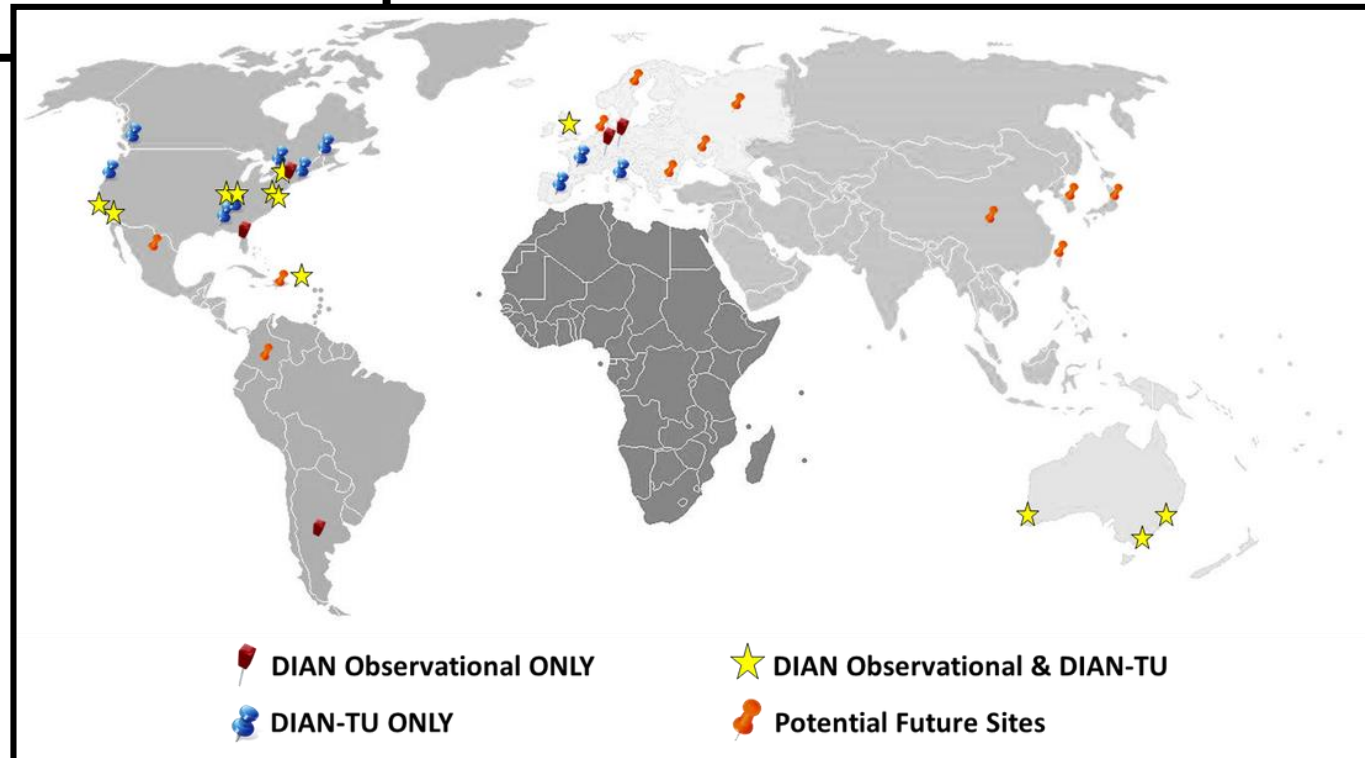


Roche, LiLLY

DIAN-TU



Bateman i wsp. 2017,



LECZENIE PROKOGNITYWNE W OKRESIE PRZEDOBJAWOWYM

SUKCESY:

?

PORAŻKI

?

Badanie w toku....

- **Prewencja pierwotna:** styl życia, „leczenie” naczyniopochodnych czynników ryzyka, suplementy
- **Prewencja wtórna:** leczenie przyczynowe, anty-amyloidowe, anty-tau i inne

Europa

- **PreDIVA study** (Prevention of dementia by Intensive Vascular Care)
- **FINGER** (Finnish Geriatric Intervention Study)
- **MAPT** (Multidomain Alzheimer Preventive Study)

Ritchie i wsp. 2016



MIND- DASH dieta

Produkty zakazane:

- Czerwone mięso
- Masło i margaryna
- Ser
- Ciasta i słodczyce
- Żywność smażona i fast food

923 uczestników:
58 -98 lat obserwacja
4.5 letnia

Morris i wsp. 2015

PREWENCJA PIERWOTNA

SUKCES: spadek liczby otępień z 10% do 8 % w

- Szwecji
- Anglii
- Niemczech
- USA

PORAŻKI:

- „Suplementy” A,D,E
- Statyny, ACE, HTZ, Gingko biloba,
- Ćwiczenia fizyczne (Jensen i wsp 2017)
- Gry komputerowe

Narodowy Plan Prewencji AD, od 2012 USA

- Pierwszy na świecie, dotyczący przeciwciała przeciw amyloidowi : **crenezumab**
- Plan będzie dotyczył w największej części bardzo dużej kolumbijskiej rodziny, będącej nosicielem znanej mutacji (PSEN 1) i będzie kosztował w pierwszym etapie 100 milionów dolarów
- Lek będzie podawany w okresie przedklinicznym u osób z mutacją i bez !

