Vecchi e nuovi

metodi per lo sviluppo di

farmaci antidemenza:

quali vantaggi?

Patrizia Mecocci

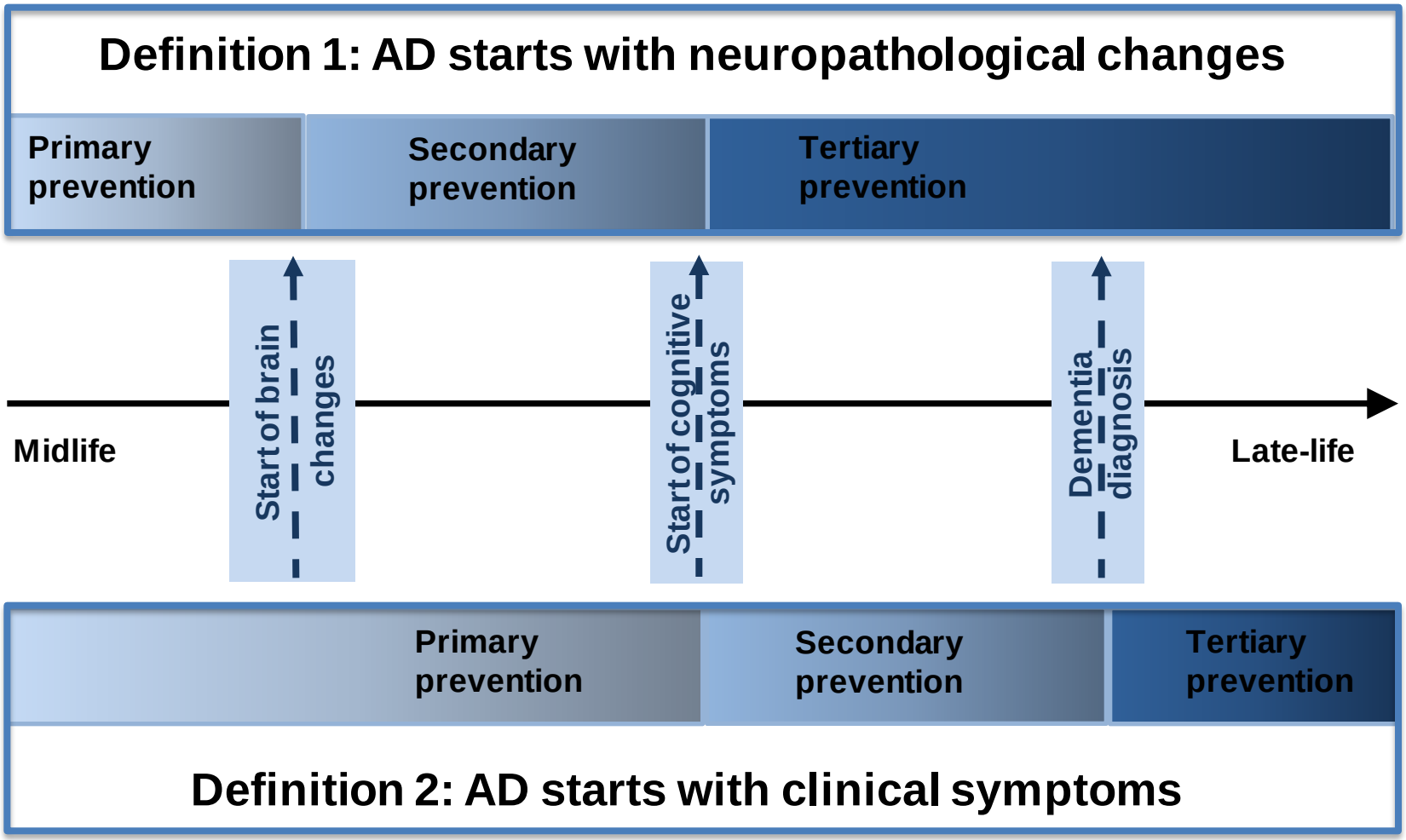
Istituto di Gerontologia e Geriatria

Università degli Studi di Perugia

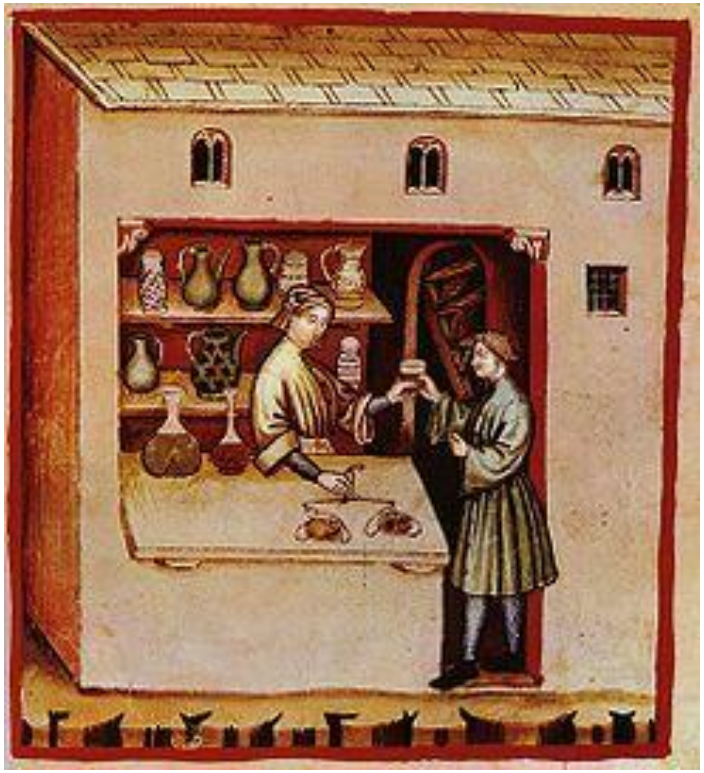
LA TERAPIA DELLA DEMENZA DI ALZHEIMER

- **Passato:** trattamenti sintomatici
- **Presente:** farmaci che modificano il decorso della malattia →studi clinici recenti ed in corso di sviluppo
- **Futuro:** necessità di rivedere l'approccio terapeutico alla malattia

Definition 1 according to NIA-AA working group
Definition 2 according to Dubois et al.

