Sabirnetug och ALTITUDE-AD – vad innebär resultaten för oligomerhypotesen?

Vad är sabirnetug?

Sabirnetug, tidigare ACU193, är en humaniserad monoklonal IgG2-antikropp som utvecklats av Acumen Pharmaceuticals för behandling av Alzheimers sjukdom. Den härstammar från musantikroppen 3B3, som togs fram genom immunisering av möss med syntetiska, lösliga Aβ42-aggregat, så kallade ADDLs (amyloid-β-derived diffusible ligands). Antikroppen humaniserades och affinitetsmognades därefter inom ett forskningssamarbete mellan Acumen och Merck.

Enligt Acumen binder sabirnetug selektivt till ett brett spektrum av lösliga Aβ-oligomerer, som företaget beskriver som särskilt toxiska och sjukdomsdrivande former av Aβ. Företaget har rapporterat mer än 500-faldig oligomerpreferens framför monomerer i konkurrens-ELISA, lägre reaktivitet mot fibriller och begränsad eller ingen bindning till amyloidplack i vävnadsanalyser. Den avsedda verkningsmekanismen är att hindra oligomererna från att binda till och skada nervcellernas synapser, snarare än att primärt avlägsna plack.

Sabirnetug tolererades generellt väl i fas 1-studien INTERCEPT-AD och har därefter utvärderats i fas 2-studien ALTITUDE-AD, där den kliniska effekten undersöktes hos patienter med tidig Alzheimers sjukdom.

Vad visade ALTITUDE-AD?

Sabirnetug visade ingen klinisk nytta i ALTITUDE-AD vid de undersökta doserna hos patienter med tidig Alzheimers sjukdom. Studien omfattade 542 deltagare och uppnådde varken det primära effektmåttet, förändring i iADRS efter 18 månader, eller de viktigaste sekundära effektmåtten, däribland CDR-SB. Enligt Acumen sågs ingen meningsfull skillnad mellan behandlingsgrupperna och placebo.

Samtidigt minskade amyloidplackbördan statistiskt signifikant vid båda dosnivåerna. ARIA-E, det vill säga amyloidrelaterade ödem eller vätskeansamlingar som upptäcks med magnetkamera, rapporterades hos omkring 10 procent av de sabirnetugbehandlade deltagarna.

På basis av studieresultaten har Acumen meddelat att utvecklingen av sabirnetug skall avslutas.

Var resultatet väntat?

Det fanns redan tidigare vetenskapliga skäl att ifrågasätta hur selektiv sabirnetug egentligen är mot sjukdomsrelevanta oligomerer. I en artikel från 2022 (Sandberg et al. https://link.springer.com/article/10.1186/s13195-022-01141-1) diskuterade vi

skillnaden mellan selektivitet för multivalenta Aβ-aggregat och specificitet för en struktur som är unik för oligomerer, och uppmärksammade att data för ACU193 och dess föregångare (musantikropp) inte entydigt stödde den senare beskrivningen.

Notera att detta var en mekanistisk invändning, inte ett bevis för att studien skulle misslyckas. Resultatet aktualiserar invändningen, men fastställer inte vilken egenskap hos antikroppen eller behandlingen som var avgörande för utfallet.

Motbevisas oligomerhypotesen?

Nej, absolut inte av denna studie ensam. Resultatet är negativ evidens för just sabirnetugs behandlingsstrategi. Antikroppen binder lösliga Aβ-aggregat, men publicerade vävnadsanalyser visar också reaktivitet mot plackassocierat Aβ. ALTITUDE-AD är därför inte en renodlad prövning av exklusiv bindning till en definierad oligomerspecifik struktur. Påverkan på placken i studien är i linje med denna observation.

Det är därmed för långtgående att hävda att studien motbevisar oligomerhypotesen. Den viktiga frågan är fortfarande vilka Aβ-arter som måste påverkas, i vilken omfattning och i vilket sjukdomsskede, för att ge verklig klinisk nytta. Det är inte fastställt ännu, men prekliniska data tyder på att oligomererna är de i särklass giftigaste formerna av Aβ och därför intressanta målprotein.

