

DEMENZE

DIAGNOSI PRECOCE E NUOVI SPAZI TERAPEUTICI

---



LEANDRO PROVINCIALI, SIMONA LUZZI

---

CLINICA NEUROLOGICA

UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

## ***Sindrome di TITONE***

**Eos, dea dell'aurora, chiese a Giove di dare  
a Titone il dono dell'immortalità.....**

**..senza chiedere quella dell'eterna  
giovinezza...**

**..così Titone invecchiava senza “poter”  
morire, sempre più malato e disabile**

Dario Manfellotto – Presidente eletto FADOI\*

*Corriere della Sera Domenica 15 apr 18*

\*Società Scientifica di Medicina Interna

# I costi della malattia di Alzheimer

## FUTURE IMPACT

# Need for New Treatments FOR ALZHEIMER'S DISEASE

The development of a new treatment that delays the onset of Alzheimer's could reduce Medicare and Medicaid spending on patients with Alzheimer's by \$218 billion annually by 2050.\*

Projected Annual Medicare and Medicaid Spending, With and Without New Treatment Advances\*\*



\*Assumes research advances that delay the average age of onset of Alzheimer's disease by 5 years beginning in 2025.

\*\*Projected savings to Medicare and Medicaid assume research breakthroughs that slow the progression of Alzheimer's disease. This would dramatically reduce spending for comorbid conditions and expensive nursing home care.

Source: Alzheimer's Association



Nuovi mezzi  
diagnostici



Nuove terapie  
farmacologiche

*..anni fa ci si accontentava.....*

Lieve

- Disturbo di memoria episodica

Moderata

- Disturbo delle abilità «strumentali»

Severa

- Disturbi comportamentali

**Braak & Braak, 1991**

# Demenze degenerative

**Demenze  
frontotemporali**

**Malattia di Alzheimer**



**Demenza con corpi  
di Lewy**



**Degenerazione  
corticobasale/  
Paralisi sopranuclere  
progressiva**



# MALATTIA DI ALZHEIMER

## INIBITORI DELL'ACETILCOLINESTERASI

- DONEPEZIL
- RIVASTIGMINA
- GALANTAMINA

## INIBITORI DEL RECETTORE NMDA

- MEMANTINA

IPOTESI COLINERGICA

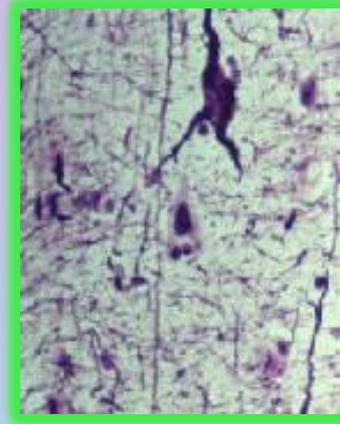
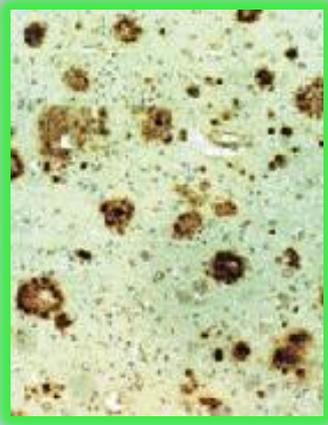
NEUROTOSSICITÀ  
GLUTAMATO-MEDIATA

## LE TERAPIE ATTUALI

**Non arrestano la  
progressione della malattia**

Caratteristiche neuropatologiche: le lesioni da evitare

placche senili contenenti  $\beta$ -amiloide



e grovigli neurofibrillari (NFTs)  
costituiti da forme iperfosforilate di proteina **tau**.

Lannfelt, L. et al Amyloid- $\beta$ -directed immunotherapy for Alzheimer's disease.

[J Intern Med](#) 2014 Mar; 275(3):284-95 doi: 10.1111/joim.12168

# STRATEGIE TERAPEUTICHE DISEASE-MODIFYING

Cascata  
dell'amiloide

Iperfosforilazione  
tau

IMMUNOTERAPIA

# CHE TIPO DI IMMUNOTERAPIA

ATTIVA  
vaccini

PASSIVA  
Ac monoclonali murini o  
policlonali umani

?

IMMUNOMODULAZIONE  
citochine o altri immunomodulatori

# IMMUNOTERAPIA ATTIVA

*Coinvolge il sistema immunitario cellulare e umorale, comprese cellule T e B con produzione di anticorpi.*

- Include tipicamente Ag + adiuvante.



## PRO

- Induce produzione anticorpale prolungata in una larga parte di popolazione
  - Costi contenuti
  - Richiede poche visite
- Porta a risposta policlonale con diversi target antigenici
  - Maturazione clonale

## CONTRO

- Diversa risposta individuale (> negli anziani)
- Inducendo risposta T aumenta il rischio di risposte «deleterie» (soprattutto se si attiva contro il self)
- Spegnerne una risposta attiva non è immediato né semplice
- Porta a risposta policlonale potenzialmente nociva su alcuni target antigenici

# IMMUNOTERAPIA PASSIVA

Consiste nell'iniezione di anticorpi monoclonali, senza necessità per il sistema immunitario di montare una risposta anticorpale.

## PRO

- In caso di effetti avversi si può rapidamente fermare l'immunoterapia
- Si può mirare a specifici epitopi

## CONTRO

- Alti costi per produzione Ac monoclonali
- Iniezioni mensili che richiedono numerose visite
- Possibile formazione di Ac neutralizzanti



# IMMUNOTERAPIA ATTIVA A $\beta$

## AN1792 di Elan, vaccino con fibrille A $\beta$ (2002)

In modello murino previene la formazione di nuovi depositi e aumenta la clearance di quelli presenti.

*Studio pilota di fase II, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, sulla sicurezza e tollerabilità del vaccino AN-1792 somministrato per via i.m. in pazienti con AD lieve-moderato.*

*Il farmaco è stato sperimentato con successo sui topi  
Entro un anno potrebbero iniziare i test sull'uomo*

### **Alzheimer, passi avanti verso il vaccino**

*L'AN-1792 riduce la formazione delle "placche senili"  
che si accumulano sui tessuti del cervello*

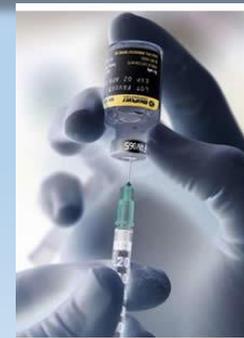
di CLAUDIA DI GIORGIO

[la Repubblica.it](http://la Repubblica.it)  
Home Page



*Informazioni su AN-1792  
"Il vaccino per l'Alzheimer"*

Aggiornate all'1 marzo 2002



# IMMUNOTERAPIA ATTIVA A $\beta$

## AN1792 di Elan, vaccino con fibrille A $\beta$ (2002)

In modello murino previene la formazione di nuovi depositi e aumenta la clearance di quelli presenti.

