



AD - Diagnosis & Treatment in the era of DMDs

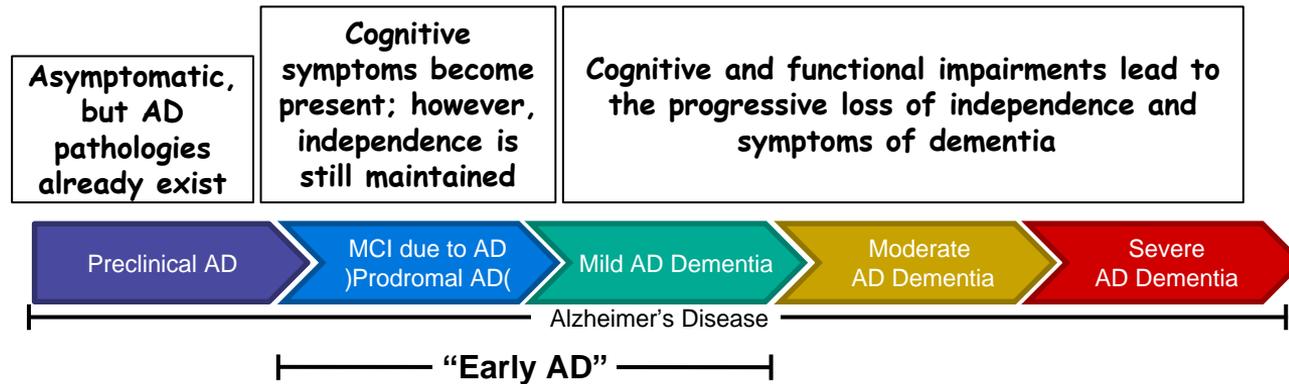
Noa Bregman, MD
Director of the Cognitive Neurology Unit
Tel Aviv Medical Center

Disclosures

Dr. Bregman has received speaker's fee for this talk from Medison

The Alzheimer's disease continuum

AD encompasses a disease continuum ranging from clinically silent, regionally limited pathologic changes in the brain (many years prior to noticeable symptoms) to subtle cognitive changes, mild cognitive impairment, and then the dementia stage ¹⁻³



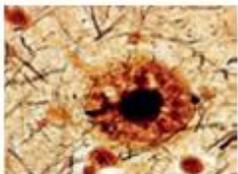
The progression of AD occurs along a continuum, starting from preclinical neuropathological changes to severe AD and associated symptoms of dementia ^{1,2}

AD, Alzheimer's disease; MCI, mild cognitive impairment .

.1Cummings J, et al. Am J Neurodegener Dis. remiehzIA .3 ;42-3:30;2016 .siD zIA verP J „la te MA gninwoD .2 ;216-205:(3)1;2012s Association. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2020 Mar .10

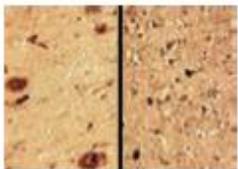
Pathophysiology

Misfolded and aggregated $A\beta$ species



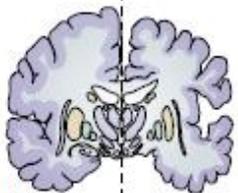
A+

Misfolded and aggregated 3R/4R tau protein



T+

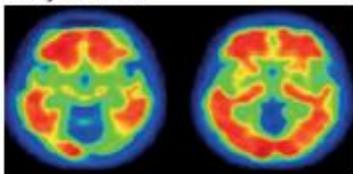
Neuronal loss, axonal damage and neurodegeneration



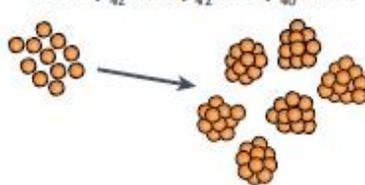
N+

Biomarkers

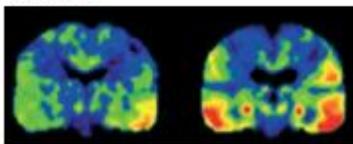
Amyloid PET



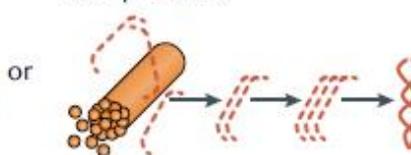
CSF $A\beta_{42}$ or $A\beta_{42}$ to $A\beta_{40}$ ratio