Hur selektiv är sabirnetug?

Oligomerpreferens är inte samma sak som oligomerspecificitet. Antikroppslinjen bakom sabirnetug har kopplats till Aβ:s flexibla N-terminala region, vilken är tillgänglig i flera olika Aβ-former, inklusive fibriller och plackassocierat Aβ. Rapporterad selektivitet varierar mellan analysmetoder och är även beroende av vem som genomför dem.

Bindningsprofilen och de kliniska resultaten stärker slutsatsen att aviditet för multivalenta aggregat bidrar väsentligt till bindningspreferensen, snarare än att bindningen kräver en unik oligomerspecifik konformation. Vävnadsanalyser med en oberoende kopia av sabirnetug visade tydlig plackassocierad bindning. Det samlade intrycket är att den är mer lik lecanemab än vad som kommunicerats, dock med en annan immunoglobulin sub-isotyp(IgG2 istället för IgG1).

Varför är aviditet relevant?

Affinitet beskriver styrkan i bindningen mellan ett enskilt antigenbindningsställe på en antikropp (paratopen) och den struktur på målproteinet som det känner igen (epitopen). Aviditet beskriver den förstärkta sammanlagda bindningen när flera

kontakter och återbindning samverkar, exempelvis när en antikropp binder till ett aggregat med många tillgängliga epitoper.

En antikropp kan därför binda betydligt starkare till aggregat än till fria monomerer utan att känna igen en oligomerspecifik struktur. Det gör analysformat, epitoptäthet och aggregatstorlek centrala för tolkningen: en hög oligomer–monomer-kvot bevisar inte ensam konformationsspecificitet.

Vad kan förklara misslyckandet?

Otillräcklig exponering vid rätt målstruktur och otillräcklig påverkan på de mest sjukdomsrelevanta Aβ-arterna är möjliga förklaringar, men ännu inte fastställda. För en antikropp med bredare aggregatreaktivitet kan bindning till rikligt förekommande Aβ-depåer avleda antikropp från sällsynta toxiska oligomerer. Begränsad passage till hjärnan kan förstärka en sådan begränsning.

Sabirnetugs IgG2-format har också lägre effektorfunktion, dvs. påverkan på t.ex. microgliaceller, än IgG1-formatet hos bland annat lecanemab, donanemab och PMN310, vilket kan påverka balansen mellan neutralisering, immuncellsmedierad clearance och inflammation. Det är dock inte korrekt att likställa IgG2 med avsaknad av all clearance eller att anta att IgG1 hade löst problemet: även gantenerumab är en IgG1-antikropp och uppnådde inte heller sina primära kliniska effektmått trots viss påverkan på placken.

Vad skiljer PMN310 från sabirnetug?

PMN310, en antikropp som utvecklas av ProMIS Neurosciences, representerar ett vetenskapligt relevant alternativt angreppssätt för att uppnå mer selektiv oligomerinriktning. Antikroppen utvecklades mot en epitop kring Aβ-regionen 13–16, alltså mot slutet av N-terminalen (som generellt sträcker sig från aminosyra 1 till 16). Publicerade prekliniska data visar bindning till lösliga Aβ-aggregat från Alzheimerhjärnor och ingen detekterbar plack- eller kärlamyloidinmärkning under de undersökta betingelserna. Detta utgör en mer uttalad skillnad mot sabirnetug än vad som kan hävdas för de flesta andra anti-Aβ-antikroppar. PMN310 och sabirnetug representerar därmed olika angreppssätt, inte utbytbara behandlingar. Sabirnetugs resultat avgör inte utfallet för PMN310; dess säkerhet och kliniska värde måste bedömas utifrån de egna avblindade studieresultaten.

Hur selektiv är PMN310 för oligomerer?

PMN310 binder inte plack, och har en rapporterad låg monomerreaktivitet i publicerade analyser, men ett absolut påstående om noll bindning är mer långtgående än data motiverar. Publicerade data är förenliga med en svag Aβ40-

monomerinteraktion, men kvantifierar inte affiniteten eller fastställer dess betydelse in vivo.

