

Les patients canadiens devraient-ils fonder leurs espoirs sur l'aducanumab pour la maladie d'Alzheimer?

Jennifer A. Watt MD PhD, Roger Marple, Brenda Hemmelgarn MD PhD, Sharon E. Straus MD MSc

■ Citation : *CMAJ* 2021 September 13;193:E1430-1. doi : 10.1503/cmaj.211134-f

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.211134

Au Canada, 190 000 personnes ont une démence légère de type Alzheimer, et entre 532 000 et 799 000 vivent avec une atteinte cognitive amnésique légère¹⁻⁴. La mise au point de traitements pour la maladie d'Alzheimer est complexe et les quelques agents efficaces existants ne ciblent que les symptômes. Le 7 juin 2021, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé l'aducanumab, premier nouveau traitement pour la maladie d'Alzheimer depuis 2003, une décision qui a soulevé la controverse⁵.

L'aducanumab est un anticorps monoclonal humain anti-immunoglobuline G1 (IgG1) qui cible sélectivement les agrégats β -amyloïdes (dont les oligomères solubles et les fibrilles insolubles) et élimine les plaques amyloïdes du cerveau par un processus phagocytaire médié par la microglie⁶. Biogen a commandité 2 essais randomisés de phase 3, avec témoins sous placebo et groupes parallèles, sur l'aducanumab : ENGAGE (NCT02477800) et EMERGE (NCT02484547). Les 2 essais ont recruté des patients de 50–85 ans atteints d'un trouble cognitif léger ou d'une démence légère de type Alzheimer et dont la tomographie par émission de positrons (TEP) montrait une pathologie amyloïde au cerveau. Les patients ont reçu aléatoirement une faible dose d'aducanumab, une dose élevée d'aducanumab ou un placebo pendant 18 mois. Comme on craignait que les porteurs de l'apolipoprotéine E (ApoE) epsilon 4 soient plus exposés à un risque d'anomalies amyloïdes à l'imagerie (AAI) que les non-porteurs, Biogen a stratifié les patients selon leur statut à l'égard de l'ApoE epsilon 4⁷. Par exemple, après une période d'ajustement de 24 semaines, les porteurs de l'ApoE epsilon 4 qui ont été assignés à la dose élevée d'aducanumab recevaient 6 mg/kg et les non-porteurs, 10 mg/kg⁸. Toutefois, le protocole a été amendé après qu'un essai randomisé de phase 1b (terminé après le début des essais de phase 3) a établi qu'il était sécuritaire d'administrer la dose de 10 mg/kg aux porteurs de l'ApoE epsilon 4 assignés à la dose élevée d'aducanumab⁸.

Les études ENGAGE et EMERGE ont toutes deux été interrompues prématurément le 21 mars 2019, à la suite d'une analyse

Points clés

- La récente approbation de l'aducanumab par la Food and Drug Administration des États-Unis a été controversée.
- Les 2 essais de phase 3 sur l'aducanumab ont été cessés après une analyse intérimaire de futilité préspecifiée, et la portée clinique de leurs résultats demeure incertaine.
- Les patients et les médecins s'inquiètent du caractère incertain des bienfaits de l'aducanumab, du fardeau du traitement (perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines), de son innocuité et de son coût.
- À l'heure actuelle, l'aducanumab n'est pas approuvé au Canada, mais une demande à cet effet a été adressée à Santé Canada.

intérimaire de futilité préspecifiée, mais Biogen a réussi à convaincre les autorités en place de l'efficacité potentielle de l'aducanumab comme traitement modifiant la maladie selon des analyses post hoc, et la FDA a approuvé l'aducanumab pour les personnes atteintes d'un trouble cognitif léger ou d'une démence légère de type Alzheimer^{5,8}. Cette approbation de l'aducanumab par la FDA allait à l'encontre de la recommandation de son propre comité consultatif indépendant sur les médicaments pour les systèmes nerveux périphérique et central, qui lui recommandait de ne pas approuver l'aducanumab en raison de l'absence d'efficacité. Certaines analyses des essais ont été réalisées en étroite collaboration avec la FDA, ce qui pourrait donner l'impression d'avoir influé sur la décision^{5,8}.

