

Lécanémab : enfin un traitement de fond efficace dans la maladie d'Alzheimer ?

A bitter sweet symphony...



Dr Nicolas Villain^{1,2}

1. AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de neurologie, Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer, Paris

2. Sorbonne Université, Inserm U1127, CNRS 7225, Institut du cerveau, Paris

RÉSUMÉ

Le laboratoire vient de communiquer une significativité statistique indiscutable sur son critère de jugement principal : le ralentissement du déclin cognitif mesuré

sur la CDR-SB après 18 mois aux stades précoces de la maladie d'Alzheimer. La balance bénéfice/risque du médicament est-elle pour autant pertinente ?

Le 27 septembre dernier Eisai et Biogen ont annoncé, par voie de communiqué de presse, la positivité clinique d'un grand essai de phase 3 randomisé en double aveugle (environ 900 patients randomisés dans chaque bras) concernant leur anticorps monoclonal dirigé contre le peptide ABeta, le lécanémab, testé chez des patients aux stades prodromiques et de "démence légère" de la maladie d'Alzheimer (MMSE $\geq$ 22 et présentant des biomarqueurs de pathologie β -amyloïde positifs). C'est la première fois qu'un traitement aux probables propriétés "disease-modifying" démontrerait une efficacité clinique dans la maladie d'Alzheimer (le conditionnel reste de mise puisqu'il s'agit d'un commentaire à partir d'un simple communiqué de presse du laboratoire). Ceci viendrait consacrer

les décennies de recherches et d'investissements sans relâche des chercheurs, patients, médecins et de l'industrie pharmaceutique.

La méthodologie et les statistiques semblent cette fois en dehors de toute critique ($p = 0,00005$ sur le critère de jugement principal, le déclin cognitif mesuré sur l'échelle CDR-SB [cf. infra], $p < 0,01$ sur les autres critères). Il s'agit avant tout d'une excellente nouvelle qui permet de mettre un terme à la polémique qui avait entouré les essais de phase 3 de l'aducanumab et que nous avons largement commentée (N°231 et 239 de Neurologies). Ce résultat vient confirmer que ce que nous avons cru entrevoir avec l'aducanumab, malheureusement entaché de données amputées et de résultats contradictoires, ne semble pas être le fruit du hasard : une

immunothérapie anti-amyloïde semble bel et bien capable de freiner la progression de la maladie d'Alzheimer après 18 mois.

Malgré le caractère historique de l'événement, il convient de mettre en perspective les résultats qui viennent d'être communiqués par Eisai et Biogen. En effet, en tant que médecins, nous ne prescrivons pas un médicament sur la base seule de la valeur du p issu de l'analyse statistique, aussi rigoureuse et basse soit-elle. **La valeur du p nous renseigne simplement sur le fait que ce que nous observons n'est pas lié au hasard, il ne nous renseigne pas sur la pertinence clinique du résultat.** Nos décisions thérapeutiques se font à l'inverse, toujours sur la base d'une balance bénéfice/risque individuelle. Ainsi, il convient ici de ne pas se laisser aveugler par le nombre de 0 après

la virgule du p et de mieux regarder, de manière quantitative, le bénéfice et les risques du lécanémab.

Bénéfice du lécanémab

Comparaison avec les autres immunothérapies anti-amyloïde forte dose

Concernant le bénéfice : le laboratoire dit avoir observé un ralentissement de 27 % de la progression du déclin cognitif mesuré sur la CDR-SB (*Clinical Dementia Rating scale-Sum of Boxes*) après 18 mois, soit 0,45 point.

Cette différence de 0,45 point sur la progression du déclin cognitif mesuré entre les bras placebo et traités est tout à fait cohérente avec ce qui avait été observé dans les récents résultats des essais thérapeutiques impliquant des immunothérapies anti-amyloïdes forte dose testées aux stades précoces de la MA :

- l'essai de phase 2 du lécanémab (0,40 point après 18 mois),
- la phase 2 du donanémab (0,36 point après 18 mois)
- et l'un des deux essais de phase 3 de l'aducanumab (essai EMERGE : 0,39 point après 18 mois) [1].

Cela s'écarte en revanche des résultats de l'essai de phase 3 négatif de l'aducanumab (essai ENGAGE - 0,03 point après 18 mois).

