

Lecanemab bij patiënten met vroege ziekte van Alzheimer: hype en hoop moeten getemperd worden

Kernboodschappen

- Lecanemab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen amyloïd-bèta (A β). Het vertraagt in beperkte mate de achteruitgang van cognitie en functioneren ten opzichte van placebo bij patiënten in een vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer.¹ De klinische relevantie van het effect is onzeker en wordt zelfs betwijfeld in beschouwingen in Lancet² en BMJ³.
- Meer patiënten in de lecanemab-groep hadden (ernstige) ongewenste effecten dan patiënten in de placebogroep. Het gaat onder andere om infusie-gerelateerde reacties, en oedeem, microbloedingen en macrobloedingen ter hoogte van de hersenen.¹
- Lecanemab is **niet beoordeeld door gezondheidsinstanties en is nergens ter wereld gecommercialiseerd** (situatie op 15/12/22).
- Het argument dat de geneeskunde tot nu toe geen enkel substantieel antwoord gevonden heeft tegen de ziekte van Alzheimer, mag niet gebruikt worden om valse hoop te verspreiden bij patiënten en mantelzorgers. **Of de risico-batenverhouding van lecanemab gunstig is, zal moeten blijken uit meer en langduriger studies.**

Waarom is deze studie belangrijk?

- De nood aan een behandeling die de ziekte van Alzheimer beduidend kan vertragen of zelfs genezen is groot. Zo'n behandeling is nu niet beschikbaar.
- Veel hoop is gesteld op behandelingen gericht tegen het eiwit amyloïd-beta (A β), zonder doorbraak tot nu toe. Zie ook Folia mei 2016, waar we bespraken waarom de uitdagingen voor het ontwikkelen van klinisch doeltreffende geneesmiddelen bij de ziekte van Alzheimer groot blijven.



- Eerdere studies met bèta- en gamma-secretase-modulatoren (o.a. semagacestat, tarenflurbil) en met **monoklonale A β -antilichamen** (o.a. bapineuzumab, solanezumab) bij patiënten met lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer konden geen gunstig klinisch effect aantonen [zie Folia mei 2016].

- Twee studies met aducanumab (monoklonaal A β -antilichaam) bij patiënten met vroege ziekte van Alzheimer gaven tegenstrijdige resultaten en werden vroegtijdig gestopt wegens futiliteit. Aducanumab werd - zeer controversieel (op basis van post hoc-analyses van de twee studies) - vergund door het Amerikaanse geneesmiddelenagentschap FDA [zie Folia juli 2021], maar werd geweigerd door het Europees geneesmiddelenagentschap EMA.

- Gantenerumab (monoklonaal A β -antilichaam) leverde teleurstellende resultaten op in 2 fase 3-studies (bericht Roche van 14/12/22).

- Lecanemab is ook een monoklonaal A β -antilichaam. Zijn effect op cognitieve en functionele achteruitgang werd onderzocht in de **CLARITY AD-studie**. De resultaten zijn recent gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine*.

Opzet en eindpunten van de studie

- Dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, industrie-gesponsorde, fase 3-studie (n= 1 795, gemiddelde leeftijd 71 jaar) bij patiënten in een **vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer** (38% met milde dementie door ziekte van Alzheimer; 62% met milde cognitieve achteruitgang door ziekte van Alzheimer). De gemiddelde score op de *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* (CDR-SB) aan de start van de studie bedroeg 3,2 (over deze schaal, zie bij "primair eindpunt").

- Patiënten kregen lecanemab (intraveneus 10 mg/kg om de 2 weken) of placebo gedurende **18 maanden**.
- **Primair eindpunt:** verandering van de score op de *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* (CDR-SB) op 18 maanden. Deze schaal (van 0 tot 18) meet de ernst van de symptomen op verschillende cognitieve en functionele domeinen. Hoe hoger de score, hoe groter de stoornis; een score van 0,5 tot 6 wijst op vroege ziekte van Alzheimer.
- **Secundaire eindpunten:** verandering in amyloïd-burden op PET, verandering van de score op andere schalen die cognitieve en/of functionele vaardigheden meten (ADAS-cog, ADCOMS, ADCS-MCI-ADL).