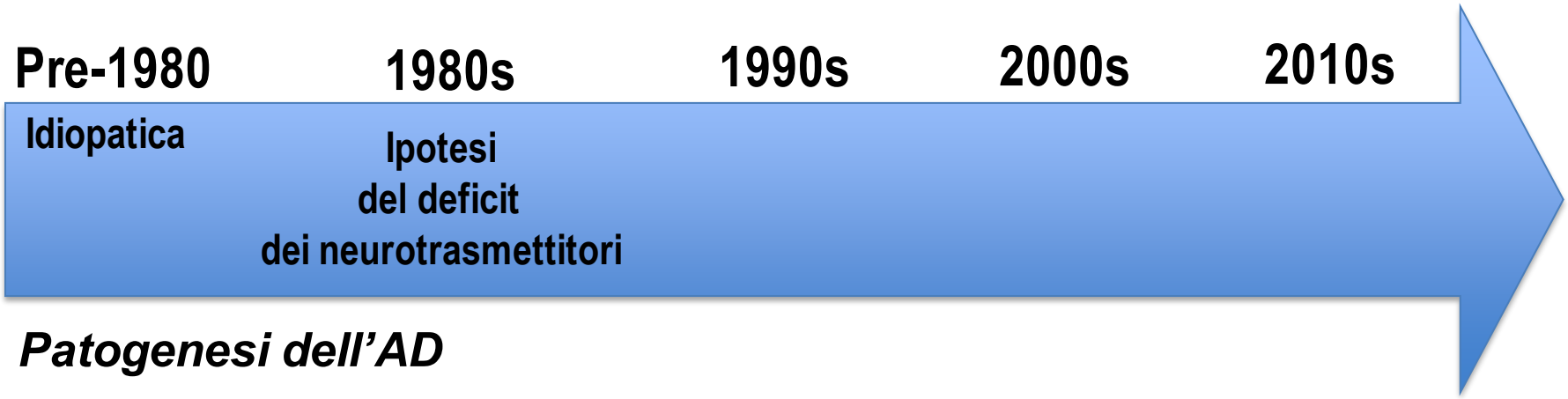


Passato
“Vecchi farmaci”



Prevenzione secondaria e terziaria: sintomatici

Sviluppo dei farmaci per l'AD: passato

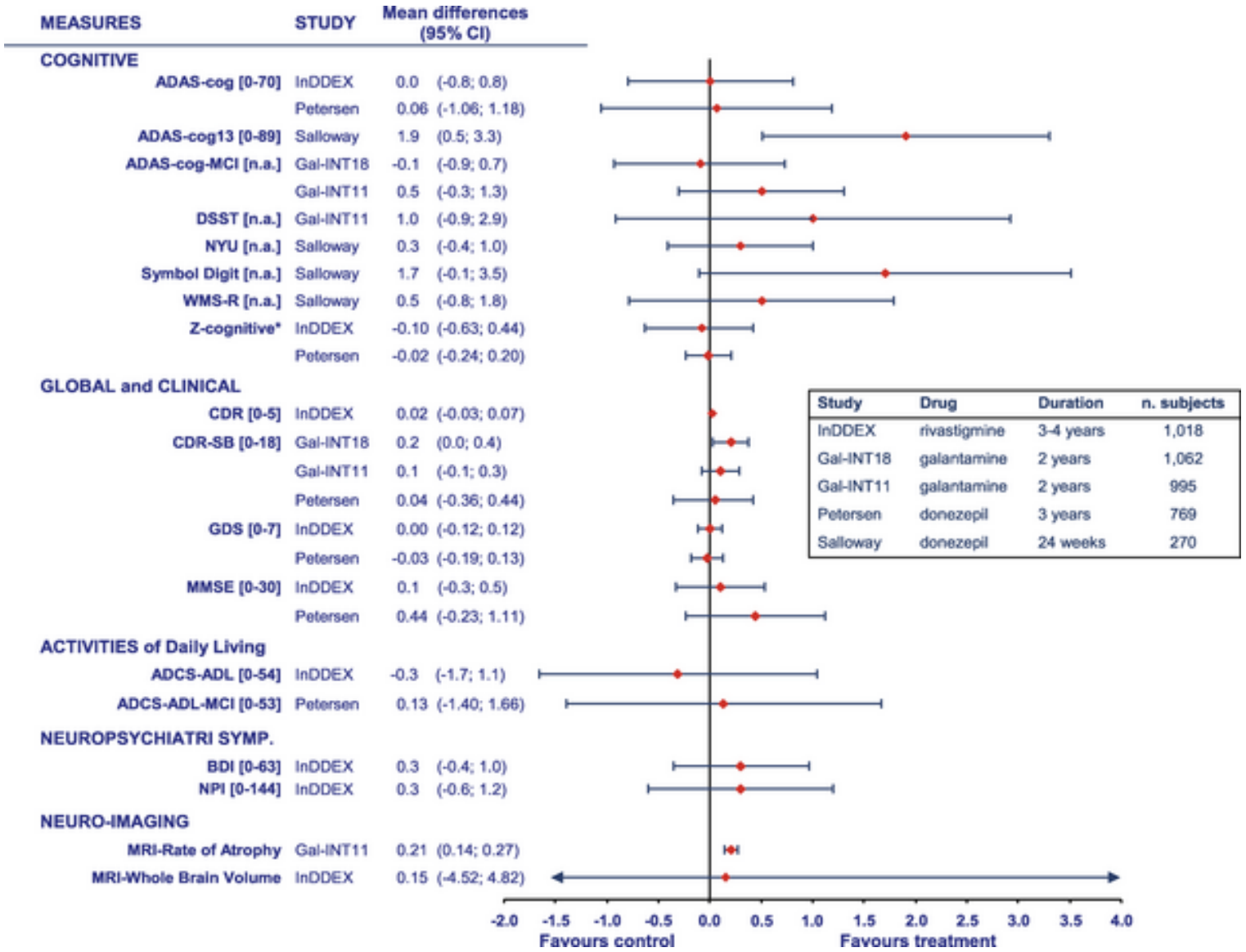


Patogenesi dell'AD

- ✓ L'ipotesi colinergica ha dominato durante gli anni '80 e '90
- ✓ I farmaci sono stati testati nella demenza conclamata o nell'MCI
- ✓ Enti regolatori: richiesta di provata efficacia per l'approvazione dei farmaci

