

Médicaments modificateurs de la maladie d'Alzheimer : implications pour la population canadienne

Jennifer A. Watt MD PhD, Wanrudee Isaranuwatthai PhD, Linda Grossman DipDH, Sharon E. Straus MD MSc

■ Citation : *CMAJ* 2023 October 30;195:E1446-8. doi : 10.1503/cmaj.230595-f

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.230595

Au moins 250 000 personnes au Canada vivent avec une démence légère et 1,3 million souffrent d'un trouble cognitif léger¹⁻³. La maladie d'Alzheimer est en cause dans 60%–70% des cas de démence et dans 30%–77% des cas de troubles cognitifs légers^{4,5}. Aucun médicament n'est recommandé pour le traitement des personnes atteintes d'un trouble cognitif léger au Canada, mais par consensus, on préconise les inhibiteurs de la cholinestérase (p. ex., le donépézil) pour le traitement des symptômes de démence causés par la maladie d'Alzheimer et la mémantine pour le traitement de symptômes de démence de modérée à grave causés par la maladie d'Alzheimer⁶. Aucun médicament modificateur de la maladie n'a encore été approuvé au Canada pour la maladie d'Alzheimer. Nous discutons ici des médicaments modificateurs de la maladie d'Alzheimer qui ont récemment été commercialisés et approuvés ailleurs dans le monde, puisqu'ils pourraient éventuellement faire leur entrée sur le marché au Canada.

Dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, un médicament modificateur de la maladie agit en réduisant le fardeau amyloïde au cerveau et en ralentissant la progression de la maladie. En 2021, l'aducanumab a été le premier médicament modificateur de la maladie d'Alzheimer à recevoir une approbation accélérée de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis; des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ont donc pu accéder à l'aducanumab plus tôt sur la base des résultats d'essais cliniques montrant l'amélioration d'un marqueur de substitution plutôt que des résultats cliniques, et on tente ainsi de répondre à un besoin sanitaire. L'aducanumab est un anticorps monoclonal humain qui cible les agrégats de protéines β -amyloïdes, y compris les oligomères solubles et les fibrilles insolubles. Selon l'hypothèse amyloïde, les peptides β -amyloïdes solubles et insolubles déclenchent une cascade de phénomènes qui endommagent les neurones et les synapses au cerveau et entraînent un syndrome de démence⁷. Certains experts mettent en doute l'hypothèse amyloïde, arguant par exemple qu'il est possible de présenter un fardeau amyloïde

Points clés

- Aucun médicament modificateur de la maladie d'Alzheimer n'a été approuvé au Canada.
- Le lécanémab a été le premier médicament modificateur de la maladie d'Alzheimer à recevoir une pleine approbation de la Food and Drug Administration des États-Unis, et le deuxième de ces médicaments, le donanémab, fait actuellement l'objet d'un examen par cette agence; le lécanémab a été soumis pour examen à Santé Canada.
- Si des médicaments modificateurs de la maladie d'Alzheimer sont approuvés par Santé Canada, une bonne planification s'imposera à l'échelle des systèmes de santé pour soutenir leur utilisation en raison de leur coût élevé et du besoin évident d'une surveillance après leur commercialisation, compte tenu de la faible certitude quant à leur efficacité selon les données existantes provenant d'essais cliniques.

cérébral sans manifester de déclin cognitif. Néanmoins, pour justifier l'approbation accélérée de l'aducanumab, la FDA a invoqué une amélioration statistiquement significative du marqueur substitut qu'est le fardeau amyloïde lors des essais cliniques sur l'efficacité de l'aducanumab, de même que le besoin pressant de disposer de médicaments modificateurs de la maladie d'Alzheimer^{8,9}.

L'approbation de l'aducanumab par la FDA est controversée, parce qu'elle crée un précédent concernant l'approbation accélérée des médicaments modificateurs de la maladie d'Alzheimer; or, des analyses post hoc tendent à appuyer l'efficacité de l'aducanumab et son approbation¹⁰. En revanche, Santé Canada a jugé les données soumises insuffisantes pour approuver l'aducanumab, et la demande d'approbation du produit a été retirée par Santé Canada en 2022¹¹.

Le 6 juillet 2023, le lécanémab est devenu le premier médicament modificateur de la maladie d'Alzheimer à recevoir une pleine approbation de la FDA. Le lécanémab est un anticorps

monoclonal humain qui cible les protofibrilles et oligomères solubles de la protéine β -amyloïde avec une forte affinité et les monomères et fibrilles β -amyloïdes insolubles avec une faible affinité¹²⁻¹⁴. Ici encore la FDA a invoqué des changements statistiquement significatifs du marqueur substitut qu'est le fardeau amyloïde lors d'un essai randomisé de phase 2 et l'important besoin disposer de médicaments modificateurs de la maladie d'Alzheimer pour justifier l'approbation accélérée du lécanémab^{9,13,15}.