Enligt ProMIS väntas avblindade tolvmånadersresultat från PRECISE-AD under första kvartalet 2027. Studien är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 1b-studie med 144 deltagare med tidig Alzheimers sjukdom. De hittills presenterade sexmånadersresultaten är blindade och poolade över aktiv behandling och placebo. Inga ARIA-E-fall rapporterades bland 136 utvärderbara deltagare vid den aktuella datagränsen, och biomarkörförändringar redovisades, men dessa kan ännu inte tillskrivas PMN310 eller användas för att fastställa en behandlingseffekt.

Hur skiljer sig ALZ-201 från dessa antikroppar?

ALZ-201 utvecklades för att känna igen en oligomerspecifik konformation, inte enbart för att föredra större Aβ-aggregat via aviditet. Detta är en annan bindningsstrategi än den som ligger bakom sabirnetug och lecanemab. Antikroppen binder starkt till en unik epitop på oligomerstrukturen, inte till N-terminalen, och därmed ser vi ingen detekterbar bindning till vare sig monomert eller fibrillärt Aβ.

Finns stöd för målstrukturens relevans?

Ja, i ett prekliniskt försök med hjärnextrakt från personer med Alzheimers sjukdom. Extrakten immunodepleterades med ALZ-201 före exponering av primära musneuroner. Behandlingen minskade skadan på dendritiska och synaptiska strukturer, trots att den uppmätta totala Aβ-mängden inte minskade signifikant. Studien går att läsa här: https://link.springer.com/article/10.1186/s13195-022-01141-1

Resultatet stöder att ALZ-201 avlägsnade en sparsamt förekommande men biologiskt betydelsefull Aβ-komponent. Den exakta naturliga målstrukturen kunde dock inte entydigt identifieras i studien, och försöket är inte ett bevis för klinisk effekt hos patienter. Detta måste studeras i klinik.

Har ALZ-101 samma bindningsprofil?

ALZ-101 bygger på samma stabiliserade oligomerteknologi, men antikroppssvaret och därmed bindningsprofilen är bredare än för en enskild monoklonal antikropp. Djurdata stöder dock ett starkt oligomerinriktat svar och bindningsstudier visar att epitopen för dessa är densamma som för ALZ-201. Det svagare svaret mot N-terminalen som observerats i djur verkar vara obefintligt i patienter, men underlaget är ännu svagt så viss reaktivitet mot N-terminalen hos några få procent av de genererade antikropparna kan inte uteslutas, men dessa bedöms inte ha någon mekanistisk påverkan.

Vad visade fas 1-studien på ALZ-101?

Studien gav stöd för fortsatt utveckling genom resultaten för tolerabilitet och immunogenicitet, men visade inte signifikant klinisk effekt vilket inte heller var studiens avsikt. Totalt fick 32 deltagare studieläkemedel eller placebo i studiens olika delar. Inga allvarliga läkemedelsbiverkningar rapporterades, och tydliga IgG-svar framkallades hos nästan alla vaccinerade deltagare.

Potentiella effektsignaler kunde utrönas, men dessa är endast hypotesgenererande, och skall inte ses som bekräftad sjukdomsmodifiering. Inga statistiskt signifikanta skillnader mot placebo påvisades för de fördefinierade CSF-biomarkörerna eller de kognitiva och funktionella effektmåtten i den randomiserade delen. Under längre uppföljning sågs numeriska skillnader i bland annat tau, NfL och ADCOMS som motiverar fortsatt klinisk utveckling. Resultaten har publicerats och går att läsa här: https://link.springer.com/article/10.1186/s13195-026-02082-9

Vad är status för ADVANCE?

ADVANCE, ALZ-C-002, är Alzinovas planerade fas 2a-studie av ALZ-101; förberedelserna pågår inför rekrytering av den första deltagaren. Omkring 120 deltagare med tidig Alzheimers sjukdom planeras rekryteras. Studien skall genomföras i USA, EU och Storbritannien.

En uppdatering av studiedokumentationen har lämnats in till FDA, och sju amerikanska prövningscenter har valts ut. Rekrytering av den första deltagaren är målsatt till omkring årsskiftet 2026/2027.