Schneider, Mangialasche, Mecocci et al., J Int Med , in press

Cholinesterase Inhibitors in Mild Cognitive Impairment
A Systematic Review of Randomised Trials



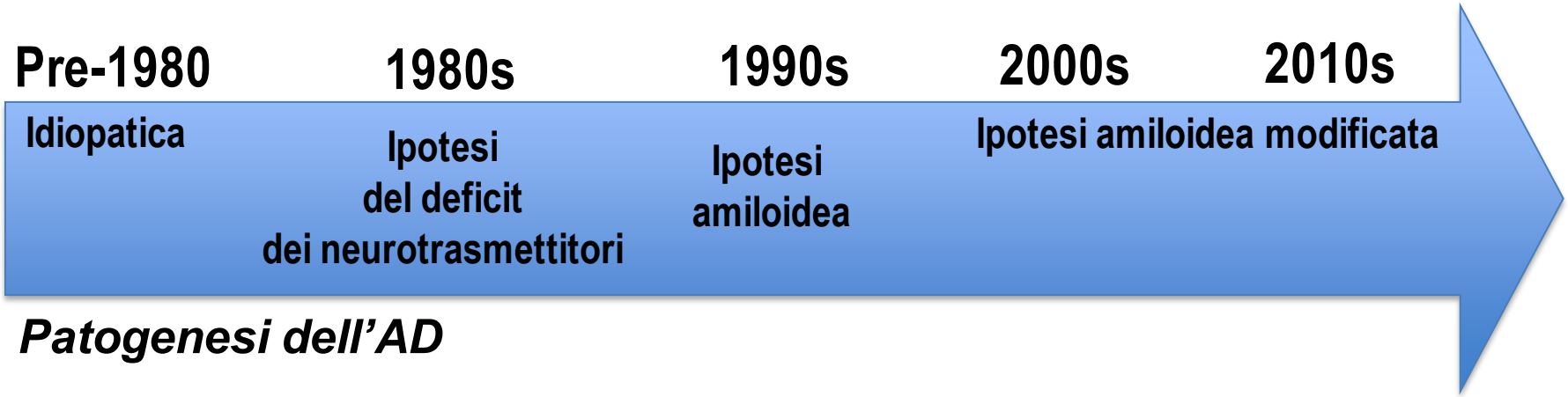
Study	Drug	Duration	n. subjects
InDDEX	rivastigmine	3-4 years	1,018
Gal-INT18	galantamine	2 years	1,062
Gal-INT11	galantamine	2 years	995
Petersen	donezepil	3 years	769
Salloway	donezepil	24 weeks	270

Raschetti et al., PLoS Med 2007

Presente
“Nuovi farmaci”

Prevenzione secondaria e terziaria: disease-modifying drugs

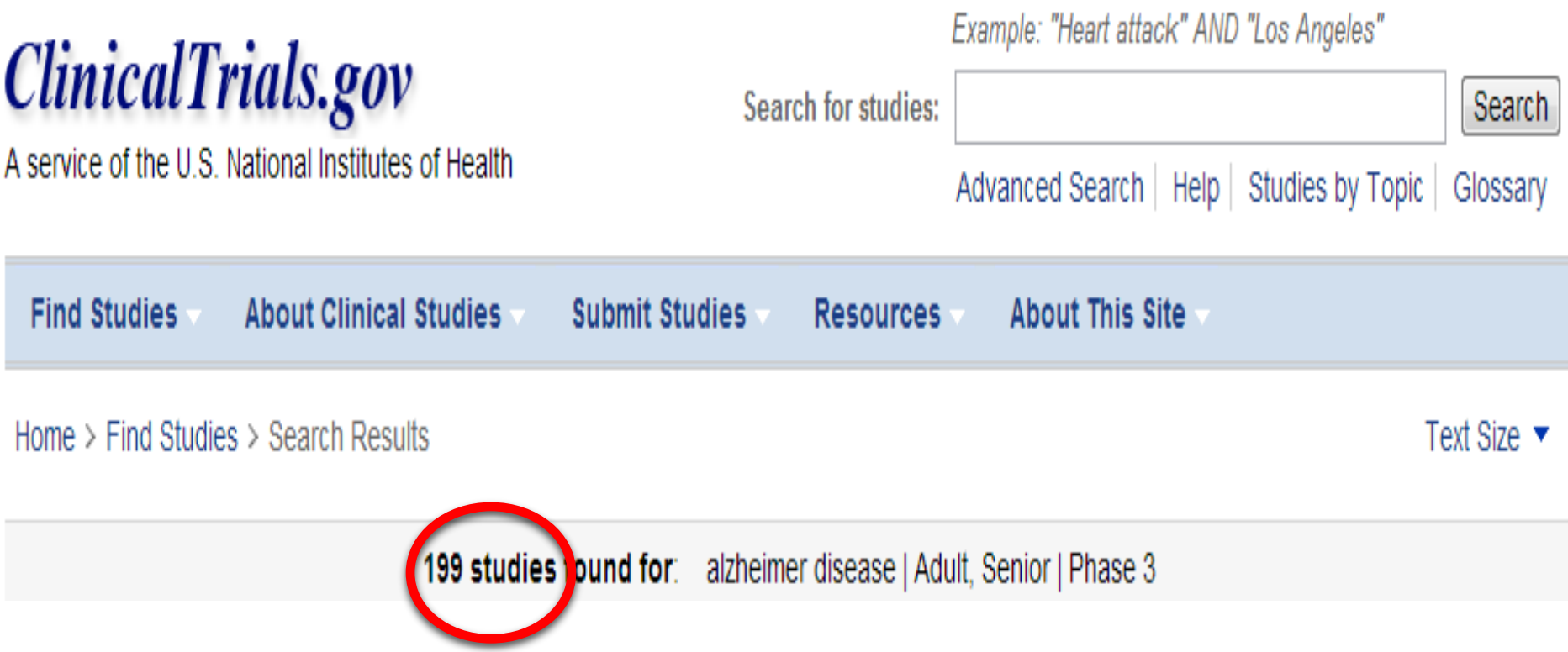
Sviluppo di farmaci per l'AD: presente



Patogenesi dell'AD

- Dal 2002 non sono stati introdotti nuovi farmaci per l'AD
- Negli ultimi 30 anni è fallito lo sviluppo di più di 200 farmaci
- Diversi potenziali target terapeutici: neurotrasmissione, altrerazione ed accumulo di proteine patologiche (tau e amiloide), infiammazione, stress ossidativo, etc.
- Sviluppo di farmaci prevalentemente basati sulle ipotesi colinergica ed amiloidea