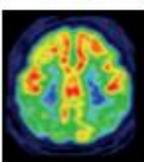
Tau PET



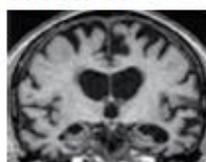
CSF p-tauXX



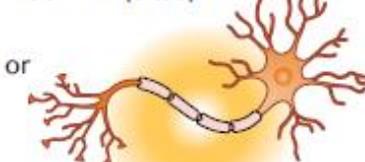
^{18}F -FDG PET



Structural MRI



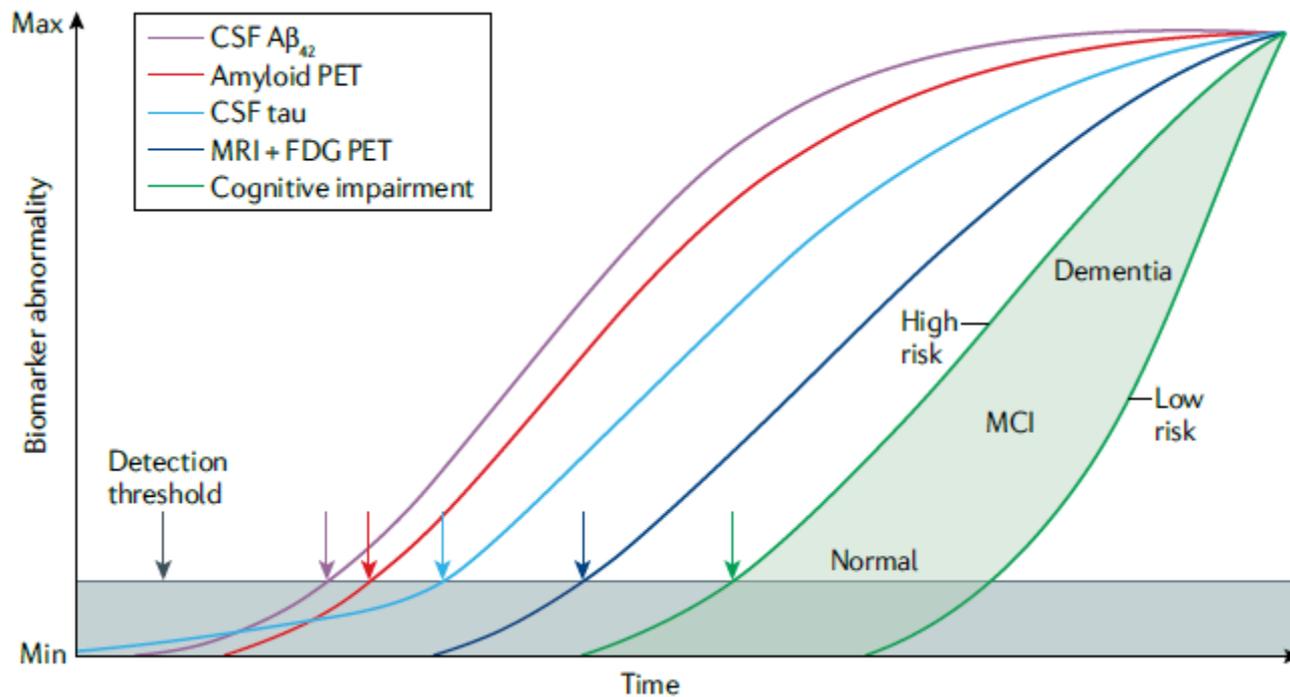
CSF NfL (t-tau)



Current biomarkers of the AT(N) system

Profile	Biomarker category	AD continuum?
A-T-N-	Normal AD biomarkers	No
A+T-N-	AD pathological change	Yes
A+T+N-	AD	
A+T+N+		
A+T-N+	AD and concomitant suspected non-AD pathological change	
A-T+N-	Non-AD pathological change	No
A-T-N+		
A-T+N+		

Temporal evolution of AD pathophysiology and biomarkers



Prevalence

- More than 1 in 9 people (65 and older) has AD dementia (11.3%)
- The percentage of people with Alzheimer's dementia increases with age:
 - 5.3% of people age 65 to 74
 - 13.8% of people age 75 to 84
 - 34.6% of people age 85 and older
- People younger than 65 can also develop Alzheimer's dementia, but it is much less common and prevalence is uncertain¹

בסוף שנת 2019 מנתה אוכלוסיית האזרחים הוותיקים (<גיל 65) בישראל מיליון ו-93 אלף איש, מתוכם 606 אלף נשים ו-487 אלף גברים. כ-40% מהאזרחים הוותיקים הם בני 75 ומעלה.²

- הימצאות דמנציה בבני 65 ומעלה הייתה 6.4% ב-2016, כלומר כ-70,000 אנשים
- בני 85 ומעלה - 22%³

¹2021ALZHEIMER'S DISEASE FACTS AND FIGURES

²הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה: נתונים על אזרחים ותיקים 2020

³דו"ח סקר דמנציה בבני 45 ומעלה לשנת 2016, משרד הבריאות

Incidence in Israel ?

- בשנת 2016 אובחנו עם דמנציה 12,233 איש בני 45 ומעלה
- היארעות הדמנציה בבני 45 ומעלה הייתה 0.49%
- היארעות הדמנציה בבני 65 ומעלה - 1.29%
- שיעורי היארעות דמנציה בנשים היו גבוהים מהשיעורים בגברים