*Insorgenza di meningoencefalite nel 6% degli AD (0 con placebo) attraverso una risposta T2 mediate (infiltrate linfocitari intracellulari o perivascolari) .*



Solo un caso su 5 mostravano un titolo anticorpale »terapeutico» per scarsa reattività del sistema immunitario nei soggetti anziani.

[Neurology](#). 2005 May 10;64(9):1553-62.

**Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial.**

[Gilman S<sup>1</sup>](#), [Koller M](#), [Black RS](#), [Jenkins L](#), [Griffith SG](#), [Fox NC](#), [Eisner L](#), [Kirby L](#), [Rovira MB](#), [Forette F](#), [Orqoqozo JM](#); AN1792(QS-21)-201 Study Team.

⊖ Author information

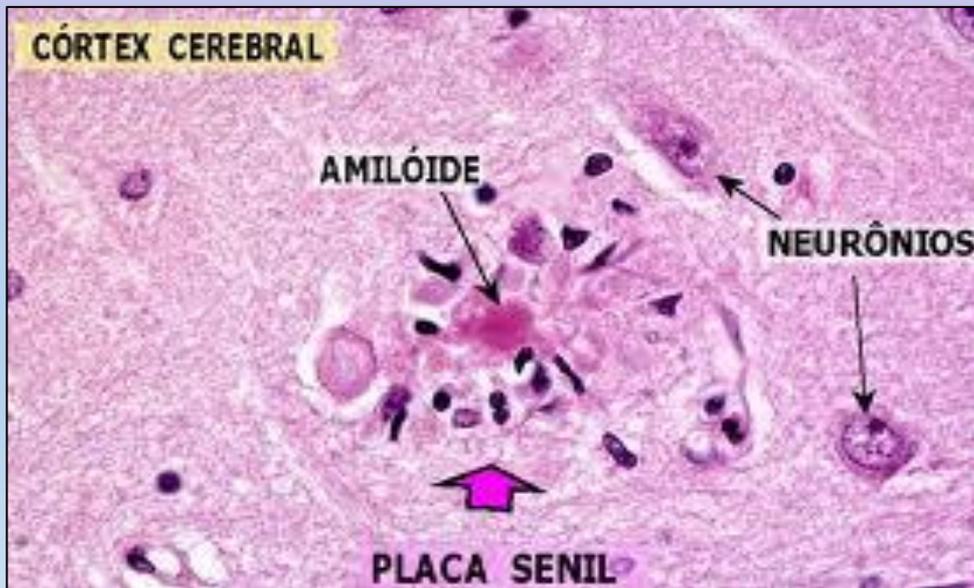
<sup>1</sup>Department of Neurology, University of Michigan, 300 N. Ingalls 3D15, Ann Arbor, MI 48109-0489, USA. [sgilman@umich.edu](mailto:sgilman@umich.edu)

# IMMUNOTERAPIA ATTIVA A $\beta$

## AN1792 di Elan, vaccino con fibrille A $\beta$ (2002)

In modello murino previene la formazione di nuovi depositi e aumenta la clearance di quelli presenti.

Studio pilota di fase II, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, sulla sicurezza e tollerabilità del vaccino AN-1792 somministrato per via i.m. in pazienti con AD lieve-moderato.



La riduzione depositi di beta-amiloide, documentata post-mortem, supporta la possibilità di una

# IMMUNOTERAPIA PASSIVA A $\beta$

**Table 1** Passive immunotherapy studies for Alzheimer's disease (AD) beyond clinical Phase I as of January 2013

Company	Drug (type of antibody)	A $\beta$ epitope	Clinical stage	Comment
Elan/Wyeth /Pfizer	Bapineuzumab (humanized monoclonal)	N-terminal	Two Phase III studies completed	Terminated for lack of efficacy
Eli Lilly	Solanezumab (humanized monoclonal)	Mid-domain	Two Phase III studies completed	Negative primary outcomes, positive effects in mild AD; another Phase III study planned
ADCS/Baxter	Gammagard IVIG (human polyclonal)	A $\beta$ aggregate conformational neoepitopes	Phase III	Negative primary outcomes, positive effects in moderate AD and APOE e4 carriers
Roche/Morphosys	Gantenerumab (human monoclonal)	N-terminal and mid-domain+	Phase III	Conformational antibody
Pfizer	Ponezumab (humanized monoclonal)	C-terminal	Phase II	Terminated IgG2a
Genentech/Roche	Crenezumab (humanized monoclonal)	Soluble A $\beta$ and plaques	Phase II	IgG4 subclass, with reduced effector function
Eisai/BioArctic	BAN2401 (humanized monoclonal)	A $\beta$ protofibrils	Phase IIb	Phase II study in MCI/early AD

ADCS, Alzheimer's Disease Cooperative Study; IVIG, intravenous immunoglobulin; MCI, mild cognitive impairment.



Lannfelt, L. et al Amyloid- $\beta$ -directed immunotherapy for Alzheimer's disease.  
J Intern Med. 2014 Mar;275(3):284-95. doi: 10.1111/joim.12168.

# IMMUNOTERAPIA PASSIVA A $\beta$

## **SOLANEZUMAB**

Target: A $\beta$  monomeric in forma solubile.

Anticorpo monoclonale (e.v.), 400 mg.

Studi di fase I e II: in pazienti trattati, aumento della A $\beta$  nel plasma e nel LCS.

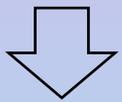
Studio di fase III (EXPEDITION), multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco.

Per AD lieve-moderato (MMSE 16 -26).

Durata dello studio: 18 mesi.

Non efficacia clinica (outcome I: ADAS Cog, ADCS-ADL).

AE: rari; edema vasogenico e microemorragie (ARIA-E, ARIA-H).



## **Expedition-PRO**

Per AD lieve-moderato (MMSE 16-26; MMSE medio  $23 \pm 3$ )

**Ipotesi di beneficio clinico in AD di grado lieve.**



# IMMUNOTERAPIA PASSIVA A $\beta$

## SOLANEZUMAB

Target: A $\beta$  monomeric in forma solubile.

Anticorpo monoclonale (e.v.), 400 mg.

Studi di fase I e II: in pazienti trattati, aumento della A $\beta$  nel plasma e nel LCS.

Studio di fase III (EXPEDITION), multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco.

Per AD lieve-moderato (MMSE 16 -26).

Durata dello studio: 18 mesi.

Non efficacia clinica (outcome I: ADAS Cog, ADCS-ADL).

AE: rari; edema vasogenico e microemorragie (ARIA-E, ARIA-H).