Schneider, Mangialasche, Mecocci et al., J Int Med , in press



199 Trial di fase 3 attualmente registrati

Novembre 2013

Alcuni recenti trials falliti sull'AD

- **Target: produzione di Aβ**

  Semagacestat (inibitore della γ-secretasi): ***RCTs in fase 2-III su AD lieve-moderato (circa2.600 soggetti)***

  Peggioramento delle funzioni cognitive e dello stato funzionale nelle ADL

  Aumentato rischio di cancro della pelle

- **Target: clearance di Aβ**

  Bapineuzumab (immunoterapia passiva): ***RCTs in fase 2-III nell'AD lieve-moderato (circa 2.400 soggetti)***

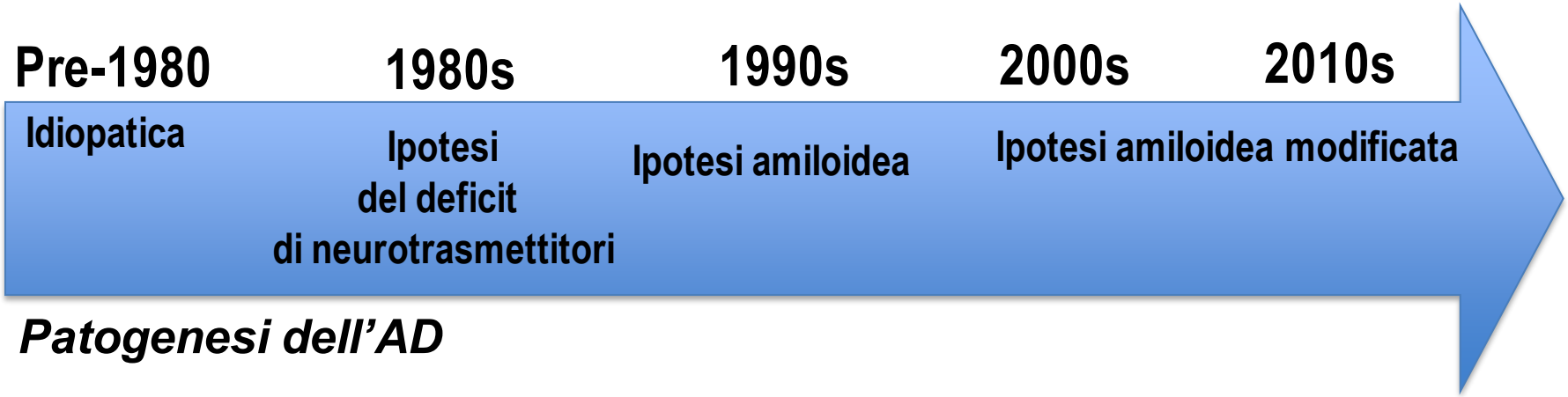
  Bapineuzumab non migliorava le funzioni cognitive o lo stato funzionale

  Solanezumab (immunotherapia passiva): ***RCTs in fase 2-III su AD lieve-moderato (circa 2050 soggetti)***

  Solaneuzumab non ha migliorato le funzioni cognitive o lo stato funzionale

  Analisi secondarie hanno mostrato un rallentamento del declino cognitivo in soggetti con AD lieve (MMSE 20-26)

Sviluppo di farmaci per l'AD: presente



Patogenesi dell'AD

- FARMACO SBAGLIATO? Dosaggio sbagliato?
- Terapia tardiva?
- Popolazione troppo eterogenea?
- Metodologia degli RCTs (es. obiettivi)
- Mancato riconoscimento dei principali elementi eziopatogenetici (target sbagliato)

Schneider, Mangialasche, Mecocci et al., J Int Med, in press

FARMACO SBAGLIATO?

Devono ancora essere sviluppati target farmacologici validati per l'AD

"I agree Hepworth you do have drive, ambition and self-confidence, but what we're looking for is ability."

Cristina Sampaio, Committee for Medicinal Products for Human use

Geneva-Springfield Symposium on AD therapy, 2010

Dosaggio sbagliato?

Ottimizzazione del dosaggio farmacologico considerando i meccanismi farmacodinamici e farmacocinetici.