L'approbation de l'aducanumab par la FDA a aussi été atypique en ce sens qu'elle a emprunté la voie d'approbation accélérée, réservée aux médicaments destinés à traiter des « maladies graves ou potentiellement mortelles susceptibles d'offrir un avantage thérapeutique significatif par rapport aux traitements existants quand on a démontré que l'agent en question exerce un effet sur un paramètre substitut et permet raisonnablement de prédire un bienfait clinique pour les patients alors qu'il reste une certaine

incertitude à cet égard »⁵. Même si l'aducanumab a donné lieu à des réductions statistiquement significatives des plaques amyloïdes au cerveau en fonction du temps et de la dose comparativement au placebo lors des études EMERGE et ENGAGE, TEP et autres biomarqueurs à l'appui, le lien entre la réduction des dépôts amyloïdes et l'amélioration des paramètres cognitifs demeure incertain^{8,9}. En outre, l'accumulation de protéines β -amyloïdes (hypothèse amyloïde) pourrait ne pas être la seule cause de la maladie d'Alzheimer, ce qui fait douter de sa pertinence comme paramètre substitut^{8,9}.

L'utilisation d'un paramètre substitut, par opposition à des paramètres cliniques primaires et secondaires, a aussi été importante en raison de la portée clinique incertaine des paramètres mesurés dans l'essai EMERGE. Dans l'essai ENGAGE, le traitement n'a semblé donner lieu à aucune différence statistiquement ou cliniquement significative sur le plan des paramètres primaires ou secondaires. Par exemple, la différence minimale cliniquement importante (c.-à-d., le seuil à partir duquel les médecins, les patients et les chercheurs perçoivent une différence sur une échelle paramétrique) sur l'échelle d'évaluation clinique de la démence — somme des cases [Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes] (paramètre principal) est de 1 à 2 points¹⁰; or, la différence des scores entre les groupes sous aducanumab à dose élevée et sous placebo était de -0,39 point ($p = 0,0120$) dans l'étude EMERGE⁸. Également, la différence minimale cliniquement importante au mini-examen de l'état mental [Mini-Mental State Exam] est de 1 à 3 points¹⁰, mais dans l'essai EMERGE, la différence entre les groupes sous aducanumab à dose élevée et sous placebo pour ce paramètre secondaire n'était que de 0,6 point ($p = 0,0493$)⁸.

Les patients canadiens aux prises avec un trouble cognitif léger ou une légère démence de type Alzheimer attendent impatiemment un médicament qui pourrait leur procurer un bienfait cliniquement significatif, mais il n'est pas certain que l'aducanumab soit ce médicament. Ils s'inquiètent à juste titre du fardeau du traitement (l'aducanumab est administré par perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines et requiert un examen par résonance magnétique du cerveau pour surveiller les AAI) et se questionnent sur ses possibles effets indésirables⁸. Les données d'innocuité regroupées des études EMERGE et ENGAGE ont montré que, comparativement au groupe sous placebo, le groupe sous aducanumab à 10 mg/kg présentait des taux plus élevés d'AAI tels œdème et épanchements (35,0% c. 2,7%) ou microhémorragies et dépôts d'hémossidérine (20,5% c. 6,5%), de céphalées (20% c. 15%) et de chutes (15% c. 12%); 10% des patients du groupe sous aducanumab à 10 mg/kg ont présenté des AAI symptomatiques⁸. En outre, un plus grand nombre de patients sous aducanumab à 10 mg/kg que de patients sous placebo ont cessé leur traitement en raison d'un effet indésirable (8,8% c. 4,1%) découlant d'une incidence accrue d'AAI dans le groupe sous aducanumab⁸. Cette forte incidence d'AAI a été observée même si l'admissibilité aux essais se limitait à des patients qui prenaient 325 mg ou moins d'acide acétylsalicylique par jour (les patients qui utilisaient d'autres antiplaquetaires ou anticoagulants étaient donc exclus) et malgré l'existence d'un biais potentiel lié à la bonne santé des utilisateurs, qui fait en sorte que les participants aux essais cli-

niques sont en meilleure santé et, par conséquent, moins à risque d'effets indésirables que les patients candidats au traitement dans la réalité. Les patients se méfient également du coût éventuel du traitement et se demandent si l'aducanumab sera accessible à tous ceux chez qui il pourrait être indiqué. Aux États-Unis, Biogen a fixé le prix de l'aducanumab à 56 000 \$ par année, mais le prix annuel équitable serait de 2500 à 8300 \$¹¹.