[J Alzheimers Dis.](#) 2013;34(4):897-910. doi: 10.3233/JAD-122317.

**Validation of assays for measurement of amyloid- $\beta$  peptides in cerebrospinal fluid and plasma specimens from patients with Alzheimer's disease treated with solanezumab.**

[Lachno DR](#)<sup>1</sup>, [Evert BA](#), [Vanderstichele H](#), [Robertson M](#), [Demattos RB](#), [Konrad RJ](#), [Talbot JA](#), [Racke MM](#), [Dean RA](#).

[N Engl J Med.](#) 2014 Jan 23;370(4):311-21. doi: 10.1056/NEJMoa1312889.

**Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease.**

[Doody RS](#)<sup>1</sup>, [Thomas RG](#), [Farlow M](#), [Iwatsubo T](#), [Vellas B](#), [Joffe S](#), [Kiebertz K](#), [Raman R](#), [Sun X](#), [Aisen PS](#), [Siemers E](#), [Liu-Seifert H](#), [Mohs R](#); [Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee](#); [Solanuzumab Study Group](#).

[Alzheimers Dement.](#) 2011 Jul;7(4):396-401. doi: 10.1016/j.jalz.2011.05.2353.

**Prevalence of asymptomatic vasogenic edema in pretreatment Alzheimer's disease study cohorts from phase 3 trials of semagacestat and solanezumab.**

[Carlson C](#)<sup>1</sup>, [Estergard W](#), [Oh J](#), [Suhy J](#), [Jack CR Jr](#), [Siemers E](#), [Barakos J](#).

# IMMUNOTERAPIA PASSIVA A $\beta$



## BAPINEUZUMAB

Target: A $\beta$  in forma fibrillare (N-terminale).

Anticorpo monoclonale (e.v.), 0,15-0,5-1-2 mg/kg.

Due studi di fase III (per APO epsilon 4 carriers e non), multicentrici, randomizzati, controllati verso placebo, in doppio cieco, a gruppi paralleli.

Per AD lieve-moderato (MMSE  $\geq$  21).

Durata dello studio: 18 mesi.

Non efficacia clinica (outcome I: ADAS Cog, DAD).

AE: significativi (1% trattati), dose-dipendenti e correlati all'aplotipo APO epsilon4; edema vasogenico e microemorragie (ARIA-E, ARIA-H).



[Curr Alzheimer Res](#). 2011 Dec;8(8):808-17.

**Anti- $\beta$ -amyloid immunotherapy for Alzheimer's disease: focus on bapineuzumab.**

[Panza F<sup>1</sup>](#), [Frisardi V](#), [Imbimbo BP](#), [Seripa D](#), [Paris F](#), [Santamato A](#), [D'Onofrio G](#), [Logroscino G](#), [Pilotto A](#), [Solfrizzi V](#).

[Neurology](#). 2009 Dec 15;73(24):2052-3. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c6784a. Epub 2009 Nov 18.

**APOE {epsilon}4 and bapineuzumab: Infusing pharmacogenomics into Alzheimer disease therapeutics.**

[Kaufer D](#), [Gandy S](#).

### Comment on

A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. [[Neurology](#). 2009]

PMID: 19923549 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[J Neurol Neurosurg Psychiatry](#). 2015 Feb 10. pii: jnnp-2014-309493. doi: 10.1136/jnnp-2014-309493. [Epub ahead of print]

**Amyloid-related imaging abnormalities-haemosiderin (ARIA-H) in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a historical, prospective secondary analysis.**

[Arrighi HM<sup>1</sup>](#), [Barakos J<sup>2</sup>](#), [Barkhof E<sup>3</sup>](#), [Tampieri D<sup>4</sup>](#), [Jack C Jr<sup>5</sup>](#), [Melançon D<sup>5</sup>](#), [Morris K<sup>6</sup>](#), [Ketter N<sup>1</sup>](#), [Liu E<sup>1</sup>](#), [Brashear HR<sup>1</sup>](#).

# IMMUNOTERAPIA PASSIVA A $\beta$



## GANTENERUMAB (Roche)

Target: placche fibrillari di A $\beta$  (N terminale e core centrale).

Studio fase II -> riduzione dose-dipendente di A $\beta$ .

Studio di fase III multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco.

Per AD prodromico (MMSE  $\geq$  24; CDR  $>$ 0,5 e FCSRT-IR  $<$  normale) con positività alla PET per depositi di amiloide.

Non efficacia clinica (outcome I: CDR e livello di beta amiloide alla PET).

AE: non significativi: edema vasogenico e microemorragie (ARIA-E, ARIA-H).

[Expert Opin Biol Ther.](#) 2012 Aug;12(8):1077-86. doi: 10.1517/14712598.2012.688022. Epub 2012 May 15.

### Gantenerumab for the treatment of Alzheimer's disease.

[Delrieu J<sup>1</sup>](#), [Ousset PJ](#), [Vellas B](#).

[Expert Rev Neurother.](#) 2014 Sep;14(9):973-86. doi: 10.1586/14737175.2014.945522. Epub 2014 Aug 1.

### Efficacy and safety studies of gantenerumab in patients with Alzheimer's disease.

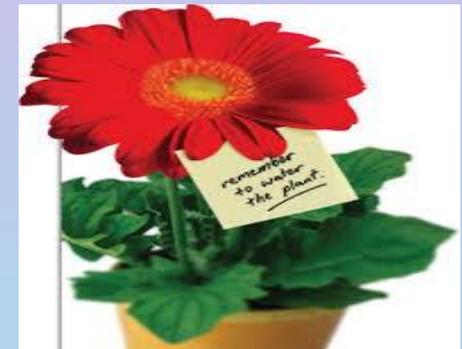
[Panza F<sup>1</sup>](#), [Solfrizzi V](#), [Imbimbo BP](#), [Giannini M](#), [Santamato A](#), [Seripa D](#), [Logroscino G](#).

[J Alzheimers Dis.](#) 2012;28(1):49-69. doi: 10.3233/JAD-2011-110977.

### Gantenerumab: a novel human anti-A $\beta$ antibody demonstrates sustained cerebral amyloid- $\beta$ binding and elicits cell-mediated removal of human amyloid- $\beta$ .

[Bohrmann B<sup>1</sup>](#), [Baumann K](#), [Benz J](#), [Gerber F](#), [Huber W](#), [Knoflach F](#), [Messer J](#), [Oroszlan K](#), [Rauchenberger R](#), [Richter WF](#), [Rothe C](#), [Urban M](#), [Bardroff M](#), [Winter M](#), [Nordstedt C](#), [Loetscher H](#).

Scarlet RoAD



# IMMUNOTERAPIA PASSIVA A $\beta$

## GANTENERUMAB

Target: placche fibrillari di A $\beta$  (N terminale e core centrale).