Verso un approccio terapeutico *su misura*…

NEUROLOGY

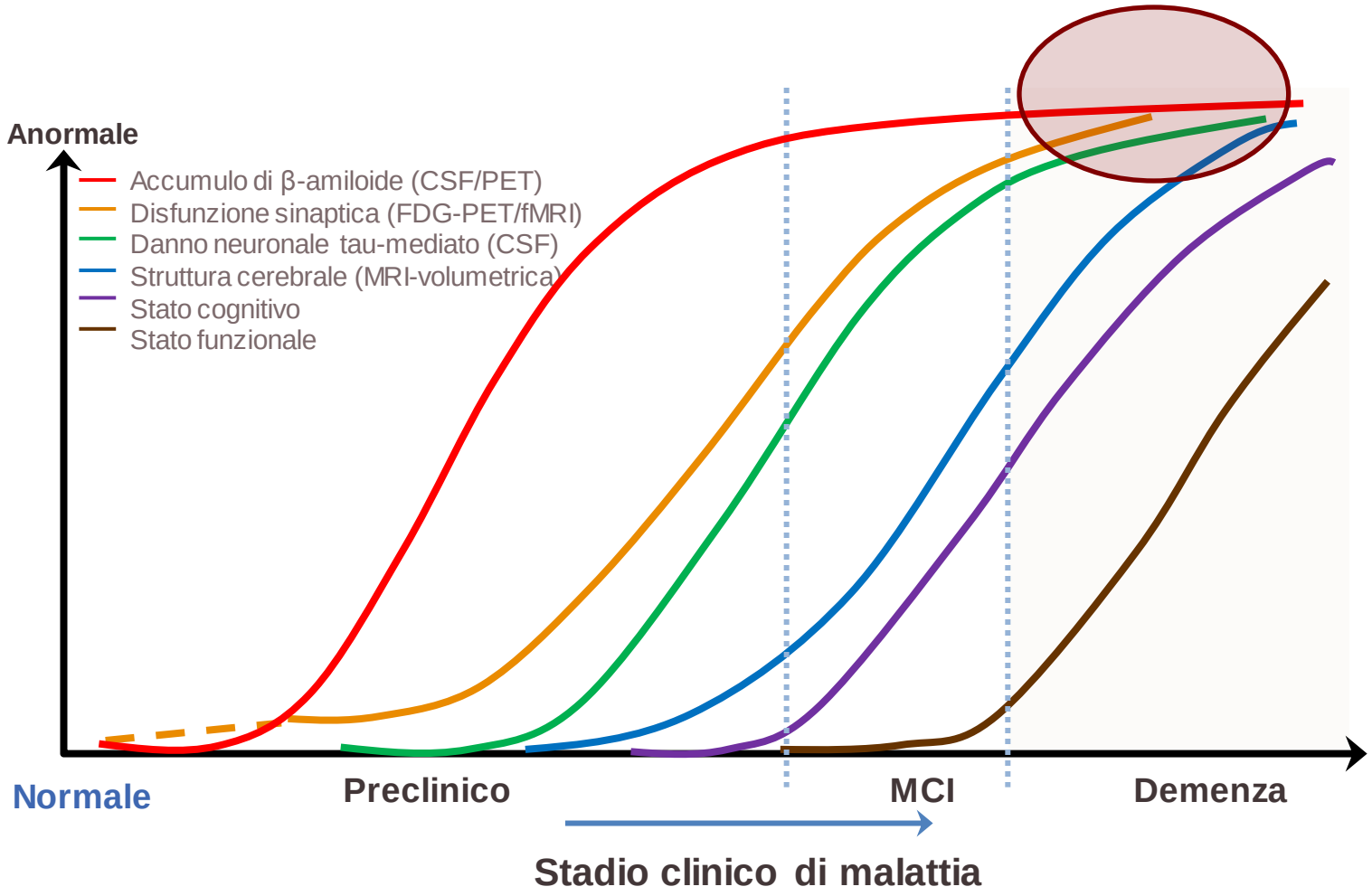
Effect of a *CYP2D6* polymorphism on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease

Conclusioni: *Polimorfismi del gene CYP2D6 possono influire sull'efficacia clinica del donepezil nei soggetti con AD lieve-moderato.*

Pilotto, et al., Neurology, 2009

Terapia troppo tardiva?
Popolazione troppo eterogenea?

In un modello ipotetico, la positività per alcuni biomarcatori precede l'esordio clinico dell'AD



FDG, ^{18}fluorodesossiglucosio; fMRI, risonanza magnetica (MRI) funzionale, PET, tomografia a emissione di positroni

Sperling et al. Alzheimers Dement. 2011 (adapted from Jack et al. Lancet Neurol. 2010)

Alzheimer's & Dementia

2011

The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup

Guy M. McKhann[a,b,*], David S. Knopman[c], Howard Ch
Clifford R. Jack, Jr.[g], Claudia H. Kawas[h,i,j], William E
Jennifer J. Manly[m,n,o], Richard Mayeux[m,n,o], Richard
Martin N. Rossor[r], Philip Scheltens[s], Maria C. Carrillo[t], Bi
Creighton H. Phelps[w]

DSM 5: Major NCD due to AD

The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup

Marilyn S. Albert[a,*], Steven T. DeKosky[b,c], Dennis Dick
Howard H. Feldman[f], Nick C. Fox[g], Anthony Gamst[h], David M. Ho
Ronald C. Petersen[l], Peter J. Snyder[m,n], Maria C. Carrillo[o], Bill Thies
elps[p]

DSM 5: Minor NCD due to AD

Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup

Reisa A. Sperling[a,*], Paul S. Aisen[b], Laurel A. Beckett[c], David A. Bennett[d], Suzanne Craft[e], Anne M. Fagan[f], Takeshi Iwatsubo[g], Clifford R. Jack[h], Jeffrey Kaye[i], Thomas J. Montine[j], Denise C. Park[k], Eric M. Reiman[l], Christopher C. Rowe[m], Eric Siemers[n], Yaakov Stern[o], Kristine Yaffe[p], Maria C. Carrillo[q], Bill Thies[q], Marcelle Morrison-Bogorad[r], Molly V. Wagster[r], Creighton H. Phelps[r]

Studi sulla prevenzione della malattia di Alzheimer

RCT	Participanti	Trattamento	Outcomes
API: Alzheimer's Prevention Initiative	300 soggetti di famiglie colombiane (200 portatori di mutazioni del gene PSEN1) Funzioni cognitive: normali Età: > 30 anni	Crenezumab (Ab monocl. Anti-Aβ) Durata: 5 anni (analisi intermedia a 2 anni)	Primario: F. cognitive. Secondario: Biomarkers, incluse scansioni cerebrali per misurare il carico amiloideo e l'atrofia cerebrale
DIAN: Dominantly Inherited Alzheimer Network USA, Australia, UK	240 membri di famiglie con malattia ad esordio precoce; 120 con mutazioni in uno dei tre geni (PSEN1, PSEN2, APP) Funzioni cognitive: normali o lievemente compromesse Età: 18-80 anni	Gantenerumab (Ab monocl. Anti-Aβ) Solanezumab (Ab monocl. Anti-Aβ) Durata: 2 anni+ estensione di 3 anni	Una fase iniziale si avvarrà di biomarkers per identificare coloro che potrebbero beneficiare maggiormente della terapia per una fase di follow-up in cui verranno esaminate le funzioni cognitive
ADCS-A4: Anti-Amyloid Treatment of Asymptomatic AD	1500 anziani sani, includendovi 500 soggetti con scansioni cerebrali positive per deposito di amiloide Funzioni cognitive: normali Età: > 70 anni	Solanezumab (Ab monocl. Anti-Aβ) Durata: 3 anni+ estensione di 2 anni per il follow-up	Primario: F. cognitive Secondario: Biomarkers

