

CONGRÈS NATIONAL 2023 | DES UNITÉS DE SOINS, D'ÉVALUATION ET DE PRISE EN CHARGE*

Alzheimer

2023 © Congrès National des Unités de Soins, d'Évaluation et de Prise en Charge Alzheimer. Tous droits réservés - Toute reproduction est interdite.

Retrouvez-nous sur facebook www.uspalz.com

Palais des Congrès d'Issy-les-Moulineaux
13 ET 14 DÉCEMBRE 2023

QUELQUES THÉMATIQUES 2023 :

- Diagnostic et prise en charge des troubles du comportement du diagnostic précoce aux nouvelles thérapies
- La maladie Alzheimer en EHPAD de l'entrée en institution, à la prise en charge et la fin de vie
- Traitement non médicamenteux des troubles du comportement du patient Alzheimer, quel de neuf en 2023 ?
- Nutrition et démence sévère
- Table Ronde et Assemblée Générale des consultations mémoire et des CMR
- Réunion du réseau national des essais thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer (accessible aux membres seulement)

* Consultations Mémoire, UHR, Accueils de jour, PASA, Unités de soins spécialisés en EHPAD, MAIA, UCC, plateforme de répit, SIAAD, CMR, Hôpital de jour, ESA...

Les recommandations françaises et américaines d'utilisation du Lecanemab

Le point sur les traitements monoclonaux dans la maladie d'Alzheimer : résultats des essais thérapeutiques, recommandations actuelles, qu'avons-nous appris du CTAD ?

J. DELRIEU, Toulouse

Groupe de travail : Stéphanie Bombois, Julien Delrieu, Matthieu Lilamand, Hélène Mollion, Vincent Planche, Nicolas Villain
Participation de la Pre Charlotte Cordonnier

Liens d'intérêt

- **Julien DELRIEU, Toulouse**

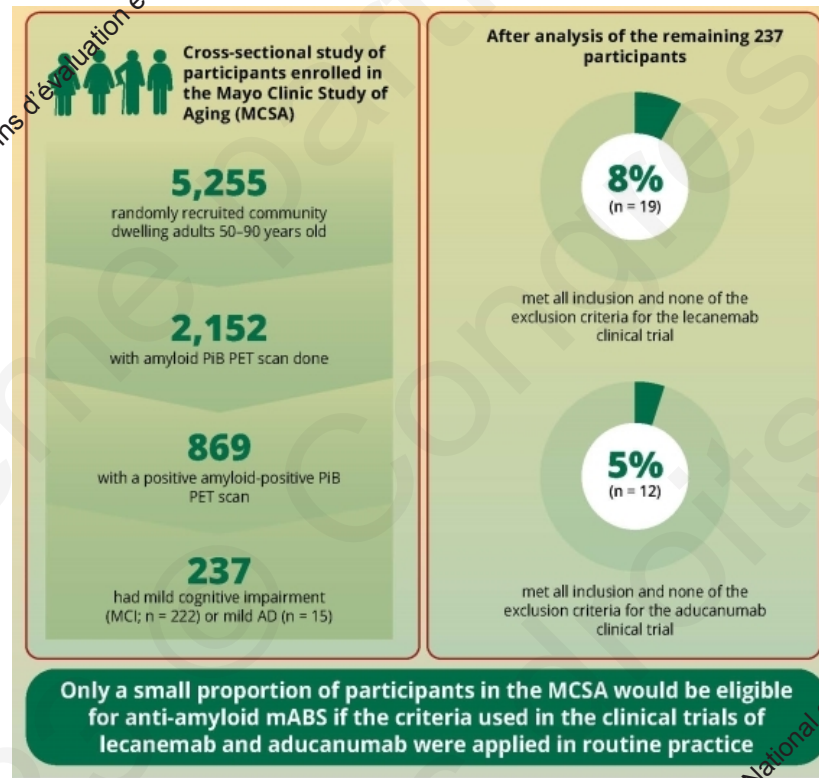
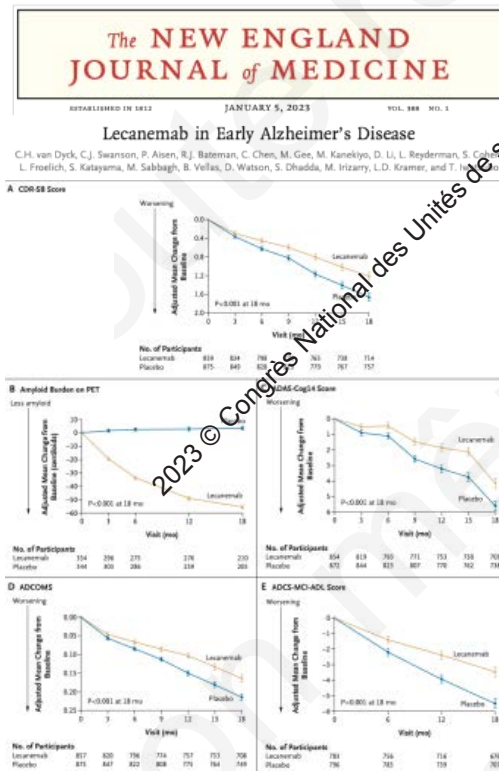
Je déclare les liens d'intérêt potentiel suivants :

- Consultant : Roche (2020-2022), Esai (2023), Regenlife (2021-2023)
- Conférence : Biogen (2021)
- PI de l'étude LIGHT4LIFE (NCT05926011, Regenlife)

Contexte

Lécanémab : AMM par la FDA, demande en cours auprès de l'EMA

- 6 juillet 2023 : autorisation traditionnelle traditionnelle par FDA



"LEQEMBI is indicated for the treatment of Alzheimer's disease. Treatment with LEQEMBI should be initiated in patients with mild cognitive impairment or mild stage of disease, the population in which treatment was initiated in clinical trials."

