



Bordeaux
18 > 20 septembre 2023



RFMASA23
Rencontres Francophones sur la Maladie d'Alzheimer & syndromes apparentés

Réflexions du groupe de travail de la FCM sur l'arrivée des immunothérapies anti-amyloïdes (IAA) en France : Indications et suivi des ARIAs

Mercredi 20 septembre 2023

Groupe de travail : Stéphanie Bombois, Julien Delrieu, Matthieu Lilamand, Hélène Mollion, Vincent Planche, Nicolas Villain

Participation de la Pre Charlotte Cordonnier

Orateurs : Julien Delrieu, Hélène Mollion

Méthodologie

- Réflexions d'un groupe d'experts mandaté par la FCM : non juridiquement opposable
- Répond à la charte "Exigences communes à toutes les productions de la FCM" adoptée le 06 janvier 2023
- Sélection des experts (invitation envoyée le 23 janvier 2023) :
 - Bureau de la FCM (neurologues + gériatres)
 - Déclaration détaillée de liens d'intérêt rendue publique
 - Signature d'une charte de déontologie
- Thématique du groupe de travail :
 1. Indication des immunothérapies anti-amyloïdes
 2. Gestion, suivi des ARIAs sous immunothérapies anti-amyloïdes--> proposition de recommandations
- Recommandations centrées sur l'utilisation du lécanémab
 - Une réflexion est à venir concernant l'utilisation du donanémab
 - Lorsque les données disponibles concernant le lecanémab étaient limitées et que le phénomène apparaissait aux yeux de groupe de travail classe- et non molécule-dépendant, les données des essais aducanumab et donanémab ont également été consultées
- Réunions bimestrielles en visio-conférence de janvier à septembre 2023
- Revue de la littérature, données non publiées et présentées en congrès

Liens d'intérêt depuis 2018

- **Stéphanie Bombois**

1. Activités non rémunérées : Investigateur ou co-investigateur, pour les essais thérapeutiques des groupes pharmaceutiques Eisai, Biogen, Novo Nordisk, Alector, Roche, Janssen, UCB-pharma, Genentech, AB science et Novartis
2. Activités rémunérées : Symposium Biogen (2021), MasterClass Eisai (2020)
3. Avantages divers (transport, repas...) : Biogen (2021)

- **Julien Delrieu**

1. Activités non rémunérées : investigateur ou co-investigateur pour les essais thérapeutiques des groupes pharmaceutiques Eisai, Biogen, Roche, Alector et Sanofi
2. Activités rémunérées : board Roche France (2020-2022), Symposium Roche (2021, 2022), Symposium Biogen (2020)
3. Avantages divers (transport, repas...) : Roche (2022)

- **Hélène Mollion**

1. Activités non rémunérées : investigateur ou co-investigateur pour les essais thérapeutiques des groupes pharmaceutiques EISAI, Biogen, Novo Nordisk, Roche, UCB-pharma, Genentech, Lundbeck, Boehringer-Ingelheim, Sanofi, TauRx Pharmaceuticals, Green Valley Pharmaceuticals. Participation à un board Eisai France
2. Activités rémunérées : réunion Eisai + symposium Eisai (2022, 2023)
3. Avantages divers (transport, repas...) : Biogen (2022), EISAI (2022, 2023)

Liens d'intérêt depuis 2018

- **Matthieu Lilamand**

1. Activités non rémunérées : Investigateur ou co-investigateur pour des études des laboratoires Bayer et Bristol-Myers Squibb ; Symposium Eisai 2023
2. Activités rémunérées : néant
3. Avantages divers (transport, repas...) : néant

- **Vincent Planche**

1. Activités non rémunérées : Investigateur ou co-investigateur pour des études des laboratoires Novo Nordisk, Biogen, TauRx Pharmaceuticals, Janssen, Green Valley Pharmaceuticals et Alector
2. Activités rémunérées : néant
3. Avantages divers (transport, repas...) : néant

- **Nicolas Villain**

1. Activités non rémunérées : Investigateur ou co-investigateur pour des études des laboratoires Biogen, Eli-Lilly, Novo Nordisk, Janssen – Johnson & Johnson, Alector, Roche, Eisai, Novartis, UCB Pharma, ABScience ; Symposium Eisai (2021 + 2023) et Fondation Servier (2021) ; Expertise Janssen – Johnson & Johnson (2023)
2. Activités rémunérées : néant
3. Avantages divers (transport, repas...) : Sanofi (2023), Merz Pharma (2019), GE Healthcare (2018)