Solomon et al, J Int Med , in press

Misure di outcome utilizzate nei trials clinici per AD ed MCI

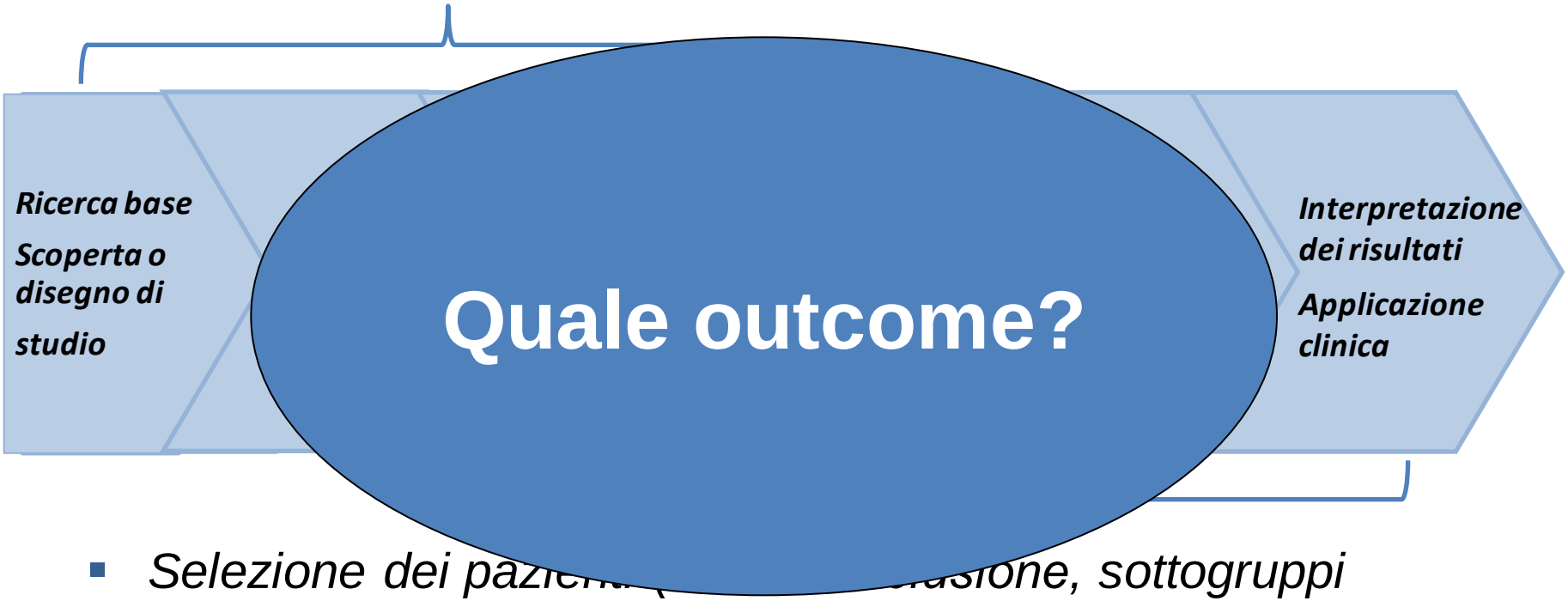
Stadio	Funzioni cognitive	Stato funzionale (ADL)	Funzionamento globale
Mini-mental State Examination (MMSE)	AD Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog)	AD Cooperative Study- Activities of Daily Living	AD Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC)
Clinical Dementia Rating Scale (CDR)			Clinical Dementia Rating Scale-sum of boxes (CDR-sb)
Global Deterioration Scale (GDS)	(MMSE)		Gottfries-Brane-Steen (GBS)
Gottfries-Brane-Steen (GBS)	Severe Impairment Battery (SIB)	Bristol ADL	

Quale outcome?

Schneider, Mangialasche, Mecocci et al., J Int Med , in press

Ruolo dei biomarkers

- *Conferma del target terapeutico*
- *Assicurare il ritiro precoce dei farmaci inefficaci*
- *Ottimizzare il dosaggio*



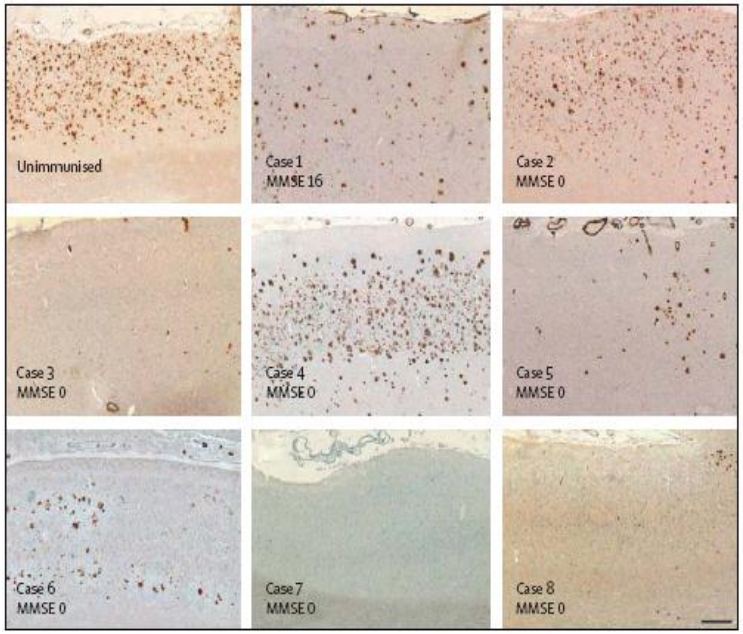
- *Selezione dei pazienti (inclusione, sottogruppi omogenei)*
- *Monitorizzazione della risposta clinica: sicurezza ed effetti sulla progressione della malattia in vivo (misure di outcome)*

Mangialasche, Mecocci et al., Lancet Neurology, 2010

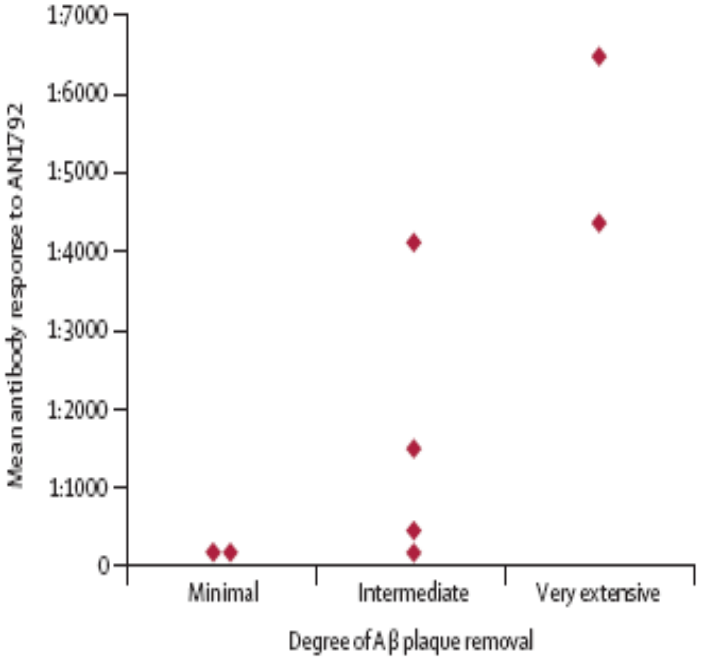
Farmaci che promuovono la clearance di Aβ : immunoterapia attiva