- 27 janvier 2023 : demande d'AMM auprès de l'EMA
- Nécessité de se préparer à l'arrivée potentielle du lecanemab - et des futures autres immunothérapies - dans le contexte du système de soins français

Pitcock RR, Aakre JA, Castillo AM, Ramanan VK, Kremers WK, Jack CR Jr, Vemuri P, Lowe VJ, Knopman DS, Petersen RC, Graff-Radford J, Vassilaki M. Eligibility for Anti-Amyloid Treatment in a Population-Based Study of Cognitive Aging. *Neurology*. 2023 Nov 7;101(19):e1837-e1849.

Recommandations relatives au contexte de prescription et d'administration

Comment doit-être décidée et discutée l'indication à une IAA ?

Où doit-être administré le traitement IAA ?

- **Dépendra du libellé d'AMM** (condition de prescription et de délivrance : RH, PIH, PS, ...)
- **Réunion de concertation pluridisciplinaire "ouverte" :**
recommandation d'une RCP systématique (clinicien CMRR, neuroradiologue, +/- neuropsychologue, +/- médecin nucléaire, +/- biologiste) -> indications, surveillance, à visée pédagogique, ...
- **Lieu d'administration IAA**
 - Non restreint à une labélisation de la consultation "Mémoire" mais plutôt à la disponibilité de ressources
 - Centres qui participent à la base de données BNA : recommandé
 - Plateau technique - notamment IRM - : recommandé

Les critères d'inclusion

Selon les recommandations américaines

Stade de sévérité : MCI/démence légère
 Phénotype non discuté
 Biomarqueurs : A+
 Âges extrêmes : à discuter

Inclusion Criteria	
Diagnosis of Mild Cognitive Impairment (MCI) or mild AD dementia	Clinical diagnosis of MCI or mild AD dementia as defined in Table 1
Objective impairment in episodic memory as indicated by at least 1 standard deviation below age-adjusted mean in the Wechsler Memory Scale IV-Logical Memory (subscale) II (WMS-IV LMII)	Clinical diagnosis of MCI or mild AD dementia as defined in Table 1
Positive biomarker for brain amyloid pathology	Positive amyloid PET or CSF studies indicative of AD
50-90 years of age	Physician judgement used for patients outside the 50-90 year age range
Mini Mental State Examination (MMSE) score > 22 at Screening and Baseline and < 30 at Screening and Baseline	MMSE 22-30 or other cognitive screening instrument with a score compatible with early AD
Body mass index (BMI) greater than (>)17 and less than (<) 35 at Screening	Physician judgement used for patients at the extremes of BMI
If receiving a cholinesterase inhibitor (donepezil, rivastigmine, galantamine) or memantine or both must be on a stable dose for at least 12 weeks prior to Baseline	Patients may be on cognitive enhancing agents (donepezil, rivastigmine, galantamine, or memantine) for AD; patients may not be on aducanumab
Unless otherwise stated, participants must have been on stable doses of all other (that is, non-AD-related) permitted concomitant medications for at least 4 weeks prior to Baseline	Patients may be on standard of care for other medical illnesses (see below for specific regarding anticoagulation)
Have an identified study partner	Have a care partner or family member(s) who can ensure that the patient has the support needed to be treated with lecanemab
Provide written informed consent	Patients, care partners, and appropriate family members should understand the requirements for lecanemab therapy and the potential benefit and potential harm of treatment

Recommandations sur la sévérité des troubles cognitifs

Quel stade clinique constitue une indication à une IAA ?

Quelle(s) échelle(s) cognitive(s) et d'autonomie doi(ven)t être utilisée(s) pour évaluer la sévérité du trouble cognitif dans la perspective d'une indication à une IAA ?

- Stade clinique : **MCI ou démence légère** (selon DSM-IV), **TNC mineur ou majeur/caractérisé d'intensité légère** (selon DSM-V)

ET

- Echelle cognitive **MMSE > ou égal à 22 (et/ou CDR global 0.5-1)**

- Pour les formes **non-amnésiques et/ou sujets avec faible niveau-socio-culturel et/ou avec barrière de langue dont MMSE < 22** : possibilité de traitement avec l'utilisation d'une **échelle d'autonomie** pour statuer sur le caractère débutant de la MA et **discussion au cas par cas** en RCP

- Echelle IADL Lawton peut être conseillée (pas de seuil à recommander)

Trouble cognitif léger ou trouble cognitif majeur à un stade léger
ET
Score MMSE > ou égal à 22
(ou CDR-global 0.5-1 ou IADL peu altérées si non amnésique / faible NSC / barrière langue)
ET
Syndrome amnésique hippocampique ou APP logopénique ou ACP