כלומר, כ 14,000 אנשים בשנה מאובחנים עם דמנציה

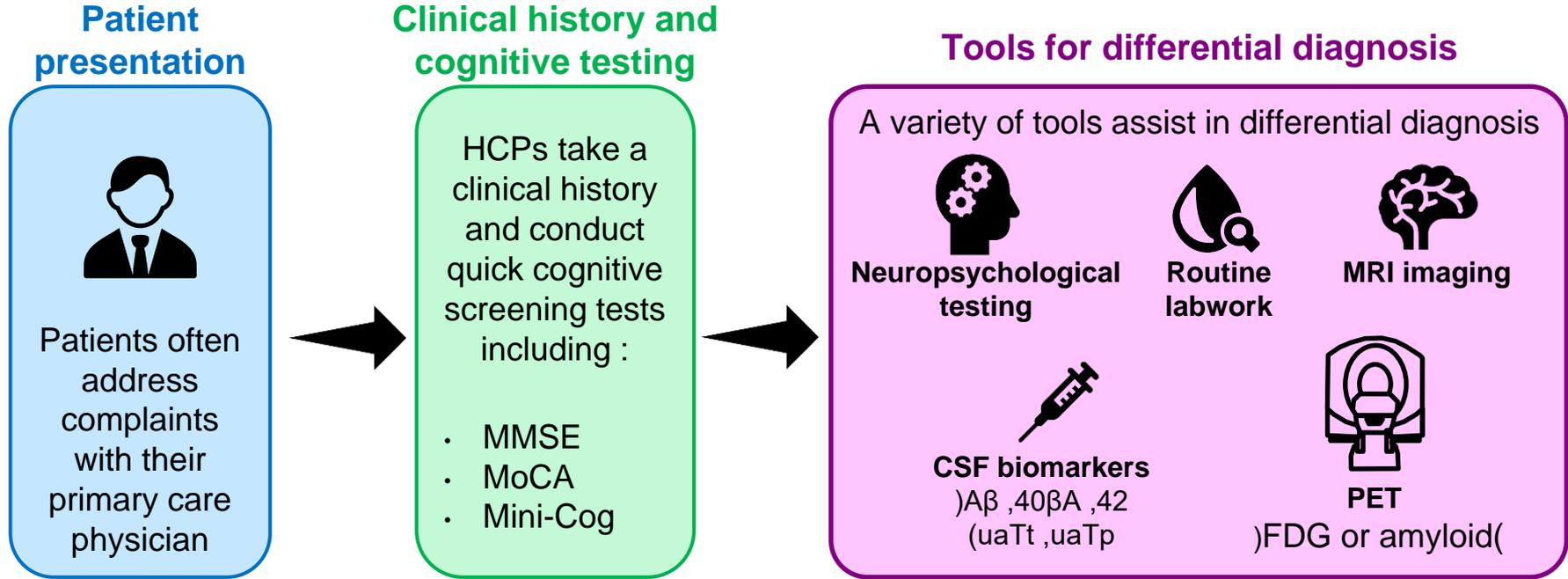
- A systematic review of more than 30 studies of MCI reported that **16.6% of people age 65 and older had MCI**
- Studies assessing biomarkers for AD with PET scans have reported that about half of people with MCI have Alzheimer's-related brain changes
- Therefore, **roughly 8% of people age 65 and older** – or approximately 5 million older Americans – may have **MCI due to AD¹**

מכאן אפשר להניח שבישראל חיים כ- 90,000 אנשים מעל גיל 65 עם MCI על רקע מחלת אלצהיימר

Underdiagnosis of Alzheimer's and Other Dementias in the Primary Care Setting

- Outside of research settings, a substantial portion of those who would meet the diagnostic criteria for Alzheimer's and other dementias are not diagnosed with dementia by a physician
- Because AD dementia is often underdiagnosed –and if it is diagnosed by a clinician, people are often unaware of their diagnosis –a large portion of people with AD may not know they have it

Approaching an Alzheimer's disease diagnosis



Approved assessments and diagnostic flow may vary by country as well as by centres or providers within a country

Aducanumab

**Aducanumab is not registered in Israel
For details, please refer to the full prescribing information**

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ADUHELM™ safely and effectively. See full prescribing information for ADUHELM.

ADUHELM™ (aducanumab-avwa) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2021

INDICATIONS AND USAGE

ADUHELM is an amyloid beta-directed antibody indicated for the treatment of Alzheimer's disease. This indication is approved under accelerated approval based on reduction in amyloid beta plaques observed in patients treated with ADUHELM. Continued approval for this indication may be contingent upon verification of clinical benefit in confirmatory trial(s). (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection:

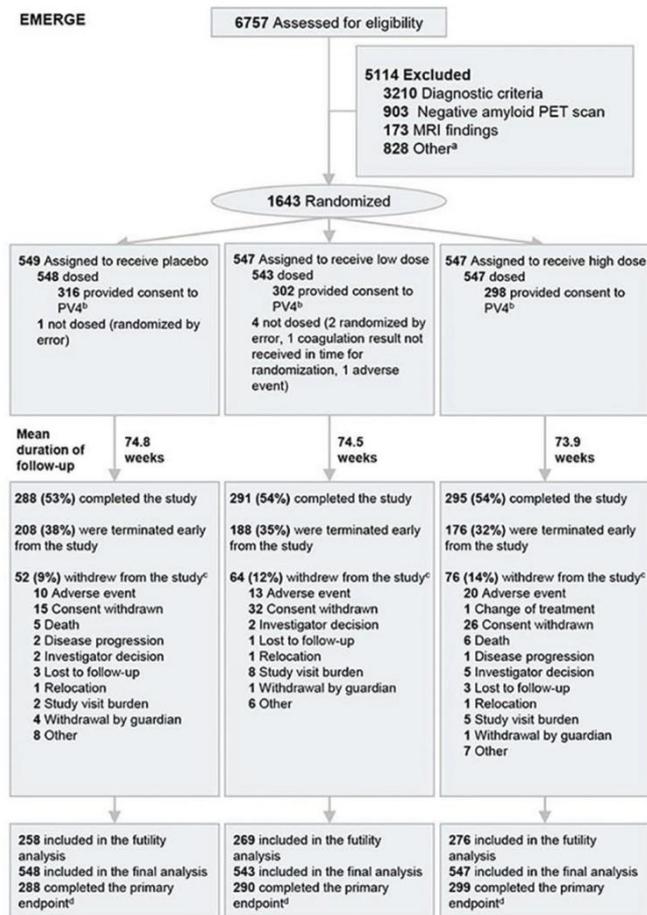
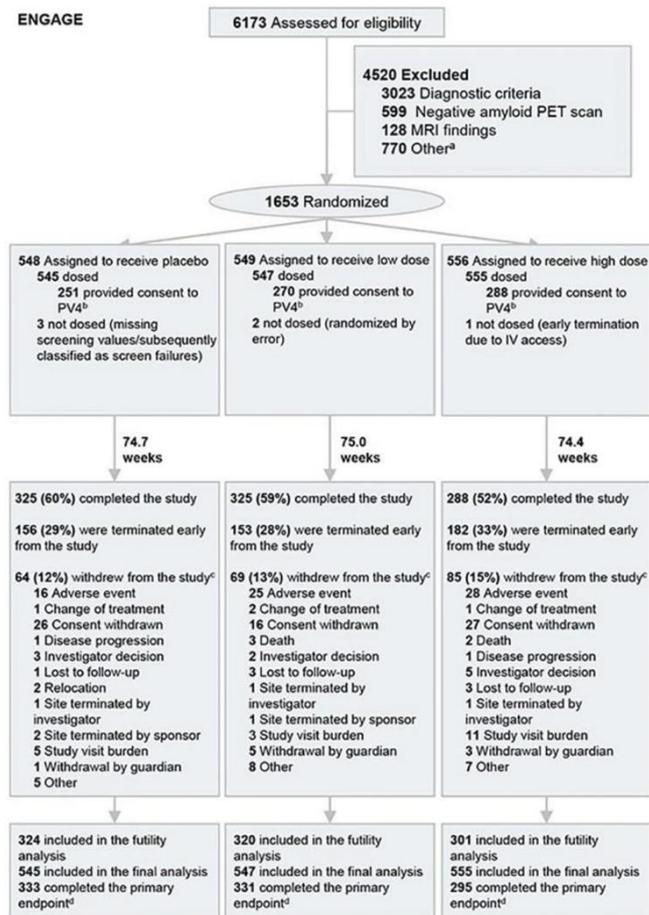
- 170 mg/1.7 mL (100 mg/mL) solution in a single-dose vial (3)
- 300 mg/3 mL (100 mg/mL) solution in a single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