AN-1792 (QS-21): il primo vaccino anti-Aβ

Long-term effects of Aβ42 immunisation in AD: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase-I trial



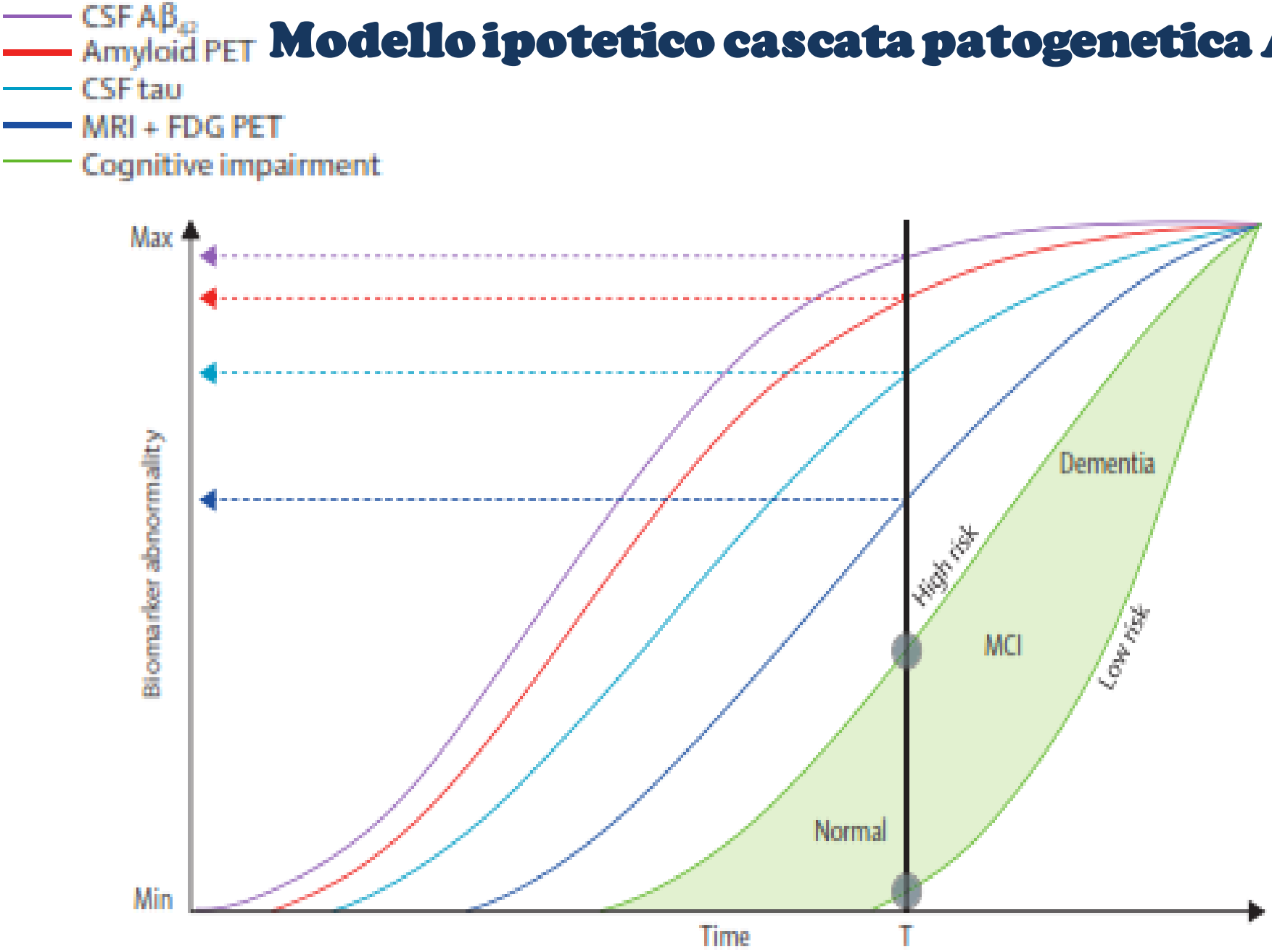
Patterns istologici dell'Aβ nella corteccia del lobo temporale dopo immunizzazione con AN1792