Biomarqueurs du LCS en
1^{ère} intention

Réalisation d'une TEP
amyloïde

PL contre-indiquée ou non réalisable

Biomarqueurs
du LCS A+T+

Biomarqueurs
du LCS normaux

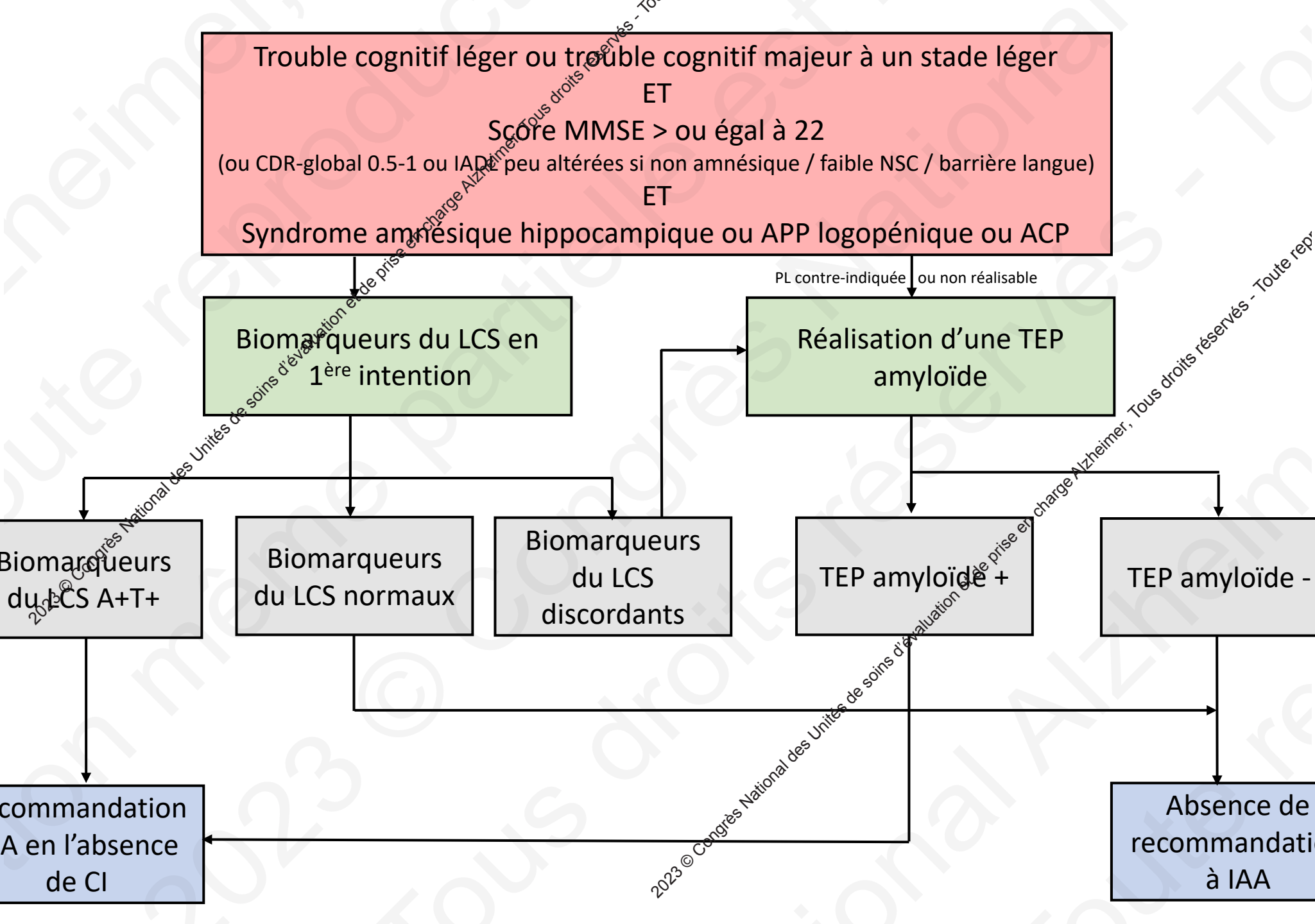
Biomarqueurs
du LCS
discordants

TEP amyloïde +

TEP amyloïde -

Recommandation
IAA en l'absence
de CI

Absence de
recommandation
à IAA

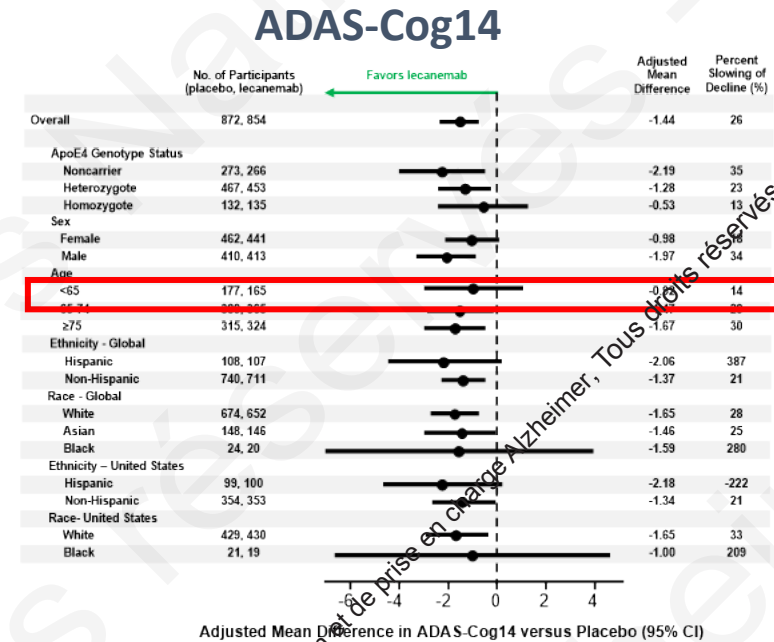
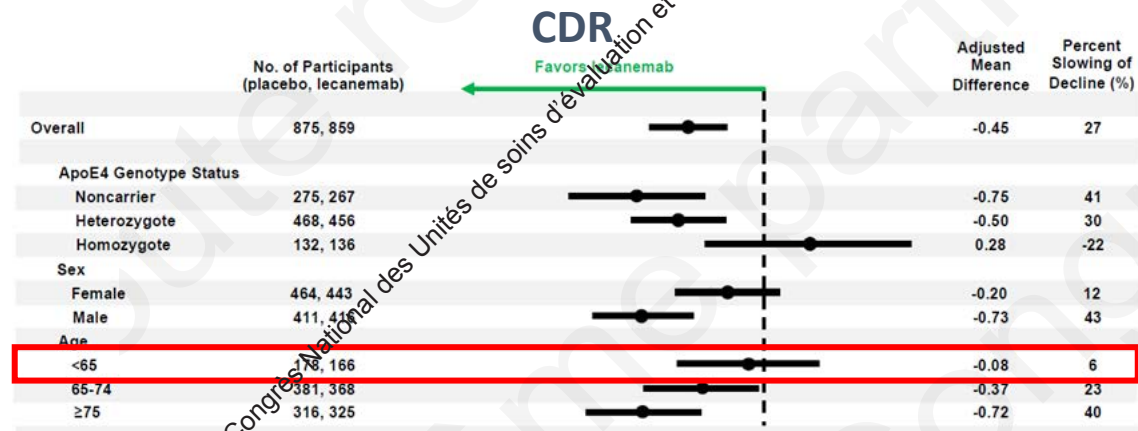