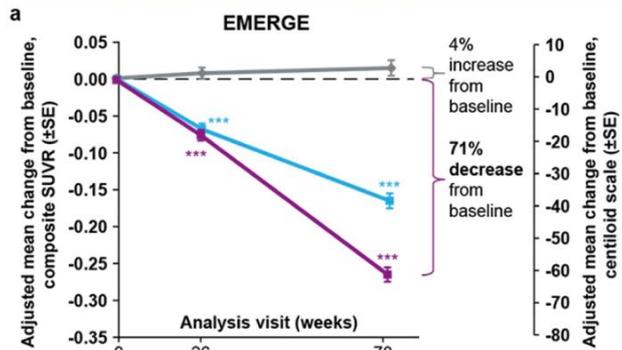
None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

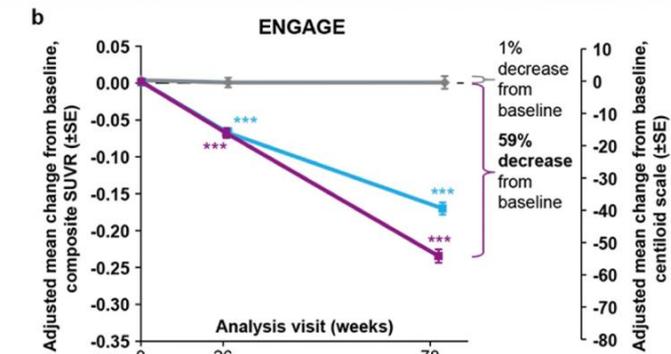
- Amyloid Related Imaging Abnormalities (ARIA): Enhanced clinical vigilance for ARIA is recommended during the first 8 doses of treatment with ADUHELM, particularly during titration. If a patient experiences symptoms which could be suggestive of ARIA, clinical evaluation should be performed, including MRI testing if indicated. (2.2, 5.1)
- Hypersensitivity Reactions: Angioedema and urticaria have occurred. If a hypersensitivity reaction occurs, promptly discontinue the infusion of

EMERGE**ENGAGE**

Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. J Prev Alzheimers Dis 2022

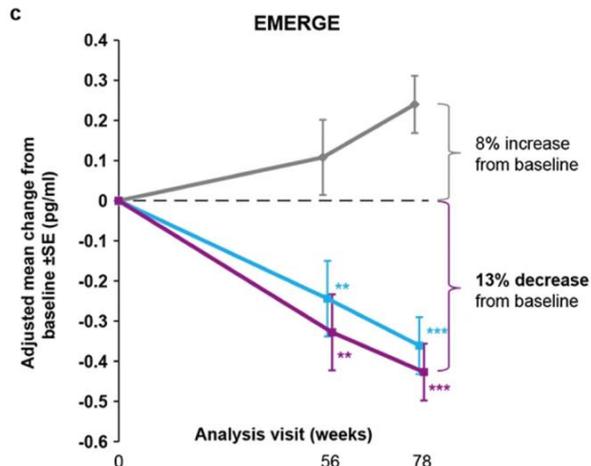


Placebo	n=159	129	93
Low-dose adu	n=159	129	100
High-dose adu	n=170	138	109

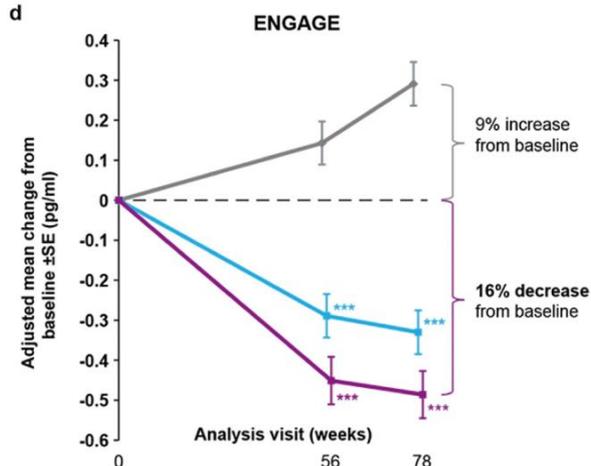


Placebo	n=204	168	124
Low-dose adu	n=198	169	138
High-dose adu	n=183	156	112

Longitudinal change from baseline in amyloid PET (composite SUVR and centiloid) and plasma p-tau181