Risposta anticorpale al AN1792 e rimozione delle placche di Aβ

Holmes et al, Lancet Neurol 2008

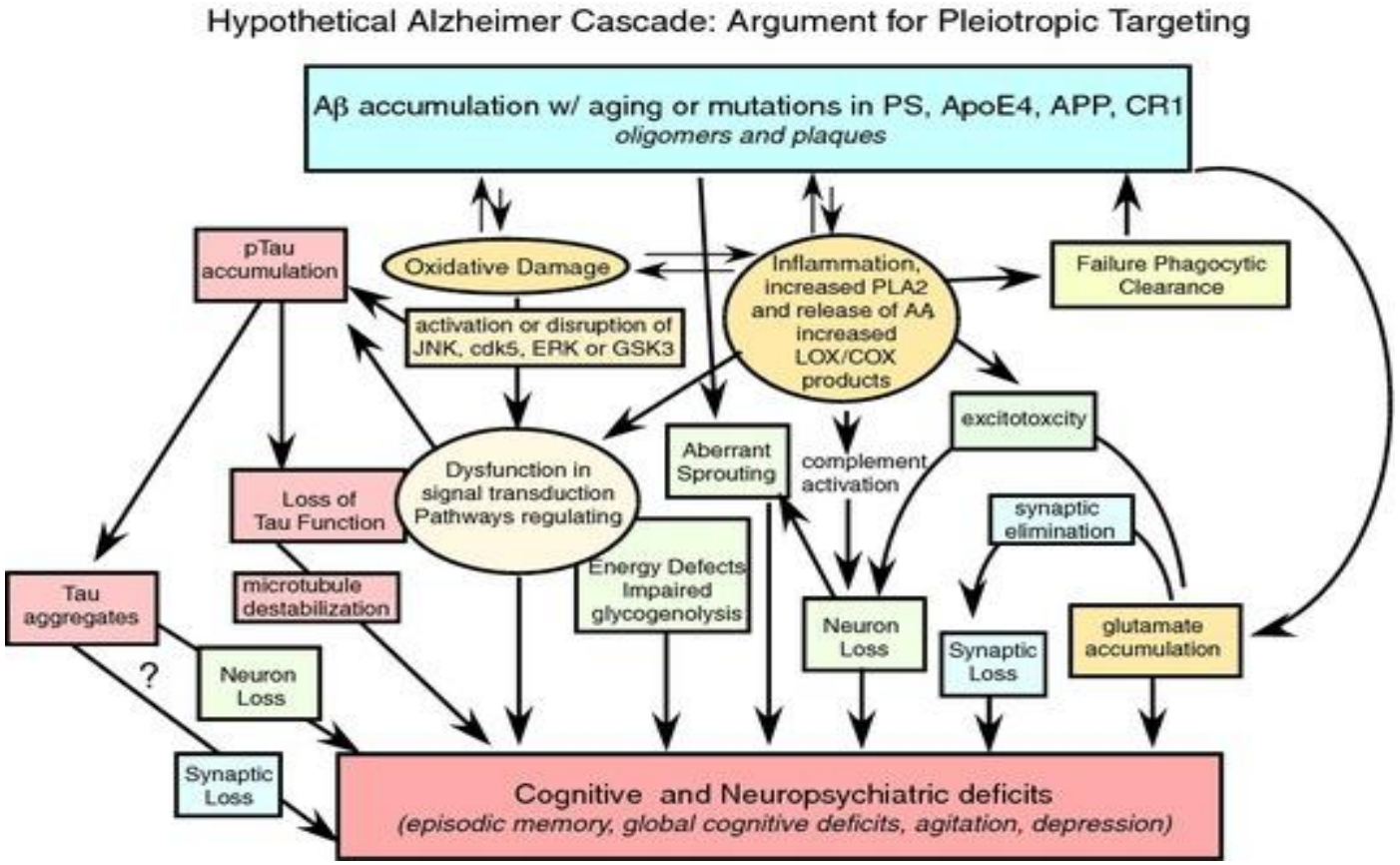
Modello ipotetico cascata patogenetica AD



Jack et al., Lancet Neurol 2013

Target sbagliato?

A tangled web of targets



Tau: GSK3 inibitori (↓ fosforilazione proteina TAU)

Nome	Fase	Risultati
Litio	**II (10 sett.)**	Nessun effetto sull'attività diGSK3 o sui biomarkers del CSF Nessun cambiamento nelle performance cognitive nell'AD lieve
Valproato	**III (2 anni)**	Nessun effetto sullo stato cognitivo e funzionale dei soggetti con AD lieve o moderato. Ridotta incidenza di agitazione e psicosi
Tideglusib	**II (24 sett.)**	Testati nell'AD lieve o moderato (completato, risultati non pubblicati)

Nome	Fase	Risultati
Methylthioninium chloride (Blu di Metilene)	**II (24 sett.)** **III (1.5 anni)**	Funzioni cognitive migliorate nell'AD moderato con l'assunzione di 60 mg, nessun effetto con 100 mg In corso: nuova formulazione (↑biodisponibilità) testata nell'AD lieve-moderato.

Tau: vaccino

Name	Phase	Results
AADvac1	**I (12 sett.)**	In corso: farmaco testato nell'AD lieve-moderato.

E nel futuro?

Sviluppo dei farmaci per l'AD: nel futuro?

• Target: diversi meccanismi sono ritenuti importanti nella patogenesi dell'AD (proteina tau, infiammazione, metabolismo glucidico, OS/NS)

• Metodologia degli RCT:

✓ Durata maggiore: (AChEIs: 6 mesi→12-18 mesi per i candidati alla terapia→ 2+3 anni per i trials di prevenzione)

✓ Nuovi criteri diagnostici (NIA-AA, DSM5): stadi più precoci e popolazione più omogenea (biomarkers)

✓ Feedback dagli enti regolatori (FDA, EMA): strategie di reclutamento (es. utilizzo dei biomarcatori), misure di outcome (es. CDR-SB)

Sviluppo dei farmaci per l'AD: nel futuro?

Diagnosi precoce di AD

- ***implicazioni etiche,***
- ***implicazioni di sanità pubblica,***
- ***sostenibilità economica per i RCTs***

Uso dei biomarcatori

- ***quanto è realistico un utilizzo ad ampio raggio nei setting clinici?***
- ***qual è l'efficacia terapeutica negli oldest old?***
- ***approvazione di nuovi farmaci: chi sarà rimborsato?***

PERSPECTIVE

nature medicine 2011

Resolving controversies on the path to Alzheimer's therapeutics

Dennis J Selkoe

A final point: it would be fair to our patients and their families if some of the lay press coverage of issues arising in Alzheimer's disease research became more measured and less provocative. Although new findings from preclinical research or early clinical trials can seem exciting, they rarely deserve front-page coverage before their full importance for the human disorder has been established. We should resist overselling the clinical relevance of animal studies or the outcomes (positive or negative) of small phase 2 studies. Our field is in a sensitive situation: its promise is palpable, but its potential for disappointment is great.

Conclusioni

C'è necessità di scoprire nuovi target terapeutici per l'AD. Soltanto quei farmaci che agiscono sulla trasmissione colinergica hanno mostrato un significativo anche se modesto effetto clinico nelle fasi avanzate degli studi clinici.

Vi è l'opportunità di migliorare i metodi di sviluppo degli studi. La fase 2 dovrebbe fornire dati dimostrativi sui quali costruire la fase 3 che dovrebbe pertanto essere confermatoria e NON nuovamente sperimentale.

Tali cambiamenti sulla metodologia di studio possono aprire nuove porte per lo sviluppo di nuovi farmaci per l'AD.

Vecchi e nuovi

metodi per lo sviluppo di

farmaci antidemenza:

quali vantaggi?

GRAZIE PER L'ATTENZIONE