2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute repr

Recommandations relatives à l'âge

Y a-t-il un âge minimal au-dessous duquel les IAA ne sont pas recommandées ?

- Critères d'inclusion protocole CLARITY : âge entre 50 et 90 ans
- CLARITY AD : 50-65 ans, n=353 (19,7%), **peu de données d'efficacité**



- CLARITY AD : 50-65 ans, **absence de données de sécurité**
 - APOE4 plus fréquent et augmente le risque d'ARIA-E ou -H
 - Mutation APP plus à risque d'AAC
 - DIAN : porteurs de mutation ont des HS SB plus importants, particulièrement en pariétal et occipital >>> + à risque d'AAC et d'ARIA ? DIAN-TU : 11/51 ARIA-E dans le groupe ganténérumab

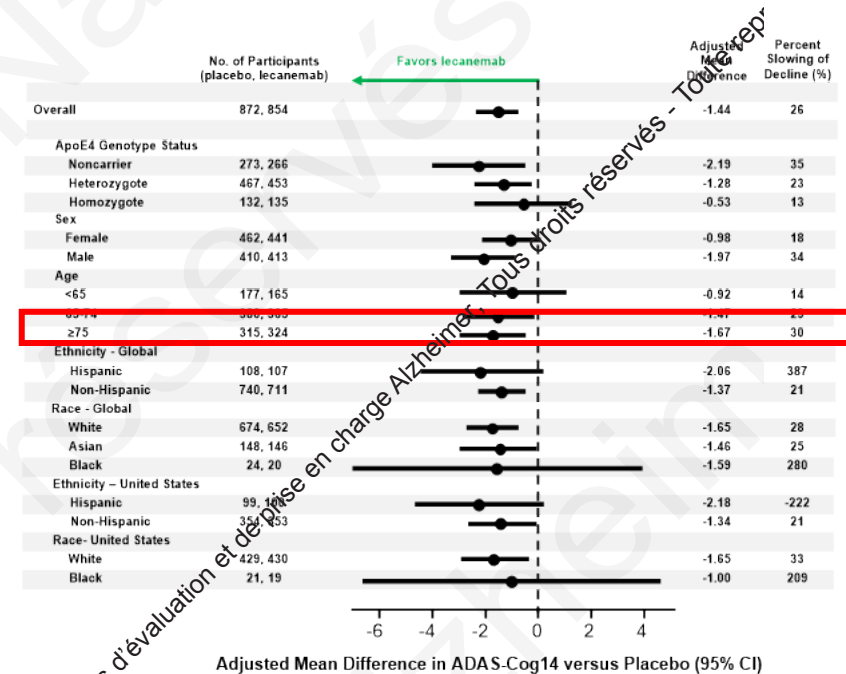


- Pas de limite d'âge basse pour un adulte majeur
- Informations au patient et proches sur:
 - Données limitées d'efficacité
 - Sur-risque potentiel d'ARIA
 - >>> **génotypage APOE préalable**
- Pas d'exclusion des formes autosomiques dominantes (duplication APP à discuter en RCP)

Recommandations relatives à l'âge

Y a-t-il un âge maximal au-dessus duquel les IAA ne sont pas recommandées ?

- Selon le protocole CLARITY : exclusion à partir de 90 ans (239 > 80 ans)
- Données exploratoires EMERGE/ENGAGE et CLARITY en faveur d'une efficacité \geq dans le groupe 75+ sur cognition/autonomie
- Pas de données spécifiques de tolérance
- Mais profil des patients inclus \neq pratique clinique courante
- Δ Incidence accrue des **co-pathologies** cérébrales et comorbidités (âge moyen des sujets exclus 80,7 ans dans MCSA)
- Il n'est pas recommandé d'exclure uniquement sur l'âge civil



COMORBIDITES (lésions cérébrovasculaires, ...)

Traitements (anticoagulants)