Studio fase II -> riduzione dose-dipendente di A $\beta$ .

Studio di fase III multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco.

Per AD prodromico (MMSE  $\geq$  24; CDR  $>$ 0,5 e FCSRT-IR  $<$  normale) con positività alla PET per depositi di amiloide.

Non efficacia clinica (outcome I: CDR e livello di beta amiloide alla PET).

AE: non significativi: edema vasogenico e microemorragie (ARIA-E, ARIA-H).



Scarlet RoAD



*Futility analysis > fase di estensione*

# IMMUNOTERAPIA PASSIVA A $\beta$

## **ADUCANUMAB (Biogen)**

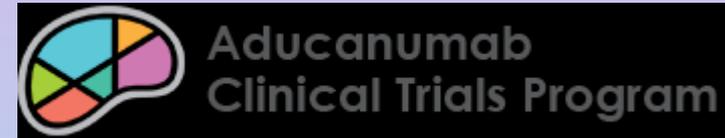
Target: placche fibrillari di A $\beta$  (PET amiloide).

Studio fase II -> riduzione dose-dipendente di A $\beta$ .

Studio di fase III multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco.

Per AD prodromico (MCI) o AD in fase iniziale (MMSE  $\geq$  24; CDR 0,5 e RBANS  $\leq$  85) con positività alla PET per depositi di amiloide.

AE (non significativi): edema vasogenico e microemorragie (ARIA-E, ARIA-H).



# IMMUNOTERAPIA IN AD

*La proteina  $\beta$ -amiloide è il target giusto?  
In quali soggetti esiste una possibilità di efficacia?*



# IMMUNOTERAPIA IN AD

*La proteina  $\beta$ -amiloide è il target giusto?  
In quali soggetti esiste una possibilità di efficacia?*

Castello et al. *BMC Neurology* 2014, **14**:169  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2377/14/169>



**DEBATE**

**Open Access**

## Moving beyond anti-amyloid therapy for the prevention and treatment of Alzheimer's disease

Michael A Castello, John David Jeppson and Salvador Soriano\*

# IMMUNOTERAPIA IN AD

***La proteina  $\beta$ -amiloide è il target giusto?***

***In quali soggetti esiste una possibilità di efficacia?***

[Curr Opin Psychiatry](#). 2014 Mar;27(2):128-37. doi: 10.1097/YCO.0000000000000041.

**Is there still any hope for amyloid-based immunotherapy for Alzheimer's disease?**

[Panza F<sup>1</sup>](#), [Logroscino G](#), [Imbimbo BP](#), [Solfrizzi V](#).

[Immunotargets Ther](#). 2013 Aug 1;2013(2):105-114.

**Anti-amyloid beta to tau - based immunization: Developments in immunotherapy for Alzheimer disease.**

[Lambracht-Washington D<sup>1</sup>](#), [Rosenberg RN<sup>1</sup>](#).

***SI?***

***Modifica dei livelli  
di A $\beta$  a livello  
ematico e  
liquorale***



***Azione a livello  
dei depositi di A $\beta$***

***NO?***

***A $\beta$  mediatore e non  
primum movens del  
processo  
neurodegenerativo?***



***Interesse verso la  
proteina Tau***



# IMMUNOTERAPIA IN AD

**La proteina  $\beta$ -amiloide è il target giusto?**

**In quali soggetti esiste una possibilità di efficacia?**

Neurobiol Aging. 2015 Mar;36(3):1316-32. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.11.022. Epub 2014 Dec 30.

**Tau immunization: a cautionary tale?**

Mably AJ<sup>1</sup>, Kanmert D<sup>1</sup>, Mc Donald JM<sup>1</sup>, Liu W<sup>1</sup>, Caldarone BJ<sup>2</sup>, Lemere CA<sup>1</sup>, O'Nuallain B<sup>1</sup>, Kosik KS<sup>3</sup>, Walsh DM<sup>4</sup>.

Neurobiol Aging. 2015 Mar;36(3):1342-55. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.002. Epub 2014 Dec 11.

**Isolation and characterization of antibody fragments selective for toxic oligomeric tau.**

Tian H<sup>1</sup>, Davidowitz E<sup>2</sup>, Lopez P<sup>2</sup>, He P<sup>1</sup>, Schulz P<sup>1</sup>, Moe J<sup>2</sup>, Sierks MR<sup>3</sup>.

Expert Rev Neurother. 2015 Jan;15(1):83-105. doi: 10.1586/14737175.2015.995637. Epub 2014 Dec 24.

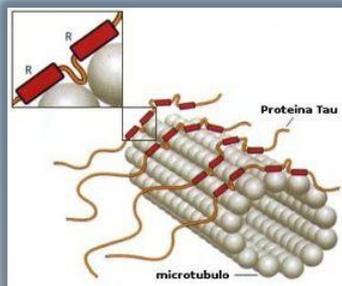
**Advances in the therapy of Alzheimer's disease: targeting amyloid beta and tau and perspectives for the future.**

Hampel H<sup>1</sup>, Schneider LS, Giacobini E, Kivipelto M, Sindi S, Dubois B, Broich K, Nisticò R, Aisen PS, Lista S.

## **RUOLO DI TAU?**

**Studi preclinici: immunoterapie contro tau riducono il livello di fosforilazione e la quota di NFTs quando il trattamento è precoce.**

**Complicazione ulteriore: tau intracellulare**



# IMMUNOTERAPIA IN AD

**La proteina  $\beta$ -amiloide è il target giusto?**

**In quali soggetti esiste una possibilità di efficacia?**

Neurobiol Aging. 2015 Mar;36(3):1316-32. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.11.022. Epub 2014 Dec 30.

**Tau immunization: a cautionary tale?**

Mably AJ<sup>1</sup>, Kanmert D<sup>1</sup>, Mc Donald JM<sup>1</sup>, Liu W<sup>1</sup>, Caldarone BJ<sup>2</sup>, Lemere CA<sup>1</sup>, O'Nuallain B<sup>1</sup>, Kosik KS<sup>3</sup>, Walsh DM<sup>4</sup>.

Neurobiol Aging. 2015 Mar;36(3):1342-55. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.002. Epub 2014 Dec 11.

**Isolation and characterization of antibody fragments selective for toxic oligomeric tau.**

Tian H<sup>1</sup>, Davidowitz E<sup>2</sup>, Lopez P<sup>2</sup>, He P<sup>1</sup>, Schulz P<sup>1</sup>, Moe J<sup>2</sup>, Sierks MR<sup>3</sup>.

Expert Rev Neurother. 2015 Jan;15(1):83-105. doi: 10.1586/14737175.2015.995637. Epub 2014 Dec 24.

