

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA DÉCEMBRE
2022

Le buzz autour du lécanemab chez les patients Alzheimer au stade précoce: des attentes qu'il faut tempérer

Messages clés

- **Le lécanemab est un anticorps monoclonal dirigé contre la bêta-amyloïde (A β). Il ralentit le déclin cognitif et fonctionnel, par rapport au placebo, chez les patients Alzheimer au stade précoce, mais l'effet est limité.¹ La pertinence clinique de cet effet est incertaine et a même été remise en question dans des analyses parues dans le Lancet² et le BMJ³.**
- Les patients du groupe lécanemab ont été plus nombreux à présenter des effets indésirables (graves) que les patients du groupe placebo. Il s'agissait notamment de réactions liées à la perfusion, d'œdèmes cérébraux et de micro et macrohémorragies cérébrales.¹
- Le lécanemab n'a pas été évalué par des autorités sanitaires et n'est commercialisé dans aucun pays (situation au 15/12/22).
- Le fait que la médecine n'a jusqu'à présent trouvé aucune réponse substantielle à la maladie d'Alzheimer ne doit pas être utilisé comme argument pour répandre de faux espoirs parmi les patients et les aidants-proches. **Davantage d'études sont nécessaires, menées à plus long terme, pour savoir si le rapport bénéfice/risque du lécanemab est favorable.**

En quoi cette étude est-elle importante?

- **Le besoin d'un traitement capable de ralentir significativement, voire de guérir, la maladie d'Alzheimer est grand.** Un tel traitement n'est pas disponible actuellement.
- **Beaucoup d'espoir a été placé dans les traitements ciblant la protéine bêta-amyloïde (A β), sans qu'aucune percée n'ait été réalisée jusqu'à présent.** Voir aussi les Folia de mai 2016, où nous avons expliqué pourquoi les défis en matière de développement de médicaments cliniquement efficaces restent majeurs.

- Aucun bénéfice clinique n'a été trouvé dans des études antérieures ayant évalué des modulateurs de la bêta- et gamma-sécrétase (dont le sémagacestat, le tarenfluril) et des anticorps monoclonaux anti-A β (dont le bapineuzumab, le solanézumab) chez des patients atteints d'une forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer [voir Folia mai 2016].
- Deux études avec l'aducanumab (anticorps monoclonal anti-A β) chez des patients Alzheimer au stade précoce ont donné des résultats contradictoires et ont été arrêtées prématurément en raison de leur futilité. L'aducanumab a été autorisé - de manière très controversée (sur la base d'analyses a posteriori des deux études précédentes) - par la FDA, l'agence américaine du médicament [voir Folia de juillet 2021], mais a été refusé par l'EMA, l'agence européenne du médicament.
- Le ganténérumab (anticorps monoclonal anti-A β) a donné des résultats décevants dans deux études de phase 3 (communiqué Roche du 14/12/22).

- **Le lécanemab est un autre anticorps monoclonal anti-A β .** Son effet sur le déclin cognitif et fonctionnel a été évalué dans l'étude CLARITY AD. Les résultats ont été récemment publiés dans le *New England Journal of Medicine*.

Conception de l'étude et critères d'évaluation

- **Étude de phase 3 en double aveugle, contrôlée par placebo, sponsorisée par l'industrie (n=1 795, âge moyen 71 ans) chez des patients Alzheimer au stade précoce** (38% avec une démence légère due à la maladie d'Alzheimer ; 62% avec un déclin cognitif léger dû à la maladie d'Alzheimer). Le score moyen à l'échelle CDR-SB (*Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes*) au début de l'étude était de 3,2 (concernant cette échelle, voir le point « critère d'évaluation primaire »).

- Les patients avaient reçu du lécanemab (10 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines) ou un placebo pendant **18 mois**.
- **Critère d'évaluation primaire:** variation du score à l'échelle CDR-SB (*Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes*) à 18 mois. Cette échelle (de 0 à 18) mesure la sévérité des symptômes dans plusieurs domaines cognitifs et fonctionnels. Plus le score est élevé, plus le trouble est important; un score de 0,5 à 6 indique un stade précoce de la maladie d'Alzheimer.
- **Critères d'évaluation secondaires:** variation de la charge amyloïde évaluée par TEP, variation du score à d'autres échelles mesurant les capacités cognitives et/ou fonctionnelles (ADAS-cog, ADCOMS, ADCS-MCI-ADL).