Autonomie et qualité de vie

Évaluation gériatrique standardisée/Fragilité -> RCP

Les critères d'exclusion

Selon les recommandations américaines

Exclusion Criteria	
Any neurological condition that may be contributing to cognitive impairment above and beyond that caused by the participant's AD	Any medical, neurologic, or psychiatric condition that may be contributing to the cognitive impairment or any non-AD MCI or dementia
More than 4 microhemorrhages (defined as 10 millimeter [mm] or less at greatest diameter); a single macrohemorrhage >10 mm at greatest diameter; an area of superficial siderosis; evidence of vasogenic edema; multiple lacunar infarcts or stroke involving a major vascular territory; severe small vessel; or other major intracranial pathology	More than 4 microhemorrhages (defined as 10 millimeter [mm] or less at greatest diameter); a single macrohemorrhage >10 mm at greatest diameter; an area of superficial siderosis; evidence of vasogenic edema; more than 2 lacunar infarcts or stroke involving a major vascular territory; severe subcortical hyperintensities consistent with a Fazekas score of 3 (60); evidence of amyloid beta-related angiitis (ABRA); cerebral amyloid angiopathy-related inflammation (CAA-ri); or other major intracranial pathology that may cause cognitive impairment
Evidence of other clinically significant lesions on MRI at Screening that could indicate a dementia diagnosis other than AD	MRI evidence of a non-AD dementia
History of transient ischemic attacks (TIA), stroke, or seizures within 12 months of Screening	Recent history (within 12 months) of stroke or transient ischemic attacks or any history of seizures
Any psychiatric diagnosis or symptoms (example, hallucinations, major depression, or delusions) that could interfere with study procedures in the participant	Mental illness (e.g. psychosis) that interferes with comprehension of the requirements, potential benefit and potential harm of treatment and are considered by the physician to render the patient unable to comply with management requirements
Geriatric Depression Scale (GDS) score > 8 at Screening	Major depression that will interfere with comprehension of the requirements, potential benefit and potential harm of treatment; patients for whom disclosure of a positive biomarker may trigger suicidal ideation. Patients with less severe depression or whose depression resolves may be treatment candidates
Any immunological disease which is not adequately controlled, or which requires treatment with immunoglobulins, systemic monoclonal antibodies (or derivatives of monoclonal antibodies), systemic immunosuppressants, or plasmapheresis during the study	Any history of immunologic disease (e.g., lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Crohn's disease) or systemic treatment with immunosuppressants, immunoglobulins, or monoclonal antibodies or their derivatives
Participants with a bleeding disorder that is not under adequate control (including a platelet count <50,000 or international normalized ratio [INR] >1.5 for participants who are not on anticoagulant treatment, example, warfarin)	Patients with a bleeding disorder that is not under adequate control (including platelet count <50,000 or international normalized ratio [INR] >1.5 for participants who are not on anticoagulant)
Participants who are on anticoagulant therapy should have their anticoagulant status optimized and be on a stable dose for 4 weeks before Screening	Patients on anticoagulants (coumadin, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, apixaban, betrixaban, or heparin) should not receive lecanemab; IP should not be administered to individuals on lecanemab
Any other medical conditions (example, cardiac, respiratory, gastrointestinal, renal disease) which are not stably and adequately controlled, or which could affect the participant's safety or interfere with the study assessments	Unstable medical conditions that may affect or be affected by lecanemab therapy

Comorbidités
Statut APOE4 : à déterminer
Anomalies IRM
CI Anticoagulation
Troubles de l'hémostase
CI Thrombolyse

Recommandations relatives au statut ApoE

La détermination du statut APOE doit-elle être réalisée dans le bilan pré-thérapeutique ?
Le statut APOE4 est-il une précaution d'emploi à l'utilisation d'une IAA ?

- **Recommandé de déterminer le statut APOE en bilan pré-thérapeutique**

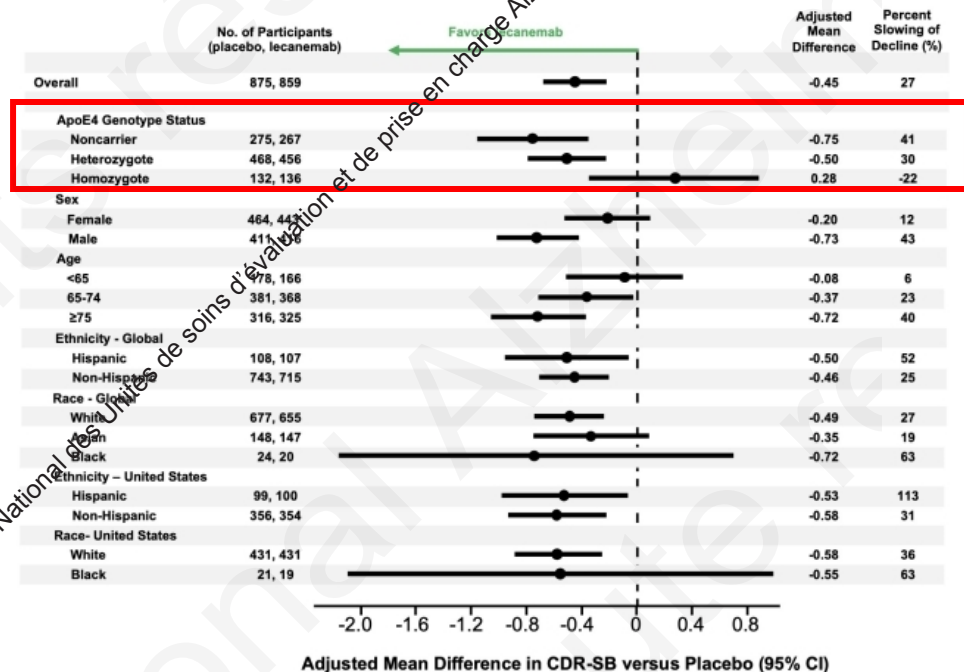
- *Tolérance* : statut APOE4 est un FDR d'ARIA-E (x3) et ARIA-H (x2), FDR d'ARIA-E symptomatique (x3)
- *Efficacité* : le lécanémab semble plus efficace chez les sujets non-porteurs que porteurs APOE4 (analyse pré-spécifiée)

- **Recommandé de ne pas traiter les sujets porteurs homozygotes**

- E4/E4: FDR d'ARIA-E (x6), d'ARIA-H (x3) et d'ARIA-E symptomatique (x6)

Table 3. (Continued.)