Valeurs minimales cliniquement pertinentes et échelle CDR-SB

La CDR-SB est une échelle peu couramment utilisée en clinique, mais qui fait consensus dans de nombreux essais cliniques aux stades précoces de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'une échelle hybride sur 18 points (0 étant l'absence de trouble, 18 le stade le plus

avancé d'un trouble neurocognitif majeur) **évaluant les fonctions cognitives et les capacités fonctionnelles du sujet, avec une pondération particulière pour les troubles mnésiques et leurs conséquences.** L'échelle CDR permet de calculer deux scores : le score global, qui établit une classification en cinq stades d'un trouble neurocognitif (CDR 0 : absence de trouble ; CDR 0,5 : trouble neurocognitif léger/incertain ; CDR 1 : trouble neurocognitif majeur à un stade léger ; CDR 2 : trouble neurocognitif majeur à un stade modéré ; CDR 3 : trouble neurocognitif majeur à un stade sévère), et la « somme des boîtes » qui rend un score de 0 à 18 avec des demi-points. Les équivalences entre le score global et la SB ont été établies comme suit : CDR 0 : CDR-SB = 0 ; CDR 0,5 : CDR-SB = 0,5-4 ; CDR 1 : CDR-SB = 4,5-9 ; CDR 2 : CDR-SB = 9,5-15,5 ; CDR 3 : CDR-SB = 16-18 [2].

Dans l'essai de phase 3 du lécanémab, les patients avaient, en moyenne à l'inclusion, une CDR-SB d'environ 3,2 points. Le groupe placebo a atteint en moyenne ~ 4,9 points de CDR-SB à la fin des 18 mois de l'étude et le groupe traité, ~ 4,45 points.

En 2019, des chercheurs du groupe Eli Lilly avaient cherché à déterminer quelles étaient les valeurs minimales cliniquement pertinentes sur l'échelle CDR-SB pour un traitement donné. Au terme d'un très beau travail effectué sur plus de 20 000 participants avec un suivi longitudinal et en utilisant plusieurs méthodologies, ils avaient retenu que ces valeurs minimales correspondaient à une différence de 1 point sur l'échelle CDR-SB pour les patients au stade de trouble neurocognitif léger et de deux points pour les patients

au stade de "démence légère" [3]. Bien que, par définition, la pertinence clinique soit une donnée subjective, ces mêmes valeurs ont été retrouvées par des chercheurs de Roche lors d'une communication orale en 2019 sur 769 patients avec un trouble cognitif léger suivis pendant 12 mois [4]. **Les valeurs communiquées par Eisai et Biogen concernant l'efficacité du lécanémab semblent donc bien en deçà de ces valeurs minimales cliniquement pertinentes.**

Néanmoins, en tant que cliniciens, nous avons aussi l'habitude de nous contenter de "petits gains", notamment si les risques et la gêne liés au traitement sont minimes ou négligeables (la fameuse balance bénéfice/risque).

Risques liés au lécanémab

Les ARIA

Qu'en est-il donc des risques ? **Le risque majeur de cette classe de médicaments sont les ARIA** (*Amyloid-Related Imaging Abnormalities*) : des réactions inflammatoires et/ou hémorragiques cérébrales qui s'apparentent aux formes sporadiques inflammatoires d'angiopathie amyloïde. Le lécanémab n'y échappe pas : **21,3 % des patients traités ont développé une ARIA pendant le suivi** (contre 9,3 % dans le groupe placebo). Nous avons l'habitude de dire et de lire que ces ARIA sont bénignes, et qu'elles nécessitent simplement une courte suspension de traitement [5]. De fait, un seul cas d'ARIA grave sous aducanumab forte dose a été rapporté jusqu'ici dans la littérature [6]. Nous venons hélas d'en rapporter deux autres issus de cet essai de phase 3 du lécanémab (avec malheureusement des séquelles à

long terme) [1], et un décès possiblement imputable au lécanémab s'est produit au mois de juin dernier aux États-Unis [7]. Ces données sur les ARIA graves n'ont pas encore été détaillées par le laboratoire dans le communiqué de presse. Dans une récente méta-analyse, nous avons essayé de les quantifier au travers des diverses données déjà publiées dans la littérature concernant cette classe de médicaments : donc les données des bras fortes doses de l'aducanumab, du lécanémab ou du donanémab. Nous avons ainsi relevé sept cas sur 1 321, soit environ un cas pour 200 patients traités [1]. Ce chiffre nécessite d'être confirmé avec de plus grands échantillons et peut-être biaisé par un effet propre de chaque médicament. **Néanmoins, ces estimations provisoires semblent indiquer que le risque d'ARIA grave n'est malheureusement pas rarissime** (ce d'autant plus qu'il est ici estimé à partir de données issues d'essais thérapeutiques où les critères d'exclusion sont rigoureusement respectés, le suivi très rapproché, et les protocoles de gestion des ARIAs suivis à la lettre). **Ce risque sera peut-être accru en pratique courante et peut être exacerbé, comme la fréquence des ARIA, par l'utilisation de fortes doses d'immunothérapies anti-amyloïdes.**

Parallèle avec l'AN1792

Ce résultat nous fait faire un parallèle lointain avec l'AN1792, cette immunothérapie active (= vaccin) anti-amyloïde interrompue dans sa phase 2a en 2003 du fait de méningo-encéphalites graves survenant chez 6 % des patients [8]. A posteriori, les aspects d'imagerie de ces méningo-encéphalites ressemblent beaucoup aux ARIA graves que nous décrivons actuellement [9]. **Les données de sécurité du**

lécanémab nous appellent donc à la vigilance et doivent être mises en balance avec ce ralentissement espéré de 0,45 point sur la CDR-SB après 18 mois de traitement.