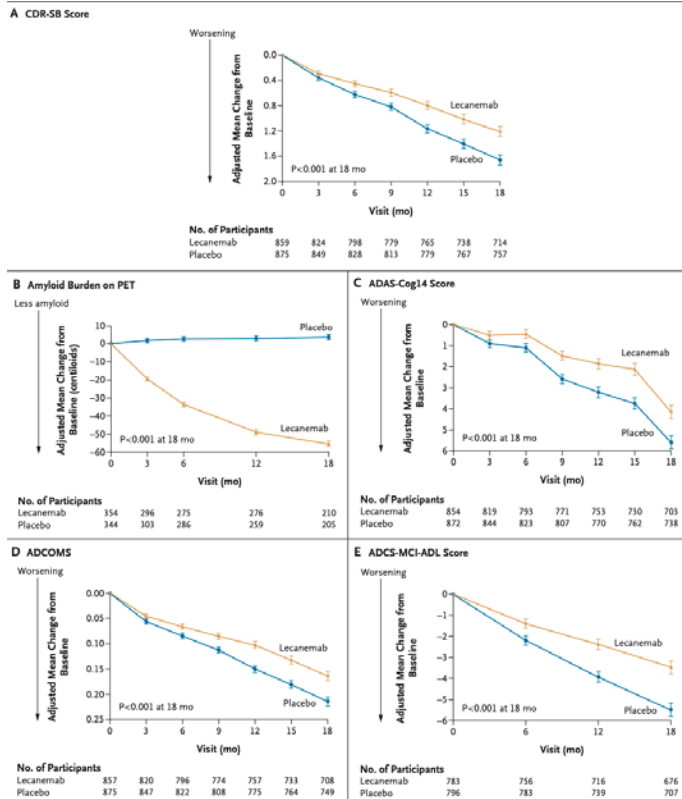
Contexte

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



Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhadda, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo



Lecanemab: Appropriate Use Recommendations

J. Cummings¹, L. Apostolova², G.D. Rabinovici³, A. Atri⁴, P. Aisen⁵, S. Greenberg⁶, S. Hendrix⁷, D. Selkoe⁸, M. Weiner⁹, R.C. Petersen¹⁰, S. Salloway¹¹, For the Alzheimer's Disease and Related Disorders Therapeutics Work Group

J Prev Alz Dis 2023;

Published online March 27, 2023, <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2023.30>

FDA NEWS RELEASE

FDA Converts Novel Alzheimer's Disease Treatment to Traditional Approval

Action Follows Confirmatory Trial to Verify Clinical Benefit

- 6 janvier 2023 : autorisation accélérée par la FDA
- 6 juillet 2023 : autorisation traditionnelle

"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

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 restreinte 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

- 
- CMRR : recommandé
 - Consultations territoriales : en fonction du plateau technique et BNA
 - Consultations de proximité : en fonction du plateau technique et BNA
 - Domicile : non recommandé dans un premier temps (à discuter dans un second en SC)

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)

Recommandations relatives au profil des biomarqueurs et phénotypes

Quelle(s) recherche(s) de biomarqueurs, appliquée(s) au contexte français, sont indispensable(s) en vue de discuter une indication à une IAA ?

Quel(s) profil(s) de biomarqueur(s) sont compatible(s) avec une indication à une IAA ?

Quelles recommandations pour les phénotypes atypiques ?

Quelle ancienneté de l'évaluation des biomarqueurs peut être utilisée pour discuter une indication à une IAA ?

Argumentaire

- Le lecanemab a été **testé chez des patients avec un trouble mnésique** (*Wechsler Memory Scale IV - Logical Memory 2 < 1 SD*) **et un biomarqueur amyloïde positif** (TEP amyloïde : lecture visuelle ou LCS : ratio tau total/Aβ42). **Les patients avec formes atypiques de MA n'ont pas été spécifiquement exclus des essais sur le lécanemab s'ils répondaient aux critères d'inclusion**
- **Absence de données clinique et/ou biologique** actuellement disponible (positivité des biomarqueurs, prévalence de copathologie) permettant raisonnablement **d'anticiper une efficacité différente d'un médicament anti-amyloïde dans certaines formes atypiques dans la mesure où l'on s'assure que la MA en est très probablement la cause principale sous-jacente** (le phénotype et le biomarqueur T venant renforcer cette probabilité : IWG 2021). La différence de prévalence du génotype APOE4 entre les formes atypiques et typiques (Vogel et al., Nat Med, 2021) sera contrôlée par la détermination individuelle du statut APOE avant prescription

Recommandations relatives au profil des biomarqueurs et phénotypes

Quelle(s) recherche(s) de biomarqueurs, appliquée(s) au contexte français, sont indispensable(s) en vue de discuter une indication à une IAA ?

Quel(s) profil(s) de biomarqueur(s) sont compatible(s) avec une indication à une IAA ?

Quelles recommandations pour les phénotypes atypiques ?

Quelle ancienneté de l'évaluation des biomarqueurs peut être utilisée pour discuter une indication à une IAA ?