Profil d'efficacité et d'innocuité

- **Critère d'évaluation primaire:** à 18 mois, le score CDR-SB s'était moins détérioré dans le groupe lécanemab (+1,21 point) que dans le groupe placebo (+1,66 point). La différence dans la variation du score est de -0,45 sur une échelle de 0 à 18, une différence statistiquement significative (IC à 95% de -0,67 à -0,23).¹
- Il y avait également une différence statistiquement significative dans la variation des scores entre les groupes en ce qui concerne les **critères d'évaluation secondaires**, à chaque fois en faveur du lécanemab.¹

- Score ADAS-cog14 : différence de -1,44 (IC à 95% de -2,27 à -0,61) (*échelle de 0-90*)
- Score ADCOMS : différence de -0,050 (IC à 95% de -0,074 à -0,027) (*échelle de 0-1,97*)
- Score ADCS-MCI-ADL : différence de 2,0 (IC à 95% de 1,2 à 2,8) (*échelle de 0-53*).

- **Effets indésirables** (lécanemab versus placebo)¹:

- **Réactions liées à la perfusion:** 26,4% (sévères dans 1,2% des cas) contre 7,4% (sévères dans 0% des cas).
- **Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde impliquant un œdème (ARIA-E):** 12,6% (symptomatiques dans 2,8% des cas, les principaux symptômes étant des céphalées, des troubles visuels et une confusion) contre 1,7% (symptomatiques dans 0% des cas).
- **Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde impliquant des microhémorragies et une hémosidérose (ARIA-H):** 17,3% (symptomatiques dans 0,7% des cas, le principal symptôme étant des vertiges) contre 9,0 % (symptomatiques dans 0,2% des cas).
- **Microhémorragies cérébrales:** 14% contre 7,6%.
- **Macrohémorragies cérébrales:** 0,6% contre 0,1%.
- Les patients du groupe lécanemab ont été plus nombreux à **abandonner** le traitement en raison d'effets indésirables: 7% contre 3%.

Quelques réflexions

- Parmi les **limites de l'étude CLARITY-AD**, citons:
 - la durée limitée de l'étude: 18 mois (un suivi en protocole ouvert est en cours);
 - un taux d'abandon assez élevé (17,2%);
 - plusieurs obstacles ayant entravé la conduite de l'étude pendant la pandémie de COVID-19 (notamment des doses manquées, des évaluations retardées).
- L'étude a utilisé le **score CDR-SB comme critère d'évaluation primaire** : à 18 mois, la différence était de -0,45 sur une échelle de 0 à 18 par rapport au placebo. Les résultats des autres échelles ont également montré des différences absolues minimales dans les scores. La différence minimale cliniquement pertinente sur le score CDR-SB n'a pas été définie à l'heure actuelle.¹ L'éditorial du Lancet² indique que la différence doit probablement être plus importante pour pouvoir être qualifiée de cliniquement pertinente.

L'éditorial du Lancet² fait référence à une étude de 2019 qui suggère que la différence minimale doit être de 0,98 (patients présentant un déclin cognitif léger dont on présumait qu'il était dû à la maladie d'Alzheimer) ou 1,63 (patients présentant une forme légère de la maladie d'Alzheimer) pour être cliniquement pertinente.

- **La pertinence clinique de l'effet du lécanemab dans l'étude CLARITY-AD est incertaine et elle est même remise en question dans un éditorial du Lancet² et un communiqué du BMJ³.** Davantage d'études sont nécessaires, menées à plus long terme, pour pouvoir répondre à la question de savoir si le lécanemab est vraiment un *game-changer* comme le suggèrent de nombreux communiqués dans les médias, et pour savoir si son rapport bénéfice/risque est favorable.^{1,2} Des

études sont en cours qui cherchent notamment à déterminer si le lécanemab permet de prévenir la démence chez les patients ayant des dépôts amyloïdes, en l'absence de symptômes.

- **La conclusion des Folia de juillet 2021 s'applique également ici:** le fait que la médecine n'a trouvé jusqu'à présent aucune réponse substantielle à la maladie d'Alzheimer n'est pas un argument pour exposer les patients à des traitements qui ont une efficacité douteuse et des effets indésirables potentiellement graves.

Sources

1 van Dyck CH, Swanson CJ et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. NEJM, 29 november 2022. DOI10.1056/NEJMoa2212948

2 Editorial. Lecanemab for Alzheimer's disease: tempering hype and hope. The Lancet 2022;400:1899 (3/12/22). DOI¹[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02480-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02480-1)

3 Mahase E. Lecanemab trial finds slight slowing of cognitive decline, but clinical benefits are uncertain. News. BMJ 2022;379:o2912 (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.o2912>) Published: 01 December 2022

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.