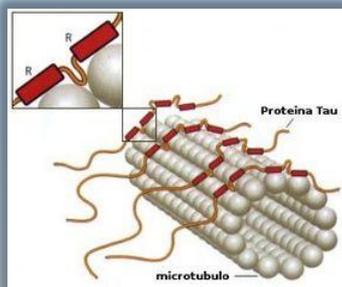
**Advances in the therapy of Alzheimer's disease: targeting amyloid beta and tau and perspectives for the future.**

Hampel H<sup>1</sup>, Schneider LS, Giacobini E, Kivipelto M, Sindi S, Dubois B, Broich K, Nisticò R, Aisen PS, Lista S.

## **RUOLO DI TAU?**

**AADvac1 - Studio di fase II: immunoterapia attiva  
Studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo.**

**Per AD lieve-moderato.**



# IMMUNOTERAPIA IN AD

## *La proteina $\beta$ -amiloide è il target giusto?*

### **HYDROMETHASULFONATHE (TRx-237-005)**

Target: proteine TAU-correlate (clearance e prevenzione dell'aggregazione)

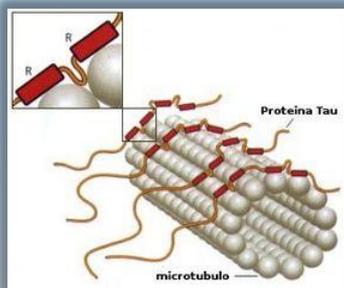
Studio fase II -> riduzione dose-dipendente di tali composti proteici

Studio di fase III multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco.

Per AD lieve e moderato (MMSE: 22-26; CDR: 0,5-1) con positività alla FDG-PET.

AE: non significativi.

## ***RUOLO DI TAU?***



# IMMUNOTERAPIA IN AD

## *La proteina $\beta$ -amiloide è il target giusto?*

HYDROMETHASUOLFONATHE (TRx-237-005)

Target: proteine TAU-correlate (clearance e prevenzione di aggregazione)

Studio fase II -> riduzione dose-dipendente di tau e dei marcatori

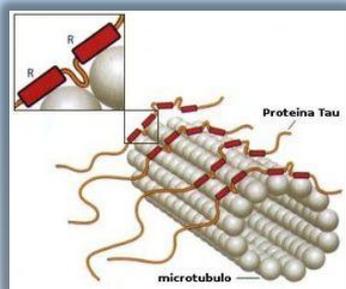
Studio di fase III multicentrico, randomizzato, placebo, in doppio cieco.

Per AD lieve e moderata. Risultati preliminari mostrano riduzione della FDG-PET.

AE: non significativi.

**Risultati preliminari:  
IPOTESI DI BENEFICIO  
IN MONOTERAPIA**

## *RUOLO DI TAU?*

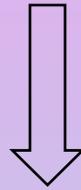


# IMMUNOTERAPIA IN AD

***La proteina beta amiloide è il target giusto?***

***In quali soggetti esiste una possibilità di efficacia?***

**IMMUNOTERAPIA INTRAPRESA IN FASE PRECLINICA**



**PROBLEMA ETICO E PRATICO**

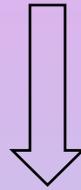


# IMMUNOTERAPIA IN AD

**La proteina beta amiloide è il target giusto?**

**In quali soggetti esiste una possibilità di efficacia?**

**IMMUNOTERAPIA INTRAPRESA IN FASE PRECLINICA**



**PROBLEMA ETICO E PRATICO**

**Lecito somministrare una immunoterapia  
ad un paziente «a rischio» ma  
in assenza di una diagnosi clinica?**

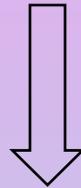


# IMMUNOTERAPIA IN AD

***La proteina beta amiloide è il target giusto?***

***In quali soggetti esiste una possibilità di efficacia?***

**IMMUNOTERAPIA INTRAPRESA IN FASE PRECLINICA**



***PROBLEMA ETICO E PRATICO***



***Come identificare fasi precoci (asintomatiche piuttosto che prodromiche) della Malattia di Alzheimer che precedono quindi lo sviluppo della degenerazione cerebrale e quindi del deficit neuropsicologico?***

***Markers biologici?***

***Mutazioni genetiche?***

***Valutazione di screening?***

***Identificazione di pattern di soggetti a rischio?***

# LA RICERCA DI NUOVI TRATTAMENTI DELL'AD

Immunoterapia Anti-amiloide (anticorpi o vaccini)

Beta Secretasi (BACE)-inibitori,

Agenti Anti TAU

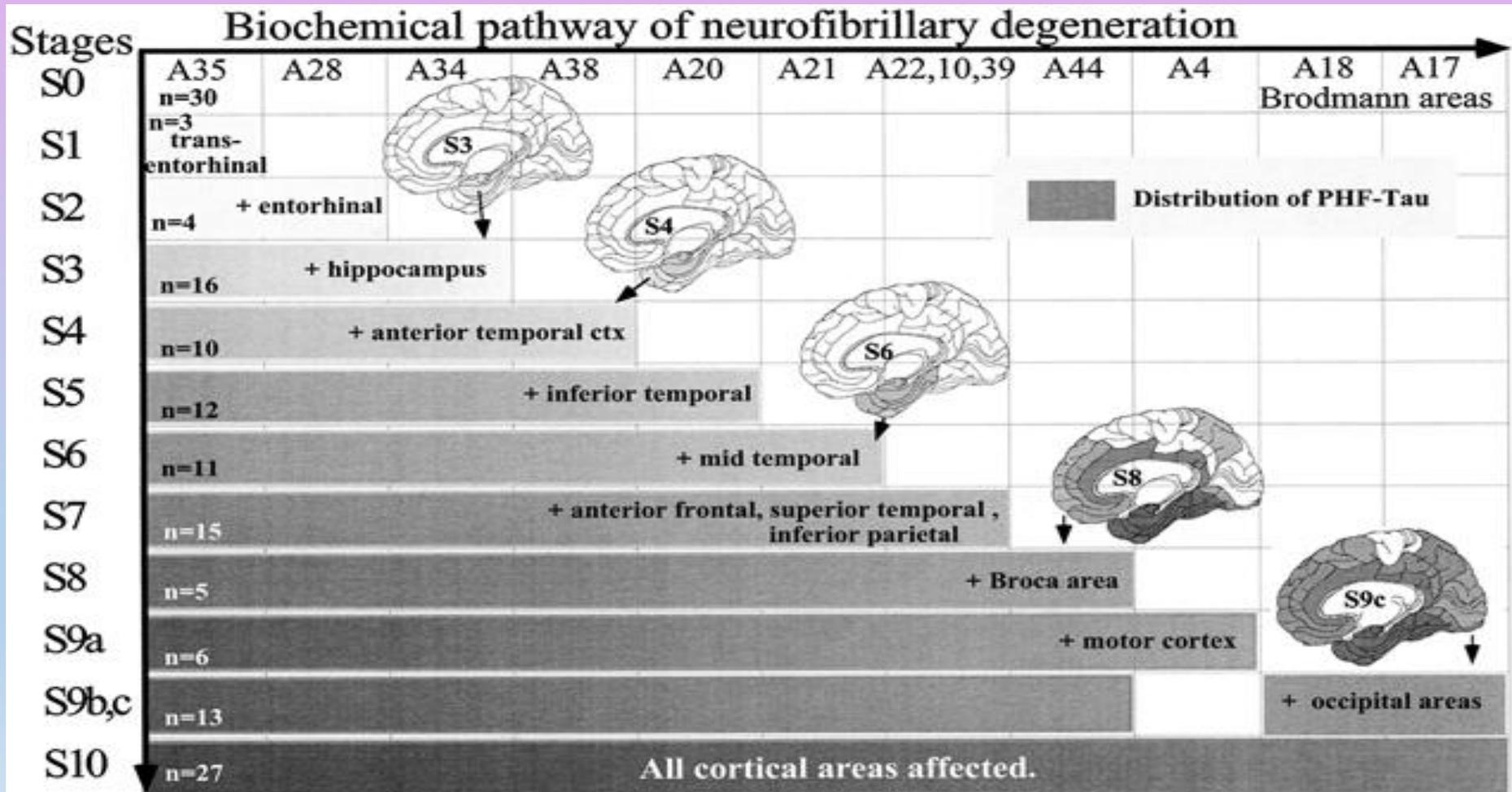
- *Flebogamma-GRF,*
- *Crenezumab-Roche,*
- *BAN2401-EISAI,*
- *CAD106-Novartis,*
- *N3pg-Lilly,*
- *Verubecestat-Merck,*
- *Lanabecestat-Astra Zeneca/Lilly,*
- *Avagagestat,*
- *Elanbecestat-EISAI,*
- *PF-06751979,*
- *JNJ-54861911-JNJ/SHI,*
- *CNP-520-Novartis/Amgen*