Uczestnicy DIAN STUDY- ocena wpływu ćwiczeń fizycznych (minimum 150 minut na tydzień) na obraz kliniczny

435 osób w tym 173 nosicielei jednogenowych mutacji sprawczych w genach dla APP, i presenilin 1 i 2

Ocena PIB, biomarkerów z PMR

Wyniki:

- Bez wpływu w grupie osób bez mutacji
- Nosiciele: wyraźny spadek stężenia β amyloidu w mózgu

**Brown i wsp.
2017**

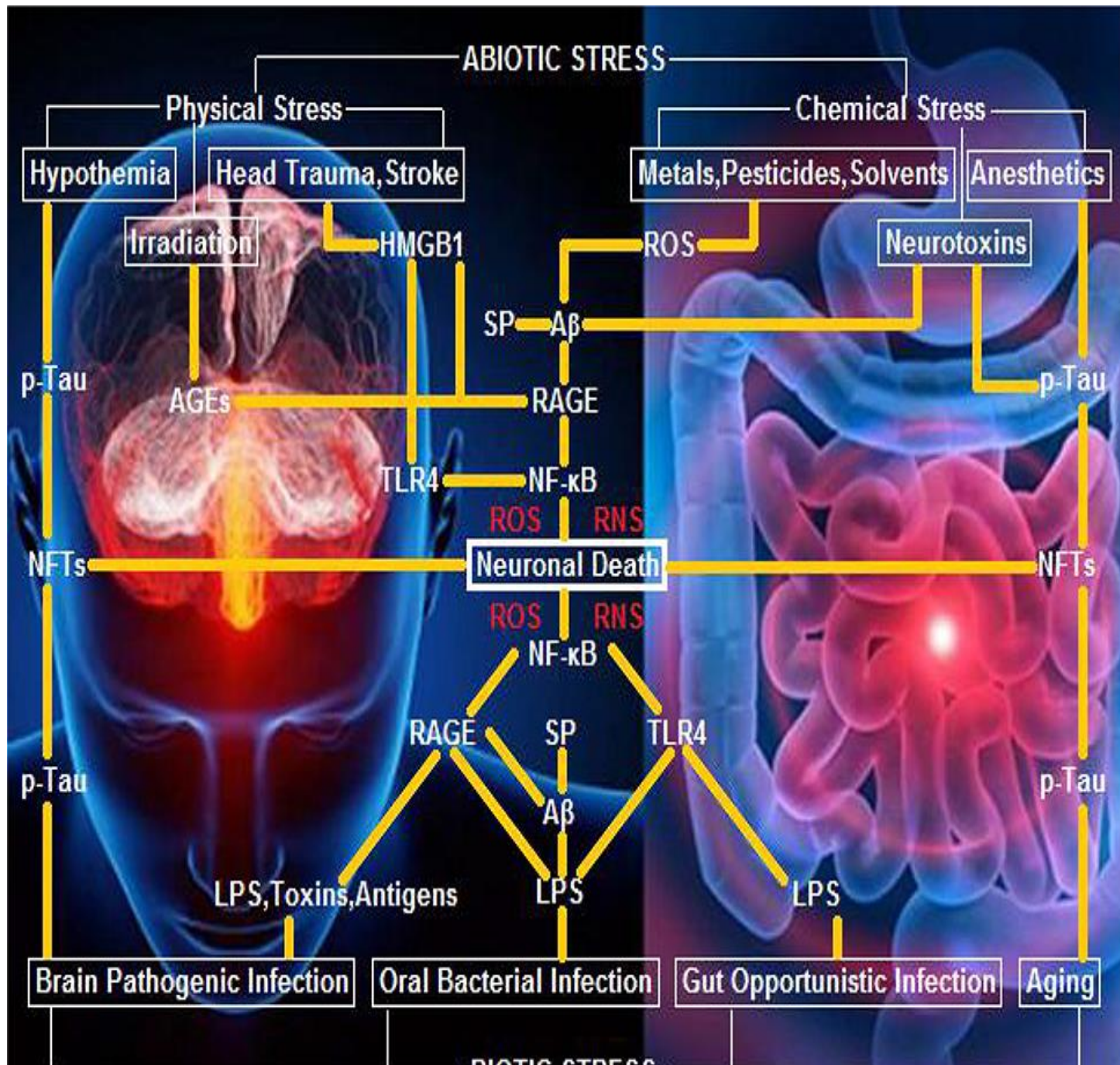
- The anti-amyloid treatment in asymptomatic AD (**A4**) Trial (1000 osób bez objawów- PET)
- **TOMMORROW** Trial (5800 asymptomatycznych osób)APO E, TOMM 40
- The Alzheimer Prevention Initiative (**API**) (osoby ze znana mutacją sprawczą)

PREWENCJA WTÓRNA

SUKCESY:

PORAŻKI

**W oczekiwaniu na
wyniki....**



**A može
mikrobiotum?**