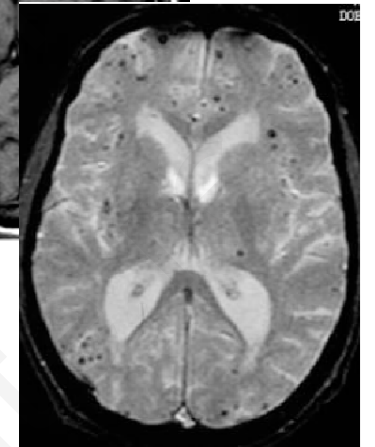
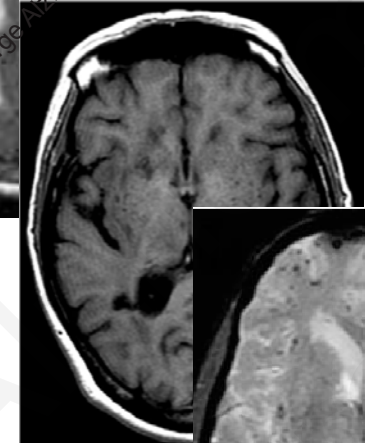
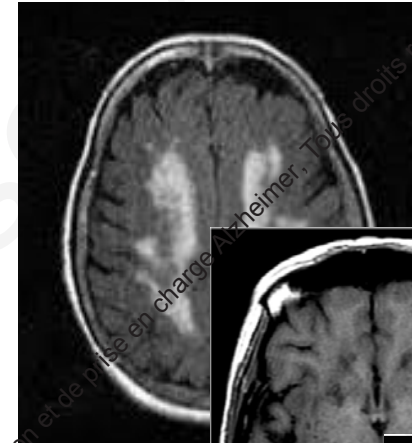
Event	Lecanemab (N= 898)	Placebo (N= 897)
ARIA-H according to ApoE ε4 genotype — no./total no. (%)		
ApoE ε4 noncarrier	33/278 (11.9)	12/286 (4.2)
ApoE ε4 carrier	122/620 (19.7)	69/611 (11.3)
ApoE ε4 heterozygote	67/478 (14.0)	41/478 (8.6)
ApoE ε4 homozygote	55/141 (39.0)	28/133 (21.1)
ARIA-E or ARIA-H — no. (%)	193 (21.5)	85 (9.5)
Concurrent ARIA-E and ARIA-H — no. (%)	74 (8.2)	9 (1.0)



IRM et lécanémab

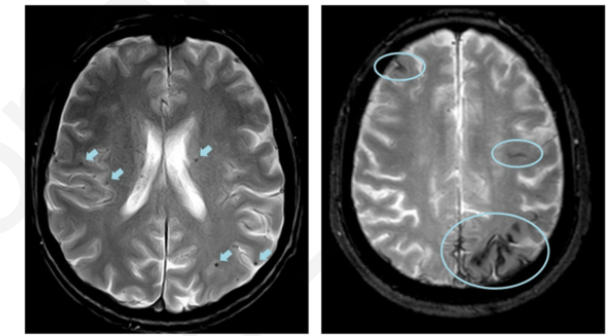
Quelles sont les anomalies à l'IRM constituant une stricte contre-indication aux IAA ?

- **La prescription de lecanemab n'est pas recommandée en cas de contre-indication à l'IRM** (évaluation de la balance B/R, surveillance des ARIA)
- Prescription d'IAA n'est pas recommandée si comorbidités IRM suivantes :
 - Microangiopathie cérébrale sévère (score de Fazekas 3)
 - **>4 microsaignements** en IRM cérébrale (en T2* et non SWI)
 - **Angiopathie amyloïde cérébrale** (probable – Boston 1.5) : car surrisque hémorragique et suspicion de facteur de risque/causal d'ARIA
 - Etat multi lacunaire
 - Infarctus cérébral territorial récent
 - Processus expansif intra-crânien responsable d'un déclin cognitif
 - **Infarctus cérébral ancien, anévrisme, MAV à discuter en RCP (précaution d'emploi)**



Anticoagulants et lécanémab

Quelles recommandations ?

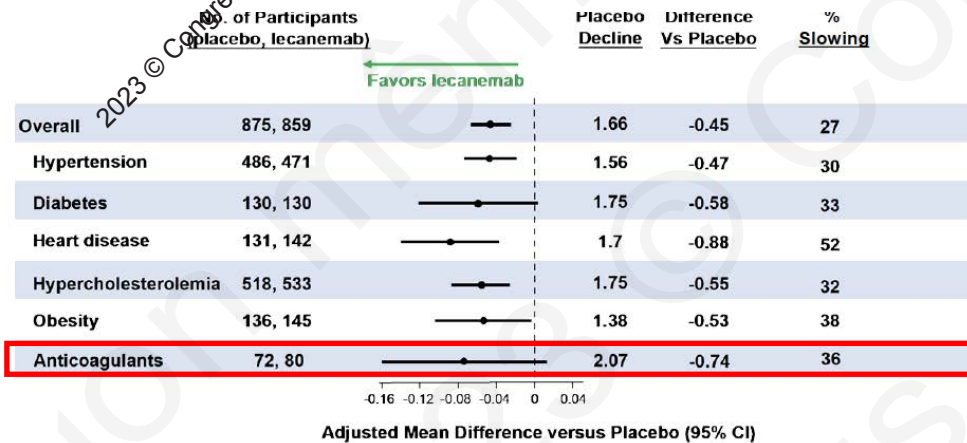


Uniquement 80 patients (4,5%) dans l'étude CLARITY

DONNEES DE SAFETY

ARIA-H — no. (%)	Placebo	Lecanemab
Microhemorrhage	155 (17.3)	81 (9.0)
Superficial siderosis	126 (14.0)	68 (7.6)
Macrohemorrhage	50 (5.6)	21 (2.3)
Symptomatic ARIA-H	5 (0.6)	1 (0.1)
Isolated ARIA-H: no concurrent ARIA-E	6 (0.7)	2 (0.2)
	80 (8.9)	70 (7.8)