Les résultats des essais EMERGE et ENGAGE n'ont pas encore été publiés dans une revue révisée par des pairs. Biogen a récemment retiré un manuscrit destiné au *Journal of the American Medical Association* sur ses essais cliniques de phase 3 pour l'aducanumab¹². À l'heure actuelle, l'aducanumab n'est pas approuvé au Canada, mais une demande à cet effet a été adressée à Santé Canada¹³. Sur la base des données disponibles, nous (J.A.W., B.H., S.E.S.) ne recommanderions pas, en tant que médecins et chercheurs, son approbation au Canada; R.M., un patient partenaire, se prononcera une fois que Santé Canada aura rendu sa décision.

Références

1. Yuan J, Maserejian N, Liu Y, et al. Severity distribution of Alzheimer's disease dementia and mild cognitive impairment in the Framingham Heart Study. *J Alzheimers Dis* 2021;79:807-17.
2. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2015;313:1924-38.
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. Prevalence and monetary costs of dementia in Canada. Toronto: Alzheimer Society of Canada; 2016.
5. Cavazzoni P. FDA's decision to approve new treatment for Alzheimer's disease [communiqué de presse]. Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration; 2021 June 7.
6. Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, et al. The antibody aducanumab reduces beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016;537:50-6.
7. Sperling R, Salloway S, Brooks DJ, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *Lancet Neurol* 2012;11:241-9.
8. 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; 2020 Nov. 6. Accessible ici : <https://www.fda.gov/media/143502/download> (consulté le 16 juin 2021).
9. Ackley SF, Zimmerman SC, Brenowitz WD, et al. Effect of reductions in amyloid levels on cognitive change in randomized trials: instrumental variable meta-analysis. *BMJ* 2021;372:n156.
10. 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.
11. ICER issues statement on the FDA's approval of aducanumab for Alzheimer's disease [communiqué de presse]. Boston: Institute for Clinical and Economic Review; 2021 June 17. Accessible ici : <https://icer.org/news-insights/press-releases/icer-issues-statement-on-the-fdas-approval-of-aducanumab-for-alzheimers-disease/> (consulté le 17 juin 2021).
12. Herman B. Biogen pulled Aduhelm paper after JAMA demanded edits. *AXIOS.com* 2021 July 27. Accessible ici : <https://www.axios.com/biogen-jama-aduhelm-clinical-trial-results-publish-fc7c2876-a684-4bfc-8462-4165f57d735a.html> (consulté le 28 juill. 2021).
13. Notice regarding Biogen's disclosure about the submission of marketing authorization applications in Brazil, Canada, Australia, and Switzerland for Aducanumab for Alzheimer's disease [communiqué de presse]. *Eisai Global* 2021 Apr. 23.

Intérêts concurrents : Roger Marple déclare avoir participé bénévolement à des comités d'AGE-WELL, de la Société Alzheimer du Canada, de la Société Alzheimer de l'Alberta et des Territoires du Nord-Ouest, de l'Organisation mondiale de la Santé et de Dementia Advocacy Canada. Aucun autre intérêt concurrent n'a été déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

Affiliations : Programme d'application des connaissances (Watt, Straus), Institut du savoir Li Ka Shing, Hôpital St. Michael; Division de médecine gériatrique, Département de médecine (Watt, Straus), Université de Toronto, Toronto, Ont.; Patient partenaire (Marple), Medicine Hat, Alb.; Faculté de médecine et de dentisterie (Hemmelgarn), Université de l'Alberta, Edmonton, Alb.; Institut des politiques, de la gestion et de l'évaluation de la santé (Straus), École de santé publique Dalla Lana, Université de Toronto, Toronto, Ont.

Collaborateurs : Tous les auteurs ont contribué à l'élaboration et à la conception de l'étude. Jennifer Watt a rédigé la première version du manuscrit. Tous les auteurs ont fourni leurs commentaires, approuvé la version finale du manuscrit 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@mail.utoronto.ca