Facilité d'utilisation

Par ailleurs, il s'agit d'une perfusion IV bi-mensuelle dans cet essai, les contraintes ne sont donc pas nulles pour les patients (même si tous les industriels travaillent actuellement à des formulations sous-cutanées avec des dispositifs d'auto-injection qui réduiront un peu la lourdeur du protocole de soin).

Qu'en penser ?

La balance bénéfice/risque du lécanémab après 18 mois de traitement apparaît donc discutable avec les données dont nous disposons à l'heure actuelle.

Un traitement "disease-modifying", vraiment ?

Un contre-argument souvent entendu est qu'il s'agit de traitements aux propriétés "disease-modifying" : le bénéfice observé à 18 mois n'est donc qu'un début et continuera de s'amplifier avec le temps pour atteindre ces valeurs cliniquement pertinentes. **Il convient de rappeler que cette propriété n'est que pure théorie pour le moment.** En effet, elle repose sur la cible de ces médicaments et l'hypothèse de la cascade amyloïde où l'amyloïde est supposément responsable de l'ensemble des phénomènes neurodégénératifs observés dans la maladie d'Alzheimer. Or, non seulement cette hypothèse est contestée, notamment pour les formes sporadiques de MA [10], mais les designs de ces essais ne permettent pas pour le moment

de démontrer cette propriété "disease-modifying" des immunothérapies anti-amyloïdes. Une telle démonstration pourrait s'appuyer sur l'utilisation de designs de type "delayed-start" ou "staggered withdrawal", largement discutés et décrits dans la maladie de Parkinson, à même de contribuer à démontrer les propriétés "disease-modifying" des molécules, et rendre le prescripteur plus confiant dans le fait qu'il peut atteindre plus que 0,45 point de ralentissement sur la CDR-SB après une utilisation prolongée du médicament.

Quelles perspectives pour améliorer la balance bénéfice/risque ?

Dans l'idéal, **pouvoir directement quantifier leur efficacité à long terme serait aussi très appréciable pour les futurs prescripteurs.** Le contre-argument des industriels concernant le coût de tels essais nous paraît néanmoins faible ici puisqu'ils ont tous engagé des essais de phase 3 de 3-5 ans sur ces mêmes molécules chez des sujets asymptomatiques biomarqueurs positifs pour la MA. L'essai de phase 3 du ganténérumab qui sera communiqué prochainement pourrait apporter un début de réponse puisque les données seront analysées non pas à 18 mois, mais après 24 ou 27 mois de traitement. Néanmoins, le lécanémab **était aussi le seul essai de phase 3 de cette classe de traitement sans titration de dose.** Dans les autres essais, le patient n'est à dose pleine qu'après plusieurs perfusions et donc à plusieurs mois du début de l'essai. La différence de durée de traitement à pleine dose entre les essais de phase 3 du lécanémab et du ganténérumab ne sera donc peut-être pas si importante (de

plus, il reste toujours très délicat de comparer directement les essais entre eux).

Il apparaît aussi crucial d'identifier, au travers d'analyses *post-hoc*, les **profils de patients présentant un potentiel meilleur rapport bénéfice/risque**, afin de mieux sélectionner à l'avenir les patients les plus à même de bénéficier de ces traitements et donc restreindre l'indication et les critères de sélection de futurs essais.

Enfin, même les plus fervents soutiens de l'hypothèse amyloïde conviennent aussi désormais qu'envisager des polythérapies ciblant différentes dimensions de la maladie : amyloïde, mais aussi tau, inflammation, etc. est une voie à suivre.

Dimensions médico-économiques

En tant que médecin de CM2R, n'appartenant pas aux agences gouvernementales d'évaluation du médicament, je ne considère pas qu'il est de mon rôle d'émettre un avis médico-économique sur ces médicaments, c'est pour cela que je m'attarderai ici surtout sur la balance bénéfice/risque individuelle. Ce sont néanmoins des dimensions qui seront soulevées par nos autorités, notamment au moment des négociations sur le

remboursement. Sans crier au loup, les immunothérapies restent des traitements coûteux à produire pour les industriels (il suffit de regarder le coût de 1 661,12 € d'une dose de 1 000 mg de rituximab désormais générique, dose pour un adulte dans le cadre d'une utilisation hors AMM chez un patient souffrant de SEP), et il y aura de nombreux coûts indirects associés (plus fort recours aux biomarqueurs, augmentation de l'activité médicale et paramédicale pour le diagnostic et la surveillance, surveillance IRM des ARIAS...). La partie ne semble donc pas gagnée d'avance concernant ces dimensions médico-économiques malgré le caractère historique de l'événement.