- Taux de macrohémorragie avec le traitement par lecanemab supérieur au placebo
- Taux de macrohémorragie chez les sujets sous anticoagulants et sous lécanémab : 2,4 à 3,6 % (x5)
- Anticoagulants à la différence des antiagrégants augmentent le risque de macrohémorragie (x5)
- Chez les patients apoE4 porteurs : augmentation des ARIA-H (sidérose superficielle et macrohémorragie particulièrement chez les homozygotes)



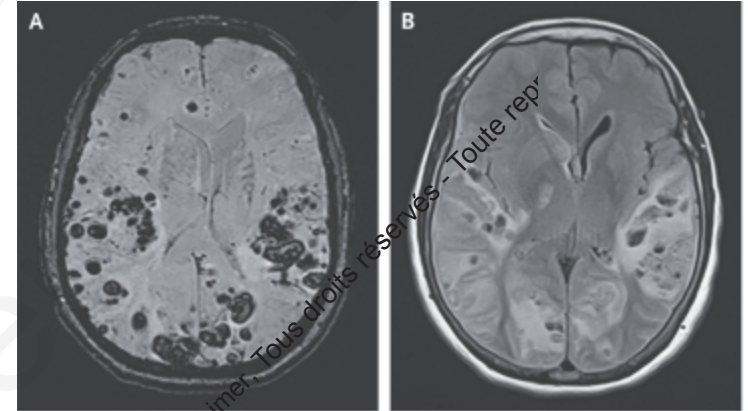
DONNEES D'EFFICACITE

L'analyse exploratoire ne met pas en évidence une efficacité évidente

Thrombolytiques et lécanémab

Quelles recommandations ?

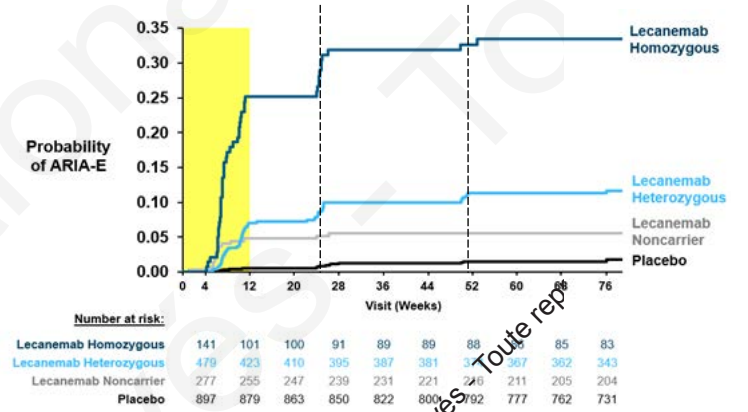
- **1 décès suite à t-PA sous lecanémab** (Reish et al., NEJM, 2023)
 - Patient APOE4 homozygote – 3ème perfusion de lécanémab
 - Thrombolyse sans IRM préalable (angio-TDM)
 - Saignements multiples et diffus au-delà de la zone supposément infarctie
- **IRM (T2*, FLAIR, DWI) très fortement recommandée** à la phase aiguë
 - Diagnostic différentiel avec **ARIA +++**
 - Evaluation précise des **possibles CI à une thrombolyse : ARIA ou AAC sévère / vigilance si > 10 µbleeds**
- **Utilisation de t-PA possible si absence de CI (ARIA ou AAC sévère) : discuter balance bénéfique/risque**
- **Immunisation précoce vs. tardive** (risque ARIA diminue avec le temps) : à discuter dans la balance bénéfique/risque



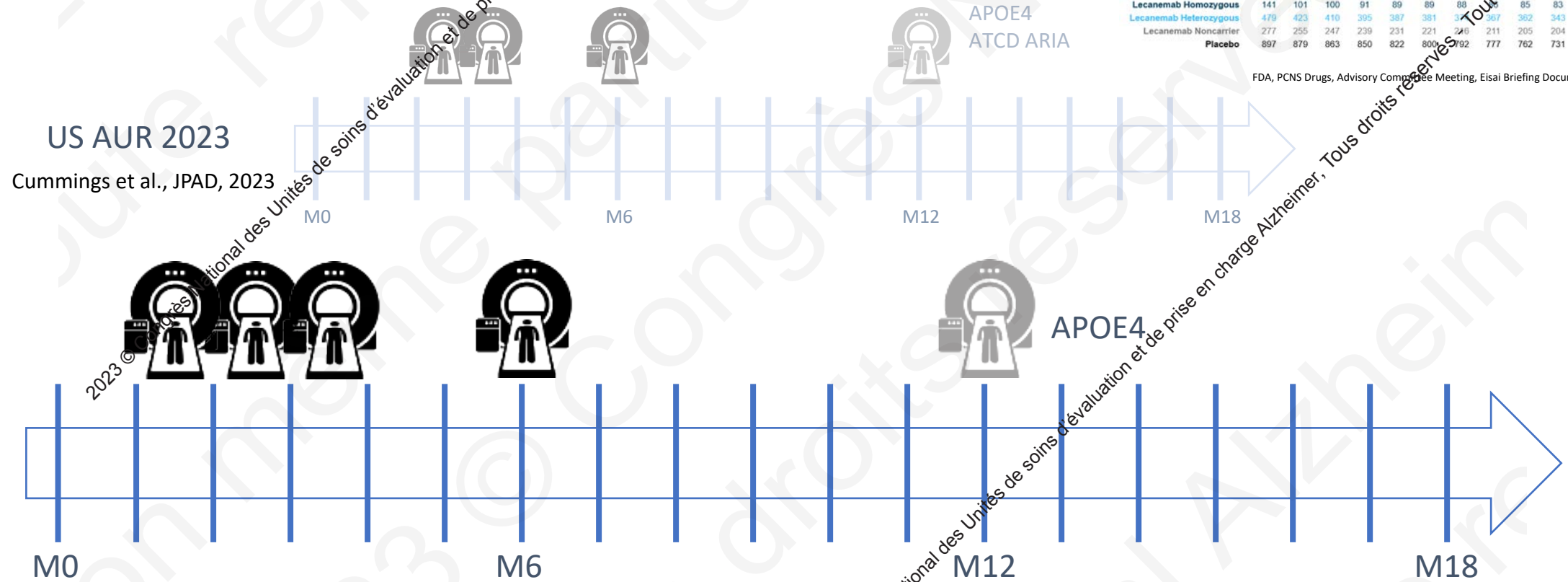
IRM et lécanémab

Quel schéma de surveillance pour un patient sous IAA ?