Placebo	n=287	177	273
Low dose	n=293	172	269
High dose	n=290	168	271



Placebo	n=333	301	325
Low dose	n=331	299	322
High dose	n=281	242	274

Summary :1

- **EMERGE:** aducanumab high dose demonstrated reduced clinical decline, as evidenced by a statistically significant treatment effect on change from baseline in CDR-SB (primary endpoint) compared to placebo ($p = .0001$, [22%]-10.3978 ta (0.0120weeks
- The estimate of the treatment effect favored aducanumab across all prespecified subgroups of interest
- Statistically significant differences from placebo were observed in the aducanumab high dose group on all secondary efficacy endpoints evaluated at 78 weeks
- The estimate of the treatment effect favored aducanumab across most prespecified subgroups of interest for the secondary efficacy endpoints

Summary :2

- **ENGAGE:** No statistically significant differences were observed between the aducanumab-treated and placebo-treated patients on the primary efficacy endpoint, the change from baseline in CDR-SB score at 78 weeks
- **In sub-studies of EMERGE and ENGAGE,** aducanumab lowered amyloid beta plaque levels in the brain, producing reductions at both aducanumab low dose and high dose levels and at both Weeks 26 and 78, ($p < 0.0001$)
- The magnitude of reduction was time- and dose-dependent. In the long-term extension of Study 1 and Study 2, we saw a level equal to the placebo group in 132 weeks. In patients initially randomized to aducanumab

Safety data

Amyloid-Related Imaging Abnormalities (ARIA)

ARIA refers to radiographic abnormalities observed with anti-A β antibodies

- **ARIA-Edema (ARIA-E)**: vasogenic edema or sulcal effusion
- **ARIA-Hemorrhage (ARIA-H)**: brain microhemorrhages or localized superficial siderosis

May result from increased cerebrovascular permeability as a consequence of antibody binding to deposited amyloid-beta

EMERGE and ENGAGE: safety

Summary

- ARIA-E is most common adverse event among aducanumab-treated patients
 - Mainly mild or moderate MRI severity and transient
 - Asymptomatic in majority of patients
 - Can be mitigated with routine MRI monitoring and dosing management
- The most common adverse reaction resulting in study withdrawal in the combined placebo-controlled and long-term extension periods was ARIA-H superficial siderosis

Aducanumab: Appropriate Use Recommendations

J. Cummings¹, P. Aisen², L.G. Apostolova³, A. Atri⁴, S. Salloway⁵, M. Weiner⁶

Table 5. Resources needed for the appropriate use of aducanumab (Expert Panel Recommendations)

- | |
|--|
| • Clinicians skilled in the detection and recognition of early AD |
| • Amyloid PET access or access to individuals with lumbar puncture expertise |
| • Experts in amyloid PET interpretation or CLIA-certified laboratory available for CSF measurements |
| • Infusion resources (office/clinic; general infusion center; AD-specific infusion center; home infusion with visiting nurse) |
| • MRI access |
| • Experts proficient in recognition of ARIA on MRI |
| • Experts proficient in clinical recognition and management of ARIA |
| • Family and patient education and support resources |
| • Clinicians and staff who deliver culturally competent care |
| • Genetic counseling available for patients with questions regarding implications of APOE genotyping and interpretation of genetic testing |

תיאור מקרה - מטופל ב Aducanumab

בן 52, נ + 3, יליד ישראל, מהנדס תוכנה במקצועו

ביקור ראשון 10/2020

מתאר קושי בזיכרון לטווח קצר. כך למשל, שוכח דברים שנאמרו לו כעבור זמן קצר. דברים חשובים לדבריו זוכר היטב. מרגיש לא מרוכז. מוסח בקלות. יש תיאור של חזרה על אמירות ושאלות. כך למשל, שכח שיש אוכל מוכן עבורו לצהריים והכין אוכל חדש. אשתו מבקשת ממנו משהו ואחרי 10 דקות יכול לשאול שוב. מגיע לסופר ושוכח מה הפריטים שצריך היה לקנות. גם הילדות שמות לב לקשיי הזיכרון. אין תיאור של קושי בתפקודי שפה. מתאר כי מאז ומתמיד היה קושי בהתמצאות מרחבית. אין שינוי בעניין זה. אין תיאור של קושי בהתמצאות בזמנים. מדובר על מהלך של כשנתיים, מחמיר מאד בחודשים האחרונים.

מבחינה תפקודית - מתגורר עם אשתו ו 3 בנות צעירות.
עובד מהבית בשנים האחרונות בסחר בניירות ערך. בעבר עבד בהייטק בתמיכה טכנית (מהדנס תכנה בהכשרתו).
בבקרים מארגן את הבנות. נמצא עימן הרבה. קשה יותר לעומת העבר - בעיקר בהתארגנות.
אין תיאור של קושי בביצוע פעולות יומיומיות. מתוארת איטיות לעומת העבר.
אשתו אחראית בד"כ על סידורים וקניות. אחראי על ניהול כספים.
נוהג ברכב - לא מתאר קושי בנהיגה.
פעילות גופנית - רץ 3 פעמים בשבוע
שינה - מאז ומתמיד שנתו קלה. לעיתים קרובות קם עייף. נבדק במעבדת שינה ונראה היה כי לא נמצא בשלבים העמוקים של השינה
זמן מספק.
תיאבון - שמור. תזונה מלאה. משקל יציב.