# AMARANTH

- Studio per valutare l'efficacia e la sicurezza del **lanabecestat** sui soggetti affetti da AD
- *BACE1 inibitore assumibile per via orale*
- Studio di fase III
  - Outcome primario: modifica del punteggio nell'ADAS-COG
  - Outcome secondari: modifica del punteggio del MMSE, della CDR, del NPI
- Terminerà nel settembre 2019

# La proteina tau

Un meccanismo patogenetico correlato alla malattia è l'iperfosforilazione della proteina tau con l'accumulo intracellulare di neurofibrille



# ADAMANT

- Valuta la sicurezza e «secondariamente» l'efficacia del *AADvac1* sui soggetti affetti da AD lieve
- Vaccino disegnato per generare una risposta anticorpale contro la forma patologica della proteina tau
- Studio di fase II
  
- Terminerà nel giugno 2019

# Terapia antivirale nell'Alzheimer

- *Valuta l'efficacia e la sicurezza del valaciclovir sui soggetti affetti da AD lieve*
- *Si basa sulle evidenze che l'HSV funge da trigger per l'aggregazione della beta-amiloide e che il suo DNA viene spesso individuato nella placche amiloidee.*
- *Studio di fase III*
  - *Outcome primario: modifiche nella PET amiloide*
  - *Terminerà nell'agosto 2022*

ow	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1		Completed	<a href="#">Nefiracetam in the Treatment of Alzheimer's Disease</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Alzheimer's Disease</li> <li>•ADAS COG</li> <li>•FDG-PET</li> <li>•CSF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Nefiracetam</li> <li>•Stimolatore recettori acetilcina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Bethesda, Maryland, United States</li> </ul>
2		Completed	<a href="#">The Safety and Efficacy of Neramexane in Patients With Moderate to Severe Alzheimer's Disease</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Alzheimer's Disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Neramexane</li> <li>•Blocco glutamato sul recettore NMDA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pivotal Research Centers Peoria, Arizona, United States</li> <li>•21st Century Neurology Phoenix, Arizona, United States</li> <li>•Margolin Brain Institute Fresno, California, United States</li> <li>•(and 32 more...)</li> </ul>
3		Recruiting	<a href="#">Benfotiamine in Alzheimer's Disease: A Pilot Study</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Alzheimer's Disease</li> <li>•ADAS -COG</li> <li>•FDG-PET</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: Benfotiamine</li> <li>•Incremento concentrazione tiamina per migliorare utilizzo glucosio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Burke White Plains, New York, United States</li> </ul>
4		Completed	<a href="#">A Multiple Ascending Dose Study of BPN14770 in Healthy Young and Elderly Male or Female Subjects</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Alzheimer's Disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Drug: BPN14770</li> <li>•Drug: Placebo</li> <li>•Modulatore della fosfodiesterasi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Jasper Clinic Kalamazoo, Michigan, United States</li> </ul>

16		Unknown †	<p><b><u>Attention Modulation for Treatment of Parkinson's Disease and Dementia With Lewy Bodies</u></b></p>	<p><b>•Parkinsons Disease</b> <b>•Lewy Bodies Disease</b></p>	<p><b>•Drug:</b> <b>•Armodafinil</b></p>	<p><b>•NYU Parkinsons and Movement Disorders Center</b> <b>New York City, New York, United States</b></p>
17		Recruiting	<p><b><u>Hyperbaric Oxygen Therapy for Cognition in Diabetic Elderly at High Dementia Risk</u></b></p>	<p><b>•Diabetes Mellitus</b></p>	<p><b>•Device:</b> <b>HBOT intervention</b> <b>•Device:</b> <b>Sham intervention</b></p>	<p><b>•Icahn School of Medicine at Mount Sinai</b> <b>New York, New York, United States</b> <b>•University of Wisconsin Madison, Wisconsin, United States</b> <b>•Sheba Medical Center</b> <b>Ramat Gan, Israel</b> <b>•Assaf HaRofeh Medical Center</b> <b>Tzrifin, Israel</b></p>