- Surveillance systématique



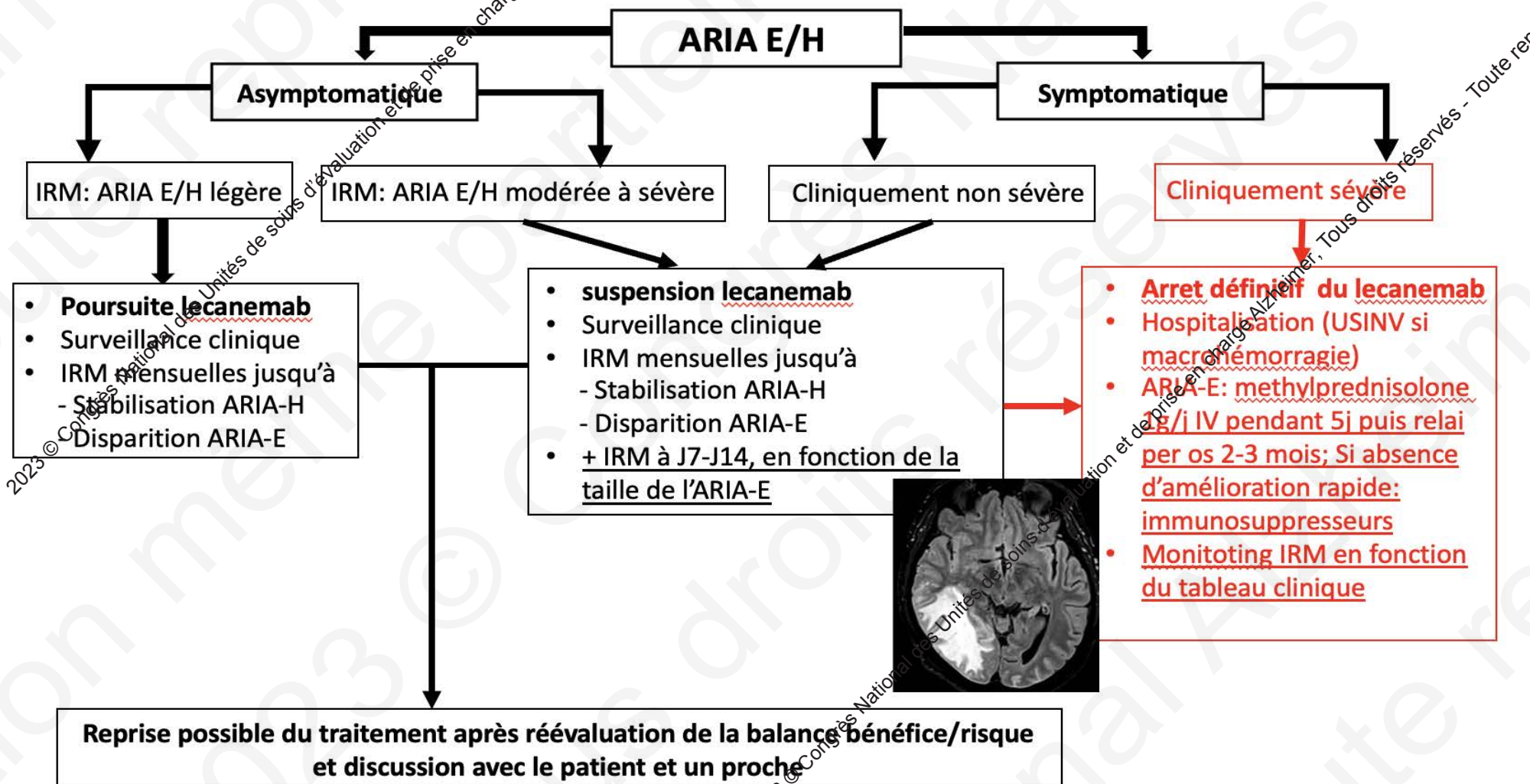
FDA, PCNS Drugs, Advisory Committee Meeting, Eisai Briefing Document, 2023



- Et pour toute suspicion d'ARIA (céphalées, confusion, vertiges, nausées, trouble visuel, crise, ...)
- T2* (même séquence pour le suivi)

Quelle prise en charge devant une ARIA ?

Poursuite, suspension ou arrêt du lecanémab? Quelle surveillance clinique et d'imagerie? Si ARIA sévère, quel traitement instaurer?



Perspectives

- Préconisations sous réserve des aspects réglementaires et conditions de l'AMM
- Des points clés à surveiller / réévaluer : mise à jour en fonction des futures données (biomarqueurs sanguins, forme SC...)
- Des préconisations communes à toutes les immunothérapies / aspects spécifiques de certaines molécules

Nécessité de :

- **Informations et formations spécifiques** : patients + entourage, MG, spécialistes (neurologues, gériatres, radiologues, urgentistes)
- **Parcours de soin spécifique pour prise en charge des ARIA** / si ARIA sévère centre disposant d'un plateau technique et services adaptés (IRM, EEG, USINV, neurologie...) et personnel médical formé
- **Registre de déclaration et suivi des ARIA** (national (BNA) + international)

