

Waarom zegt EMA nee tegen het anti-Alzheimer middel lecanemab ?

Het Europees Geneesmiddelenbureau EMA gaf op 25 juli 2024 een negatief advies voor het anti-Alzheimermiddel lecanemab (Leqembi®).¹ Dit bericht kreeg veel media-aandacht, en in sommige berichten werd gesteld dat dit negatieve advies te betreuren is en een gemiste kans voor patiënten met de ziekte van Alzheimer.

We geven hieronder uitleg over de argumentatie van het EMA.

EMA heeft een negatief advies gegeven omdat de heel beperkte winst in het vertragen van de cognitieve achteruitgang niet opweegt tegen het risico van ernstige ongewenste effecten, vooral cerebrale bloedingen (ARIA, zie verder).

Ook is het EMA ongerust over het feit dat het risico van ARIA (zie verder) het grootst is bij patiënten die drager zijn van een bepaald gen dat codeert voor ApoE4. Personen met 2 kopieën van dit gen zouden het grootste risico voor ARIA hebben maar deze personen hebben ook een verhoogd risico om ziekte van Alzheimer te ontwikkelen.

Het EMA analyseerde voor de beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid de resultaten vande **CLARITY-AD-studie**, een fase-3 RCT gepubliceerd in *New England Journal of Medicine* en in detail besproken in ons **Folia-artikel van december 2022: Lecanemab bij patiënten met vroege ziekte van Alzheimer: hype en hoop moeten getemperd worden**. De kernpunten uit deze studie over werkzaamheid en veiligheid zijn de volgende.

- **Werkzaamheid**
 - Primair eindpunt: de score op de *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* (CDR-SB) 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).
 - De klinische relevantie van dit effect is onzeker en wordt zelfs betwijfeld (Lancet-editoriaal, 2022, BMJ-nieuwsbericht, 2022 en zie verder).
- **Ongewenste effecten** (lecanemab versus placebo):
 - **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 **stoppen** de behandeling vanwege ongewenste effecten: 7% versus 3%.
 - Geneesmiddelenbulletin² vermeldt dat in het open-label vervolgonderzoek drie patiënten overleden, mogelijk als gevolg van ARIA, maar dit wordt nog nader onderzocht.

Commentaar van het BCFI

- **De klinische werkzaamheid van lecanemab is heel beperkt is en de risico's zijn reëel**. De auteurs van een artikel in ons zusterijdschrift **Geneesmiddelenbulletin**² stellen dat er geen plaats is voor lecanemab en twee andere monoklonale antilichamen bij de ziekte van Alzheimer (aducanumab en donanemab) gezien de negatieve baten-risicoverhouding (en voor aducanumab de hoge kosten in de VS). Aducanumab werd in de VS trouwens begin 2024 op initiatief van de firma uit de markt genomen, nadat het controversieel was goedgekeurd door de FDA in 2021 [zie ook Folia juli 2021 daarover] en nadien nooit werd terugbetaald en bijna niet voorgeschreven^{3,4}.
- Vanzelfsprekend wordt hoopvol uitgekeken naar een doeltreffende behandeling tegen de ziekte van Alzheimer, door de wetenschappelijke wereld én door patiënten en hun mantelzorgers. **Maar, 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 de patiënten en hun mantelzorgers. Dit is ook de conclusie en de boodschap van een aantal experts die worden geciteerd in het Nieuwsbericht van 29 juli 2024 in de *British Medical Journal*.⁵

Bronnen

- 1 EMA. Refusal of the marketing authorisation for Leqembi (lecanemab). 26 July 2024, EMA/337466/2024 - EMEA/H/C/005966
- 2 Schwarz E.P. Nieuwe geneesmiddelen bij Alzheimer. Werkzaamheid niet klinisch relevant. *Gebu.* 2024;58(6):e2024.6.8
- 3 Updates on New Alzheimer's Disease Drugs. Worst Pills, Best Pills. Newsletter article may, 2024
- 4 Dyer O. Aduhelm: Biogen abandons Alzheimer's drug after controversial approval left it unfunded by Medicare. *BMJ* 2024;384;q281 (doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.q281>)
- 5 Mahase E. News. Lecanemab: European drug agency rejects Alzheimer's drug amid debate over efficacy and safety. *BMJ* 2024;386;q1692 (doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.q1692>, Published 29 July 2024)

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.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.