Conclusion

D'autres données issues de médicaments de la même classe vont arriver prochainement : le ganténérumab de Roche (novembre 2022) et le donanémab d'Eli Lilly (mi-2023). Ceci nous permettra de mieux estimer cette balance bénéfice/risque.

Il faut enfin garder en tête que les grandes avancées thérapeutiques dans l'histoire de la médecine ne se sont pas toujours accompagnées de molécules pionnières au profil bénéfice/risque important (par

exemple l'AZT en monothérapie pour le VIH). Nous observerons peut-être cela également pour les immunothérapies anti-amyloïdes.

En résumé, le lécanémab ne semble pas pour le moment être un médicament miraculeux, loin de là, mais **il inaugure possiblement le début d'une nouvelle ère thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer** ! En écrivant ces derniers mots le titre de *The Verve* me vient en tête : « it's a bitter sweet symphony... ».

Correspondance

nicolas.villain@aphp.fr

✱ Indépendamment de ce travail, Nicolas Villain a reçu des financements pour ses recherches de la Fondation Bettencourt-Schueller, de la Fondation Servier, de l'Union nationale pour les intérêts de la médecine (UNIM), de la Fondation Claude Pompidou, de la Fondation Alzheimer et de la Fondation pour la Recherche sur l'Alzheimer ; un remboursement de frais de déplacement de la Movement Disorders Society, de Merz-Pharma, d'UCB Pharma et de GE Healthcare SAS ; est un investigateur principal ou un sous-investigateur local non rémunéré dans les études NCT04241068 (aducanumab, Biogen), NCT04437511 (donanémab, Eli-Lilly), NCT05463731 (remternetug, Eli-Lilly), NCT04592341 (ganténérumab, Roche), NCT03887455 (lécanémab, Eisai), NCT03352557 (gosuranemab, Biogen), NCT03828747 et NCT03289143 (semorinemab, Roche), NCT04619420 (JNJ-63733657, Janssen - Johnson & Johnson), NCT04374136 (AL001, Alector), NCT04592874 (AL002, Alector), NCT04867616 (bepiranemab, UCB Pharma), NCT04777396 et NCT04777409 (semaglutide, Novo Nordisk) ; et a donné des conférences non rémunérées lors de symposiums organisés par Eisai et la Fondation Servier.

Bibliographie

1. Villain N, Planche V, Levy R. High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects. *Rev Neurol* 2022.
2. O'Bryant SE, Lacritz LH, Hall J et al. Validation of the new interpretive guidelines for the clinical dementia rating scale sum of boxes score in the national Alzheimer's coordinating center database. *Arch Neurol* 2010 ; 67 : 746-9.
3. Andrews JS, Desai U, Kirson NY et al. Disease severity and minimal clinically important differences in clinical outcome assessments for Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv* 2019 ; 5 : 354-63.
4. Lansdall C, Butler L, Kerchner G et al. Anchor- and Distribution-based methods to establish clinically meaningful score changes on the Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes in patients with prodromal Alzheimer's Disease. In: 12th Clinical Trials in Alzheimer's Disease (CTAD) Meeting, San Diego 2019.
5. Brashear HR, Ketter N, Bogert J et al. Clinical Evaluation of Amyloid-Related Imaging

- Abnormalities in Bapineuzumab Phase III Studies. *J Alzheimer's Dis* 2018 ; 66 : 1409-24.
6. VandeVrede L, Gibbs DM, Koestler M et al. Symptomatic amyloid-related imaging abnormalities in an APOE ε4/ε4 patient treated with aducanumab. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* 2020 ; 12 : e12101.
7. Death of patient in Alzheimer's trial raises question of possible risks [consulté le 3 novembre 2022]. Disponible sur : www.statnews.com/2022/10/28/patient-death-lecanemab-alzheimers-trial/.
8. Orgogozo J-M, Gilman S, Dartigues J-F et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Aβ42 immunization. *Neurology* 2003 ; 61 : 46-54.
9. Nicoll JAR, Buckland GR, Harrison CH et al. Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid-β immunization in Alzheimer's disease. *Brain* 2019 ; 142 : 2113-26.
10. Frisoni GB, Altomare D, Thal DR et al. The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised. *Nat Rev Neurosci* 2022 ; 23 : 53-66.