L'essai randomisé de phase 3 Clarity AD a fourni des données probantes sur la base desquelles la FDA a converti l'approbation accélérée du lécanémab en une pleine approbation¹⁶. Pour être inscrits à l'étude Clarity AD, les malades devaient être âgés de 50–90 ans et présenter des signes cliniques et des taux de biomarqueurs indicateurs d'un trouble cognitif léger ou d'une démence légère causés par la maladie d'Alzheimer, attestés entre autres par des épreuves de neuro-imagerie par tomographie à émission de positrons (TEP) ou des analyses du liquide céphalorachidien montrant un fardeau amyloïde, les épreuves de neuro-imagerie par résonance magnétique ne révélant aucune autre cause probable de démence, comme l'AVC¹⁶. L'étude Clarity AD a révélé que les participants assignés aléatoirement au lécanémab administré par voie intraveineuse toutes les 2 semaines pendant 18 mois présentaient une diminution statistiquement significative de leur taux de déclin à l'échelle CDR-SB (Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes [évaluation de la démence — somme des cases]) et autres échelles d'évaluation de la cognition et du fonctionnement, mais la portée clinique des résultats de l'étude reste à déterminer¹⁶. La différence des scores CDR-SB entre les groupes lécanémab et placebo a été de $-0,45$ point (intervalle de confiance [IC] de 95 % $-0,67$ à $-0,23$), mais la différence minimale cliniquement importante (le seuil de détection d'un changement clinique) est de 1–2 points¹⁷. En outre, la FDA a publié une mise en garde encadrée au sujet du risque d'anomalies amyloïdes à l'imagerie (AAI), telles qu'œdème ou épanchements, hémorragies ou sidérose. Chez les malades assignés aléatoirement au lécanémab lors de l'étude Clarity AD, 193 (21,5 %) ont présenté des AAI, et 31 (16,1 %) avaient des AAI symptomatiques (telles que céphalées, altération de l'état mental, troubles visuels, étourdissements ou convulsions)^{15,16}. Parmi les participants assignés aléatoirement au placebo, 85 (9,5 %) ont présenté des AAI, et 2 (2,4 %) avaient des AAI symptomatiques. C'est pourquoi la neuro-imagerie par résonance magnétique est recommandée pour dépister les AAI avant les 5^e, 7^e et 14^e doses de lécanémab, lorsque la plupart des AAI se manifestent¹⁸. Le risque d'AAI a été plus prononcé chez les homozygotes apo-E (apolipoprotéine E) epsilon 4, de sorte que la FDA a recommandé un test génétique d'apoE epsilon 4 avant de commencer le lécanémab¹⁸. Une demande d'approbation du lécanémab a été soumise à Santé Canada en mai 2023.

L'essai randomisé de phase 3 TRAILBLAZER-ALZ 2 a recruté des participants âgés de 60–85 ans atteints d'un trouble cognitif léger ou d'une démence légère causés par la maladie d'Alzheimer qui ont été assignés aléatoirement au donanémab, un autre agent modificateur de la maladie d'Alzheimer qui cible

les plaques β -amyloïdes cérébrales insolubles et qui est administré par voie intraveineuse toutes les 4 semaines pendant une période allant jusqu'à 72 semaines¹⁹. En juillet 2023, des équipes de recherche ont indiqué que les participants du groupe donanémab présentaient une diminution statistiquement significative de leur taux de déclin à l'échelle iADRS (Integrated Alzheimer Disease Rating Scale [évaluation intégrée de la maladie d'Alzheimer]), au MMSE (Mini-Mental State Examination [mini-examen de l'état mental]), et autres échelles de mesure, comparativement au groupe placebo¹⁹. Toutefois, parmi les participants qui avaient un fardeau faible ou moyen de protéine tau, la différence des scores iADRS entre les groupes donanémab et placebo a été de 3,25 points (IC de 95 % 1,88 à 4,62), alors que la différence minimale cliniquement importante avec l'iADRS est de 5 points en présence d'un trouble cognitif léger et de 9 points en présence de démence causés par la maladie d'Alzheimer. La différence des scores au MMSE entre les groupes donanémab et placebo a été de 0,48 (IC de 95 % 0,09 à 0,87), alors que la différence minimale cliniquement importante avec le MMSE est de 1–2 points^{19,20}. Le donanémab fait actuellement l'objet d'un examen en vue d'une pleine approbation par la FDA.

Permettre l'accès à des médicaments modificateurs de la maladie d'Alzheimer au Canada pourrait se révéler coûteux et complexe pour les systèmes de soins de santé des provinces et territoires. Le prix du lécanémab est de 26 500 \$ par année-personne en dollars américains²¹. Un accès aux analyses du liquide céphalorachidien ou à la TEP est nécessaire pour démontrer la présence de biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer. L'accès à la TEP au Canada est limité et la neuro-imagerie par TEP pour la maladie d'Alzheimer devrait alors devenir une indication approuvée^{16,22}. La durée optimale inconnue du traitement et l'utilisation pressentie des ressources constituent aussi des enjeux, car les malades assignés aléatoirement au lécanémab pour l'étude Clarity AD participent à un volet de prolongation dont le suivi peut s'échelonner sur une période allant jusqu'à 69 mois et les patients inscrits à l'étude TRAILBLAZER-ALZ 2 participent à un volet de prolongation dont le suivi peut s'échelonner sur une période allant jusqu'à 198 semaines^{16,19}.