Définition des biomarqueurs AT

- Définition A+ : LCS A β 42/A β 40 bas et/ou LCS A β 42 bas et/ou TEP amyloïde positive (quel que soit le radiotracteur, analyse visuelle ou semi-quantitative)
- Définition T+ : LCS pTau 181 élevé
- **Pas d'ancienneté requise pour le profil des biomarqueurs** (discuter TEP amyloïde pour les patients issus de RCTs avec des immunothérapies anti-amyloïdes [évaluation de la charge amyloïde résiduelle])

Phénotypes clinico-biologiques où lecanemab recommandé

- Critères de CLARITY-AD : trouble mnésique (WMS IV – LM II < 1 SD) et un biomarqueur amyloïde positif (TEP amyloïde : lecture visuelle ou LCS : ratio tau total/A β 42)
- Amnésiques (hippocampique) : A+T+, si discordance LCS (A+/T- ou A-/T+) -> TEP amyloïde, A+T*
- Atypiques où MA commune (APP logopénique et ACP) : A+T+, si discordance LCS (A+/T- ou A-/T+) -> TEP amyloïde, A+T*

Phénotypes clinico-biologiques où lecanemab non recommandé

- Atypiques où MA peu commune (autres APP, syndrome cortico-basal, dysexécutif, ...) et autres cas : discussion au cas par cas en RCP (SCB)

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

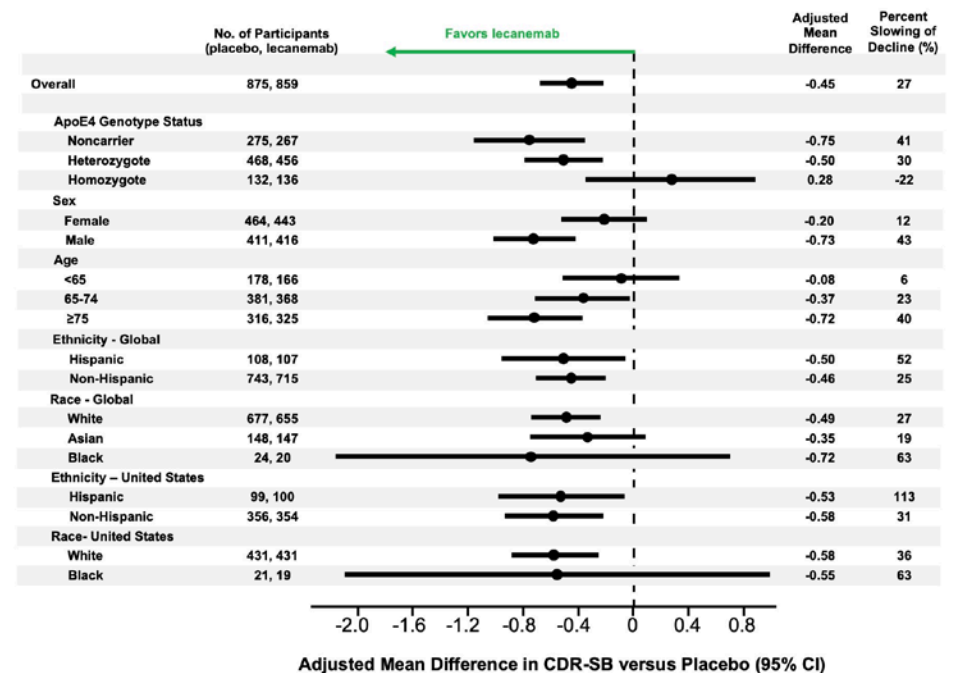
Recommandations relatives au statut ApoE

*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 ?*

- **Il est recommandé de déterminer le statut APOE en bilan pré-thérapeutique pour discuter la balance bénéfice-risque**
 - 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)
- **Il est recommandé de ne pas traiter les sujets porteurs homozygotes car la balance bénéfice-risque ne semble pas favorable**
 - E4/E4: FDR d'ARIA-E (x6), d'ARIA-H (x3) et d'ARIA-E symptomatique (x6)
 - ARIA sévères et décès sous lecanemab chez E4/E4

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	67/479 (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)