Werkzaamheid en veiligheid

- **Primair eindpunt:** de CDR-SB-score was na 18 maanden minder toegenomen in de lecanemab-groep (+ 1,21 punten) dan in de placebogroep (+ 1,66). Het verschil tussen de groepen in verandering van de score bedraagt -0,45 op een schaal van 0 tot 18, en is statistisch significant (95%-BI van -0,67 tot -0,23).¹
- Ook op de **secundaire eindpunten** was er een statistisch significant verschil in verandering van de scores tussen de groepen, telkens in het voordeel van lecanemab.¹



- ADAS-cog14-score: verschil van -1,44 (95%-BI van -2,27 tot -0,61) (schaal van 0-90)
- ADCOMS verschil van -0,050 (95%-BI van -0,074 tot -0,027) (schaal van 0-1,97)
- ADCS-MCI-ADL-score: verschil van 2,0 (95%-BI van 1,2 tot 2,8) (schaal van 0-53).

- **Ongewenste effecten** (lecanemab versus placebo)¹:
 - **Infusie-gerelateerde reacties:** 26,4% (bij 1,2% ernstig) versus 7,4% (bij 0% ernstig).
 - **Amyloïd-gerelateerde afwijkingen op MRI, met oedeem (ARIA-E):** 12,6% (bij 2,8% symptomatisch, met vooral hoofdpijn, visuele stoornissen en verwardheid) versus 1,7% (bij 0% symptomatisch).
 - **Amyloïd-gerelateerde afwijkingen op MRI, met microbloedingen en hemosiderose (ARIA-H):** 17,3% (bij 0,7% symptomatisch, met vooral duizeligheid) versus 9,0% (bij 0,2% symptomatisch).
 - **Cerebrale microbloedingen:** 14% versus 7,6%.
 - **Cerebrale macrobloedingen:** 0,6% versus 0,1%.
 - Meer patiënten in de lecanemab-groep **stopten** de behandeling vanwege ongewenste effecten : 7% versus 3%.

Enkele reflecties

- **Beperkingen van de CLARITY-AD-studie zijn** onder andere:
 - beperkte studieduur van 18 maanden (er is een open-label follow-up lopende);
 - vrij hoge studie-uitval (17,2%);
 - meerdere obstakels in het verloop van de studie tijdens de COVID-19-pandemie (o.a. gemiste doses, vertraagde evaluaties).
- De studie gebruikte **de CDR-SB-score als primair eindpunt**, met na 18 maanden een verschil van -0,45 op een schaal van 0-18 ten opzichte van placebo. Ook de resultaten van de andere schalen geven kleine absolute verschillen in scores. Het is op dit ogenblik niet gedefinieerd wat het minimale verschil op de CDR-SB score moet zijn, om een klinisch relevant effect te zien.¹ Het Lancet-editoriaal² vermeldt dat het verschil waarschijnlijk groter moet zijn om te kunnen spreken van klinische relevantie.



Het Lancet-editoriaal² verwijst naar een studie van 2019 die suggereert dat het verschil minimaal 0,98 (patiënten met milde cognitieve achteruitgang en “presumed” Alzheimer-etilogie) of 1,63 (patiënten met milde ziekte van Alzheimer) moet bedragen om klinisch relevant te zijn.

- **De klinische relevantie van het effect van lecanemab in de CLARITY-AD-studie is onzeker en wordt zelfs betwist in het Lancet-editoriaal² en het BMJ-nieuwsbericht.³ Of lecanemab een *game-changer***

is, zoals vele mediaberichten suggereren, en of de risico-batenverhouding gunstig is, zal moeten blijken uit meer en langduriger studies.^{1,2} Lopende studies onderzoeken onder andere of lecanemab dementie kan voorkómen bij patiënten met amyloïd-afzetting, in afwezigheid van symptomen.

- **De conclusie in Folia juli 2021 is ook hier van toepassing:** het argument dat de geneeskunde tot nu toe geen enkel substantieel antwoord gevonden heeft tegen de ziekte van Alzheimer, mag niet gebruikt worden om de patiënten bloot te stellen aan behandelingen met een twijfelachtige werkzaamheid en potentieel ernstige ongewenste effecten.

Bronnen

1 van Dyck CH, Swanson CJ et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. NEJM, 29 november 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948

2 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

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.