On dispose de peu de données probantes sur l'efficacité de ces agents modificateurs de la maladie d'Alzheimer. Compte tenu des risques d'AAI associées au lécanémab, s'il est approuvé par Santé Canada et offert à la population même pour une utilisation limitée par les régimes d'assurance médicaments des provinces et territoires, il faudra assurer le financement d'un solide programme de surveillance des effets indésirables après sa mise en marché. En mettant dans la balance les questions d'efficacité, d'innocuité et l'utilisation substantielle des ressources, le point de vue des personnes atteintes de démence pèsera lourdement dans les délibérations des responsables des orientations politiques.

Références

1. Société Alzheimer du Canada. Report summary: Prevalence and monetary costs of dementia in Canada (2016): a report by the Alzheimer Society of Canada. *Health Promot Chronic Dis Prev Can* 2016;36:231-2.

2. Liu JL, Hlavka JP, Coulter DT, et al. *Assessing the preparedness of the Canadian health care system infrastructure for an Alzheimer's treatment*. Santa Monica (CA) : RAND Corporation; 2019.
3. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment — report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90:126-35.
4. *Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025*. Geneva : World Health Organization; 2017.
5. Lu Y, Liu C, Yu D, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in community-dwelling Chinese populations aged over 55 years: a meta-analysis and systematic review. *BMC Geriatr* 2021;21:10.
6. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, et al. Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD4). *Can Geriatr J* 2012;15:120-6.
7. Morris GP, Clark IA, Vissel B. Inconsistencies and controversies surrounding the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2014;2:135.
8. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2022;9:197-210.
9. Combined FDA and Biogen briefing information for the November 6, 2020 meeting of the Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee. Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration; mis à jour le 5 févr. 2021.
10. Watt JA, Marple R, Hemmelgarn B, et al. Should Canadian patients look forward to aducanumab for Alzheimer disease? *CMAJ* 2021;193:E1430-1.
11. Update on regulatory submission for aducanumab in Canada. Toronto: Biogen Canada Inc.; 2022.
12. Demattos RB, Lu J, Tang Y, et al. A plaque-specific antibody clears existing β -amyloid plaques in Alzheimer's disease mice. *Neuron* 2012;76:908-20.
13. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti- $A\beta$ protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther* 2021;13:80.
14. Tucker S, Möller C, Tegerstedt K, et al. The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- β protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice. *J Alzheimers Dis* 2015;43:575-88.
15. Leqembi summary review. Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Pharmacovigilance Memorandum; 2022.
16. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2023;388:9-21.
17. 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. *Alzheimers Dement (N Y)* 2019;5:354-63.
18. Highlights of prescribing information. Tokyo (Japan): Eisai Inc.; 2023.
19. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al.; TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:512-27.
20. Howard R, Phillips P, Johnson T, et al. Determining the minimum clinically important differences for outcomes in the DOMINO trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:812-7.
21. Lin G, Whittington MD, Wright A, et al. Beta-amyloid antibodies for early Alzheimer's disease: effectiveness and value; evidence report. Boston: Institute for Clinical and Economic Review; 2023.
22. *Publicly funded uses of PET scans in Canada*. Ottawa: L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé 2015:1-11.

Intérêts concurrents : Jennifer Watt fait état de paiements qui ont été versés au Réseau universitaire de santé de Toronto par les Instituts de recherche en santé du Canada, la Fondation Daniels, le Plan de financement alternatif du Centre universitaire des sciences de la santé et la Fondation de l'Hôpital Providence, de même que de paiements de la Coalition canadienne pour la santé mentale des personnes âgées. Linda Grossman a reçu une rémunération du Consortium canadien sur la neurodégénérescence et le vieillissement et du Centre des sciences de la santé Sunnybrook pour sa collaboration à titre de patiente partenaire et elle déclare avoir fait partie d'un conseil d'administration de l'Institut du vieillissement des Instituts de recherche en santé du Canada. Sharon Straus est membre du conseil de gouvernance du *JAMC*. Aucun autre intérêt n'a été déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

Affiliations : Programme d'application des connaissances (Watt, Isaranuwachai, Straus), Institut du savoir Li Ka Shing, Hôpital St. Michael; Division de médecine gériatrique (Watt, Straus), Département de médecine, Université de Toronto, Toronto, Ont.; Programme

d'évaluation des interventions et technologies de la santé (Isaranuwachai), Ministère de la santé publique, Nonthaburi (Thaïlande); patiente partenaire (Grossman), Toronto, Ont.

Collaborateurs : Linda Grossman a fourni le point de vue des personnes atteintes de démence. Jennifer Watt a rédigé la première version du manuscrit. Toutes les autrices du manuscrit ont contribué à sa conception et à sa modélisation, ont formulé des commentaires, approuvé la version finale et assument l'entière responsabilité de tous les aspects de ce travail.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4,0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

Correspondance : Jennifer Watt, jennifer.watt@utoronto.ca