מבחינה התנהגותית - מצב רוחו מתואר כמדוכדך לעיתים קרובות. נוטה להלחץ לאחורונה גם סביב מצבים שלא אמורים להיות
מלחצים. מתקשה מאד כאשר יש כמה דברים במקביל, או סביב ויכוחים עם הבנות.
לעיתים מתפרץ ואז הולך להיות לבד ונרגע.

הרגלים

מעשן/ת: לא

אלכוהול: לא

סמים: לא

שינה: אינה תקינה

פעילות גופנית: סדירה

מחלות במשפחה

Dementia - late onset - unspecified (אמ)

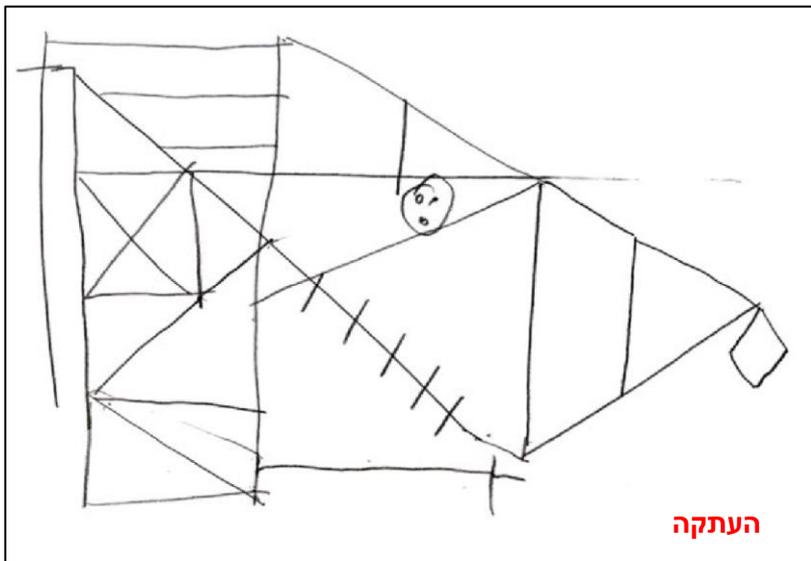
לא ידוע שימוש בתרופות קבועות

לא ידועה רגישות לתרופות

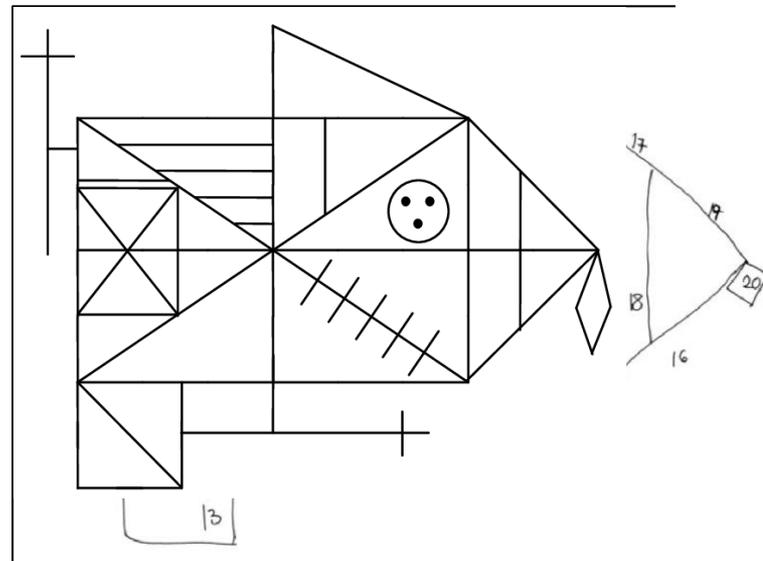
סיקור כאב

בדיקה קוגניטיבית:

זיכרון עבודה מילולי (זכירת ספרות, WAIS-III) ממוצע נמוך (5 ספרות קדימה; 4 ספרות אחורה)
מעקב מוטורי-חזותי (מבחני מסלולים א' וב') מסלולים א' – ממוצע; מסלולים ב' – לקוי
למידה של רשימת מילים (RAVLT) לקוי. 8/15 מילים לאחר 5 ניסיונות
זיכרון מושהה לרשימת מילים (RAVLT) לקוי. 0/15 מילים לאחר 20 דקות
זיהוי מילים שנלמדו (RAVLT) לקוי. 11/15 מילים זוהו נכון לצד 11 תשובות "כן" שגויות
זיכרון מידי ומושהה לסיפורים זיכרון מידי – ממוצע נמוך; זיכרון מושהה – לקוי; זיהוי – לקוי
העתקה (ROCF) לקוי
זיכרון חזותי (ROCF) זיכרון מידי ומושהה – לקוי
שיום תמונות (מבחן קוה) ממוצע גבוה
שטף מילולי פונמי וסמנטי שטף פונמי – ממוצע; שטף סמנטי – ממוצע
ידע כללי (ידיעות, WAIS-III) ממוצע
היגיון חזותי (מטריצות, WAIS-III) ממוצע



העתקה



זיכרון מידי



זיכרון מושהה

בן 52, נמצא במעקב בשל ירידה קוגניטיבית.

עבר בירור מקיף וכעת הגיעו לביקור אחרי קבלת תוצאות מיפוי מוח PET AMYLOID.