21		Terminated	<a href="#"><u>Study of Uptake, Break Down and Elimination of an Investigational Drug in Healthy Volunteers</u></a>	•Alzheimer's Disease	• <b>Drug: AZD3480</b>	•Research site Macclesfield, Cheshire, United Kingdom
22		Not yet recruiting	<a href="#"><u>Social Dancing Intervention for Older Adults at High Risk of Alzheimer's Disease and Other Dementias</u></a>	•Alzheimer Disease • <b>Dementia</b> •Cognitive Decline •(and 2 more...)	• <b>Behavioral: Social Dancing</b> • <b>Behavioral: Treadmill Walking</b>	•Albert Einstein College of <b>Medicine</b> Bronx, <b>New York</b> , United States
23		Recruiting	<a href="#"><u>Phase 2 Study to Examine Grape Seed Extract as an Anti-Oligomerization Agent in Alzheimer's Disease (AD)</u></a>	•Alzheimer's Disease	• <b>Drug: Placebo</b> • <b>Drug: Meganatural-Az Grapeseed Extract</b>	•Mount Sinai Alzheimer's Disease Research Center <b>New York, New York</b> , United States
24		Completed	<a href="#"><u>A Validation Study of the Novel Application of Telehealth in Clinical Drug Development in Subjects With Mild Cognitive Deficits</u></a>	•Mild Cognitive Impairment •Alzheimer's Disease		•Clinical Research Advantage, Inc / Neurological Physicians of Arizona, Inc Gilbert, Arizona, United States
25		Recruiting	<a href="#"><u>Low-Dose Lithium for the Treatment of Behavioral Symptoms in Frontotemporal Dementia</u></a>	•Frontotemporal <b>Dementia</b> (FTD)	• <b>Drug: Lithium Carbonate</b> • <b>Drug: Placebo</b>	•Johns Hopkins University Baltimore, Maryland, United States

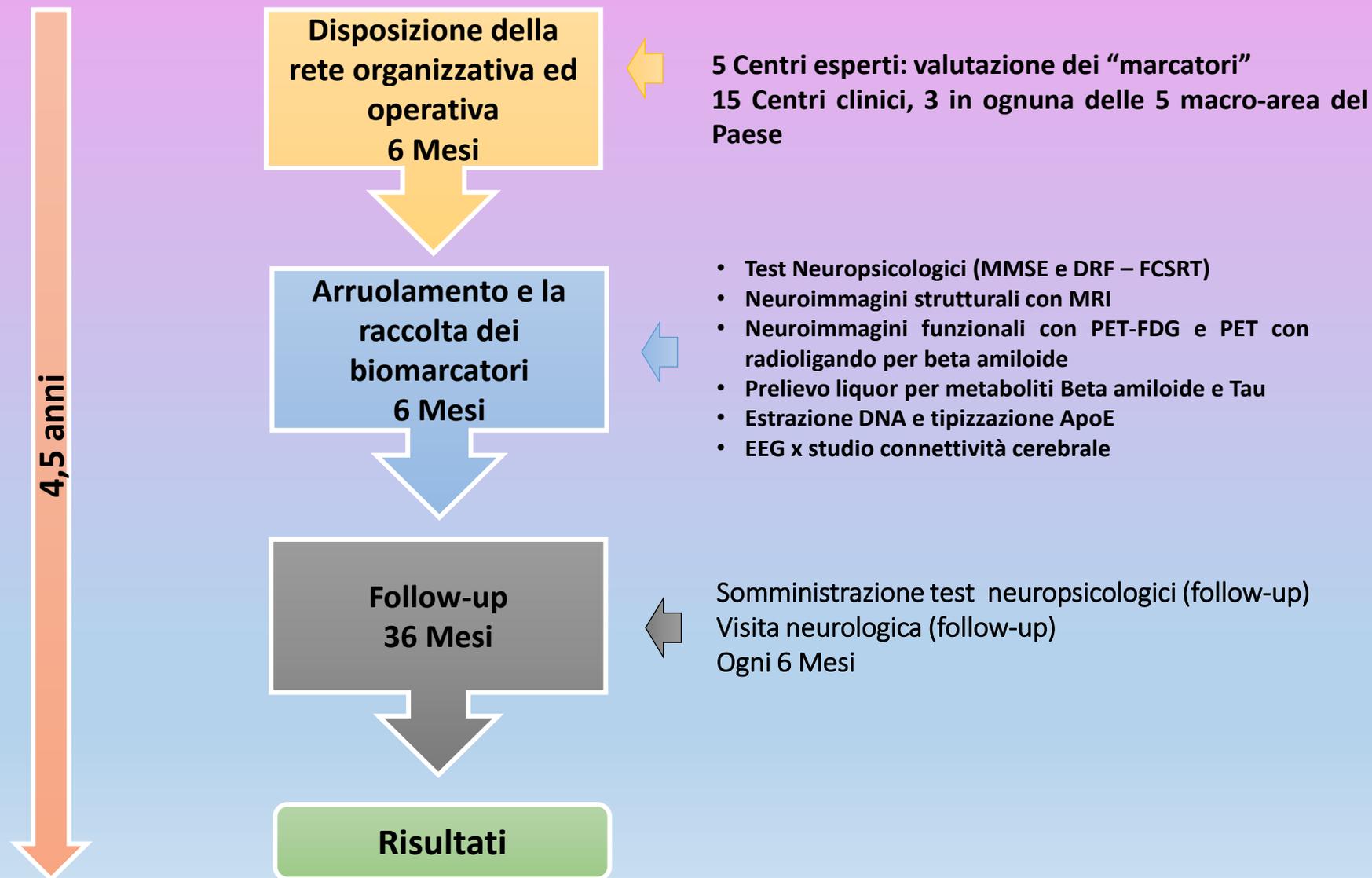
# Protocollo di studio

**CONVERSIONE DAL MILD COGNITIVE  
IMPAIRMENT (MCI) A DEMENZA: IL CONTRIBUTO  
DEI BIOMARCATORI NELL'IDENTIFICARE I  
PAZIENTI CANDIDATI ALLA PRESCRIZIONE DI  
FARMACI CON POSSIBILE AZIONE DISEASE-  
MODIFYING**

# OBIETTIVI DELLO STUDIO

- ***Obiettivo primario:*** identificare il “marcatore” o «l’insieme di marcatori» in grado di predire con la maggiore accuratezza la conversione a 2 e 3 anni dalla diagnosi di MCI alla Demenza di Alzheimer.
- ***Obiettivo secondario:*** definire lo scenario maggiormente sostenibile, sia dal punto di vista della trasferibilità che economico, per l’uso di biomarcatori nell’identificazione dei pazienti candidati alla prescrizione dei farmaci antidemenza in corso di sperimentazione.

