

Folia Pharmacotherapeutica décembre 2022

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

### Messages clés

- **Le lécanémab est un anticorps monoclonal dirigé contre la bêta-amyloïde (A $\beta$ ). Il ralentit le déclin cognitif et fonctionnel, par rapport au placebo, chez les patients Alzheimer au stade précoce, mais l'effet est limité.<sup>1</sup> La pertinence clinique de cet effet est incertaine et a même été remise en question dans des analyses parues dans le *Lancet*<sup>2</sup> et le *BMJ*<sup>3</sup>.**
- Les patients du groupe lécanémab 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.<sup>1</sup>
- Le lécanémab **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 lécanémab 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 $\beta$ ), 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.
- **Le lécanémab est un autre anticorps monoclonal anti-A $\beta$ .** 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 lécanémab (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 lécanémab (+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).<sup>1</sup>
- 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 lécanémab.<sup>1</sup>
- **Effets indésirables** (lécanémab versus placebo)<sup>1</sup>:
  - **Réactions liées à la perfusion:** 26,4% (sévéres dans 1,2% des cas) contre 7,4% (sévéres 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 hémorragie (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 lécanémab 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.<sup>1</sup> L'éditorial du Lancet<sup>2</sup> indique que la différence doit probablement être plus importante pour pouvoir être qualifiée de cliniquement pertinente.
- **La pertinence clinique de l'effet du lécanémab dans l'étude CLARITY-AD est incertaine et elle est même remise en question dans un éditorial du Lancet<sup>2</sup> et un communiqué du BMJ<sup>3</sup>.** Davantage d'études sont nécessaires, menées à plus long terme, pour pouvoir répondre à la question de savoir si le lécanémab est vraiment un *game-changer* comme le suggèrent de nombreux communiqués dans les médias, et pour savoir si son rapport bénéfice/risque est favorable.<sup>1,2</sup> Des études sont en cours qui cherchent notamment à déterminer si le lécanémab 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

<sup>1</sup> van Dyck CH, Swanson CJ et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. NEJM, 29 november 2022. DOI:

10.1056/NEJMoa2212948

<sup>2</sup> Editorial. Lecanemab for Alzheimer's disease: tempering hype and hope. The Lancet 2022;400:1899 (3/12/22). DOI:

[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

4. Walsh S, Merrick R, Richard E en Nurock S. Lecanemab for Alzheimer's disease. Editorials. *BMJ* 2022;379:o3010 (doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.o3010>) Published: 19 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](mailto:redaction@cbip.be))

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.