יש הפרעת זיכרון משמעותית - חוזר על אמירות ושאלות גם בטווח של דקות. שוכח אירועים שקרו לאחרונה.

מבחינה תפקודית - לא עובד מזה כשנתיים.

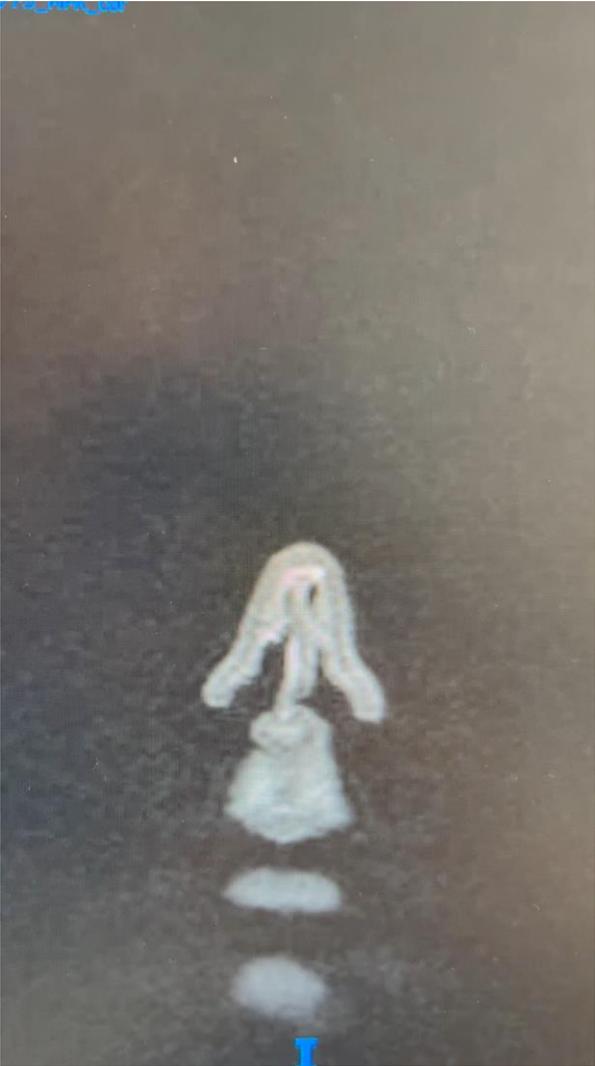
אשתו מתזכרת אותו בכל דבר. רושמת לו מה צריך לעשות - איפה הבגדים, מה צריך לשים בכריך, באיזו שעה הגן נפתח (אם הולך להביא את הילדה לגן).

מתקשרת להזכיר לאסוף את הילדה מהגן.

משאירה לו אוכל לצהריים ומתקשרת לומר איפה האוכל. כאשר לא מזכירה לו, מגיעה בערב ורואה שלא אכל.

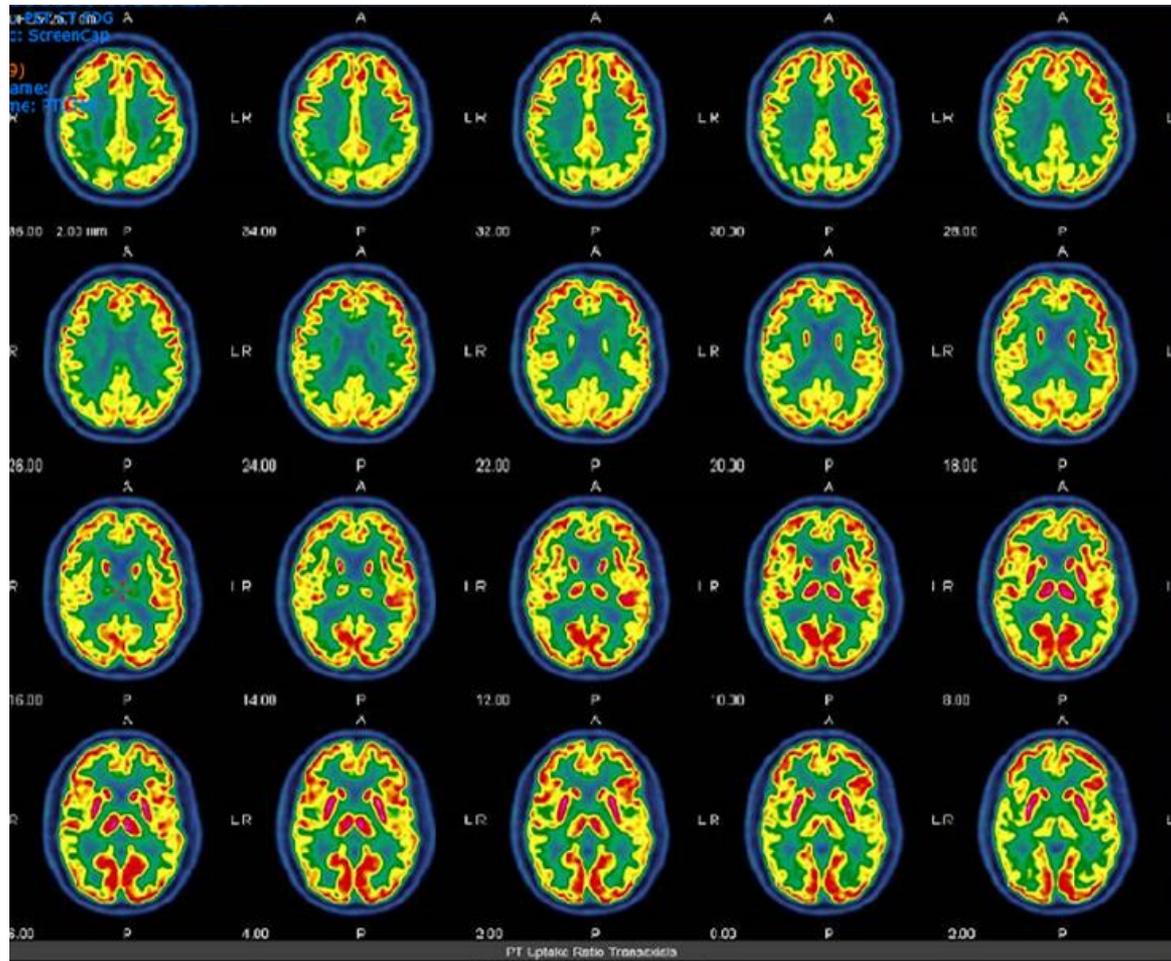
יש תיאור של קושי בהתמצאות מרחבית ונעזר בוויז. לא קרה שהלך לאיבוד.