# Tempistiche dello studio



# COMPLESSITA' DELLE PROCEDURE DIAGNOSTICHE

## Timing: Tempestività dell'esecuzione dei Biomarcatori

- **Partner di studio del paziente «affidabile» per programmare le visite con anticipo.**
- **Tempo di esecuzione dei test neuropsicologici di circa 2 -3 ore. Richiesta una stanza adeguata per evitare distrazioni del paziente e ridurre i tempi di somministrazione.**
- **Subito dopo la firma del consenso e l'arruolamento del paziente ( secondo i criteri di inclusione ed esclusione) pianificare le procedure successive:**
  - **MRI con volumetria ippocampale**
  - **PET-FDG e PET con radioligando per beta amiloide**
  - **Prelievo liquor per metaboliti Beta amiloide e Tau**
  - **Estrazione DNA e tipizzazione ApoE**
  - **EEG x studio connettività cerebrale**

Definire una appropriatezza organizzativa per lo svolgimento dello studio



# STAFF DI STUDIO

**Professional: Panel di “esperti valutatori” per ciascun tipo di marcatore.**

**Coordinatore locale: responsabile della conduzione dello studio in grado di :**

- **Organizzare una riunione iniziale con tutto il personale coinvolto (medici, tecnici ed infermieri) per la condivisione delle informazioni e la suddivisione delle funzioni. Creazione di una specifica mail list.**
- **Aggiornare costantemente gli «esperti valutatori» sul numero di pazienti arruolati; fornire un calendario con le date in cui dovranno essere eseguiti gli esami per i biomarcatori.**
- **Evitare la sovrapposizione degli esami previsti dal protocollo con quelli ospedalieri.**
- **Accertarsi che le forniture per eseguire le procedure siano disponibili e sufficienti: richiesta di materiale e prenotazione del radioligando per la PET amiloide.**

# Setting Assistenziale

## Visita di Arruolamento T0:

Consensi e test neuropsicologici eseguiti presso l'ambulatorio di Neurologia dallo staff medico di studio - DAY HOSPITAL GIORNALIERO

## Entro 30 giorni dal T0:

Test Neuropsicologici (MMSE e DRF – FCSRT)

Neuroimmagini strutturali con MRI con volumetria ippocampale

Neuroimmagini funzionali con PET-FDG e PET con radioligando per beta amiloide

Prelievo liquor per metaboliti Beta amiloide e Tau: *Puntura lombare (L4 - L5) da effettuarsi tra le 8.00 e le 11.00 del mattino*

Estrazione DNA e tipizzazione ApoE: prelievo ematico preferibilmente a digiuno, utilizzando 3

Provette con EDTA per separazione plasma ed estrazione di DNA .

EEG x studio connettività cerebrale

**Stabilire la modalità più efficiente per ottimizzare i tempi di svolgimento dei biomarcatori e facilitare gli spostamenti del paziente e del partner di studio: due scenari possibili**

## Visita di Follow Up:

**Visita Neurologica e Test cognitivi effettuati dai neurologi di studio seguendo lo schema temporale ogni 6 mesi - DAY HOSPITAL GIORNALIERO**

# Setting Assistenziale

## **Scenario A : Biomarcatori eseguiti in regime ambulatoriale**

**1 Day Hospital per eseguire MMSE e DRF – FCSRT + prelievo ematico per ApoE + prelievo liquor.**

**1 Day Hospital per MRI con volumetria ippocampale**

**1 Day Hospital per PET-FDG**

**1 Day Hospital PET con radioligando per beta amiloide**

**1 Day Hospital per EEG x studio connettività cerebrale**

**In totale il paziente e partner devono recarsi al centro per 6 volte compresa la visita a T0. Possibilità di un rimborso spese per il paziente.**

## **Scenario B : Biomarcatori eseguiti in regime Ospedaliero**

**Il paziente eseguirà tutti i biomarcatori in regime ospedaliero che verrà preventivamente concordato con i valutatori. Si adotteranno tutte le misure necessarie per svolgere gli esami riducendo quanto più possibile il tempo di permanenza.**

***5 luglio 2017 : Linee di indirizzo Nazionali sui***

***Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali per le demenze***

***Costruzione dei percorsi locali (fasi) – Attivazione CDCD***

- ***Rilevazione dei bisogni specifici nel contesto***
- ***Ricognizione delle modalità di gestione e presa in carico dei disturbi cognitivi***
- ***Definizione del PDTA, definito sulla base delle Linee di indirizzo nazionali***
- ***Identificazione dei traguardi assistenziali e degli outcomes attesi per definire il miglior risultato (efficacia), la miglior pratica clinica utilizzata (appropriatezza) e l'ottimizzazione di risorse e tempi (efficienza)***
- ***Identificazione di aree di cambiamento***
- ***Sperimentazione dei percorsi di riferimento (percorso pilota)***
- ***Definizione, attuazione ed implementazione del PDTA locale***
- ***Monitoraggio e valutazione del PDTA locale***

# Requisiti del CDCD partecipante

- ***Capacità di reclutamento di 40-50 soggetti con MCI entro 6 mesi***
- ***Esecuzione di test neuropsicologici***
- ***Dotazione per la registrazione e la trasmissione dei dati EEG, MRI, PET***
- ***Stoccaggio dei campioni biologici (liquor, DNA estratto, ecc)***
- ***Disponibilità di personale formato, esperienza nelle sperimentazioni cliniche, curriculum scientifico del Centro Clinico, pubblicazioni degli sperimentatori***

## Screening test MMSE

**Assessment of subjective complaints and awareness,**  
the battery of questionnaires developed for the INSIGHT-AD project  
(Cacciamani et al., 2017),

### **Memory:**

- Free and Cued Selective reminding Italian version (Frasson et al. 2011; Clerici et al. 2017);
- Episodic Memory Score (Marra et al., 2016),
- DSM-48 (Barbeau et al., 2004);

### **Language:**

- Screening for Aphasia in Neurodegeneration (Catricalà et al., 2017)
- Phonological and semantic fluency (Novelli et al., 1986);

### **Visuospatial function:**

- copy of Rey's figure (Caffarra et al., 2002);
- Visual Object and Space Perception Battery (Warrington e James, 1991);

### **Executive function and behaviour :**

- Trail Making Test (Giovagnoli et al., 1996);
- Stroop test (Caffarra et al., 2002)

*BANDO AIFA*  
*per il progetto strategico Interceptor*

- **Scadenza ore 18 del 4 maggio 2018**
- **Destinatari : Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze**
- **Copia firmata dal Responsabile del CDCD**
- **Individuazione della Macroarea geografica di riferimento**
- **Approvazione del Comitato Etico**

# LE ILLUSIONI E LE SPERANZE

*«Troveremo la cura entro il 2015»*

La Repubblica,  
7 Febbraio 2012



# *allargare le maglie della ricerca clinica\**

**..criteri troppo restrittivi nel reclutamento dei soggetti che partecipano ai trial clinici costringono poi a verificare ciò che succede nel mondo reale dove i malati non sono selezionati...**

**....quando cioè il farmaco è entrato in commercio e viene somministrato a pazienti «impuri», che hanno altre malattie, che non appartengono alle classi di età selezionate dallo studio, che prendono altri farmaci....**

Adriana Bazzi \*

*Corriere della Sera Domenica 22 apr 18*

*Medico (per poco), Giornalista del Corriere della sera*