Brain MRI 1/2021

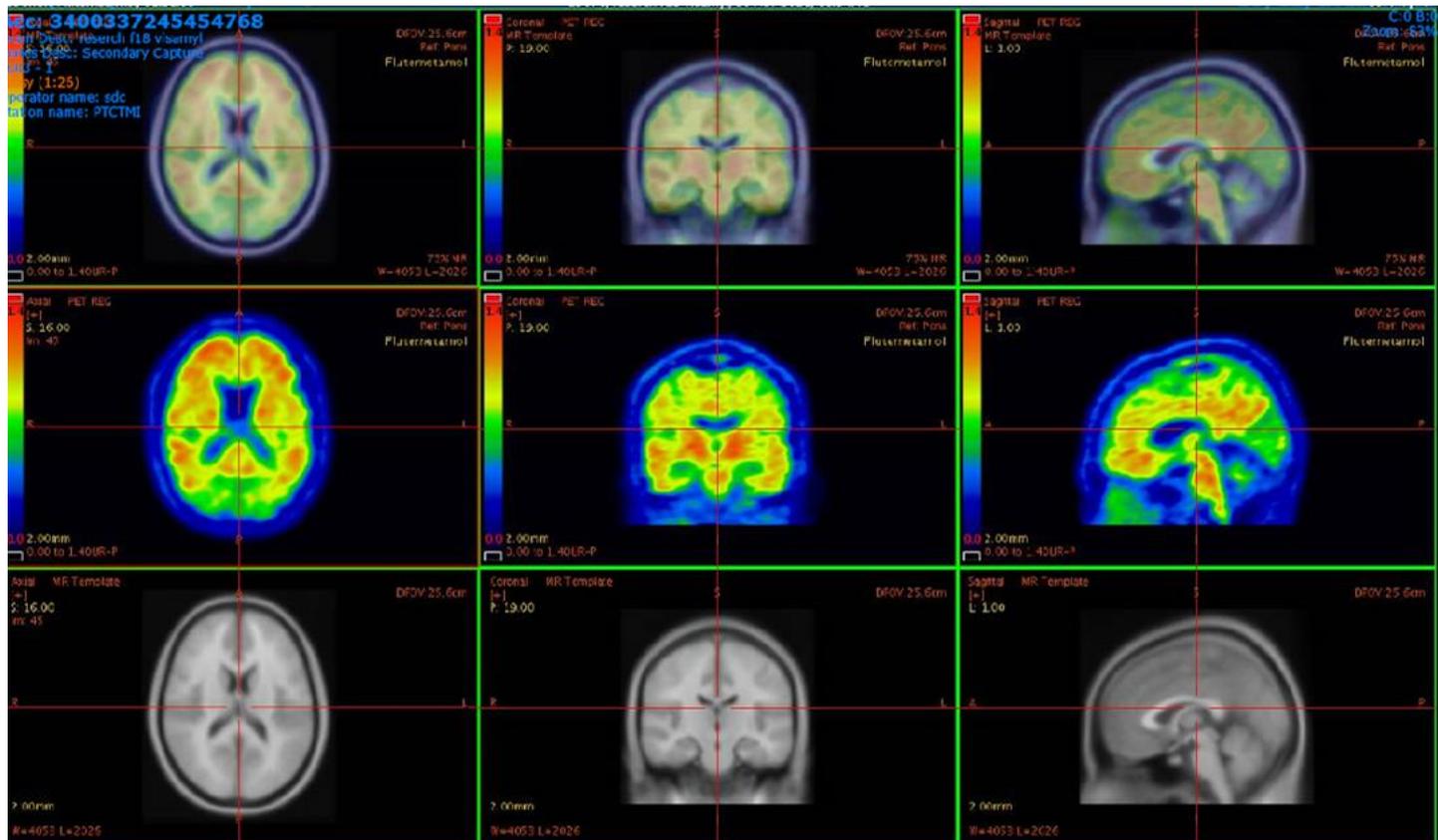


FDG-PET 12/2021

ביצע ניקור מותני - רמת Tau 431. פאנל נוגדנים שלילי



Visamy1-PET
12/2021



לסיכום: בן 52, עם תמונה של ירידה קוגניטיבית עם מרכיב
אמנסטי משמעותי.

עבר בירור נרחב. ממצאי הבירור תומכים באבחנה של מחלת
אלצהיימר:

- Young Onset AD

החל טיפול ב Aducanumab

Thank you

Questions ?

`noabr@tlvmc.gov.il`