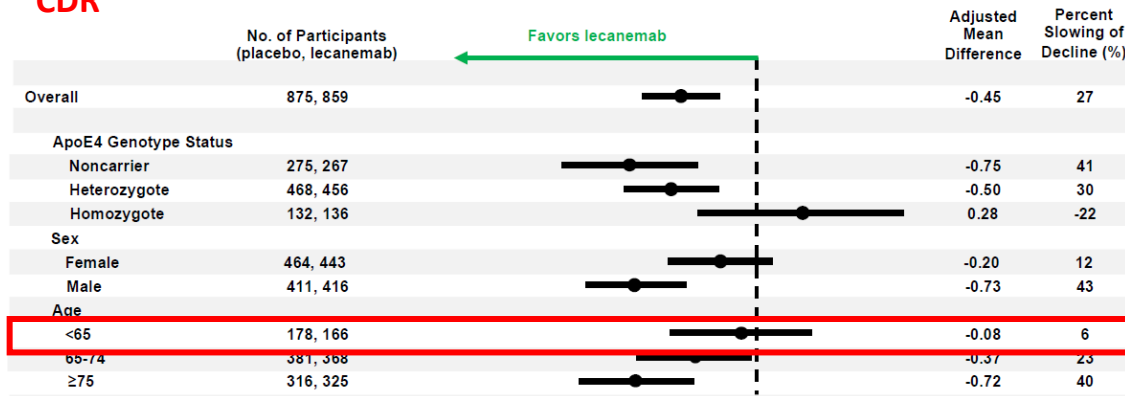


Recommandations relatives à l'âge

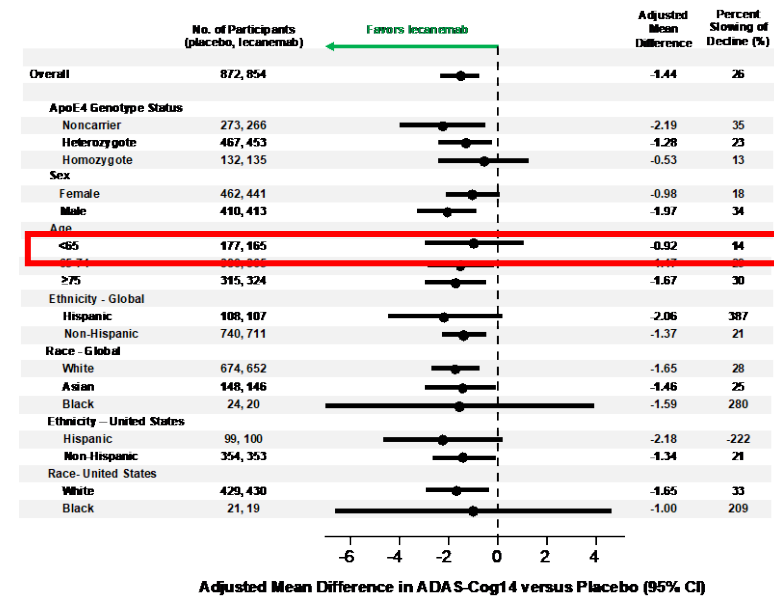
Y a-t-il un âge minimal au-dessous duquel les IAA ne sont pas recommandées ?

- 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

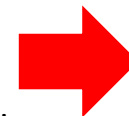
CDR



ADAS-Cog14



- CLARITY AD <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



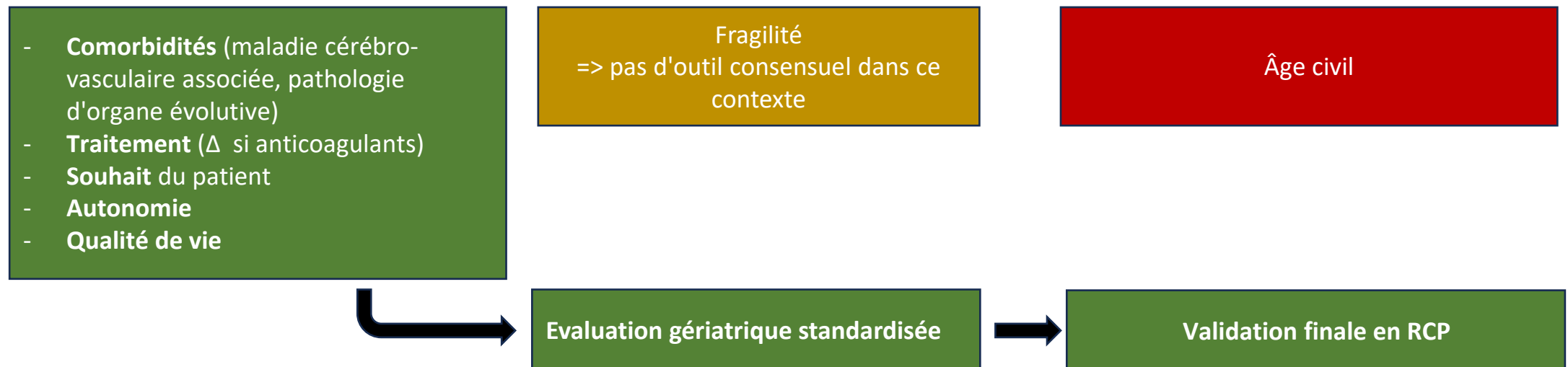
- Pas de limite d'âge basse pour un adulte majeur
- Informations au patient et proches sur:
 - Données limitées d'efficacité
 - Sur-risque potentiel d'ARIA
 - >>> génotypage APOE préalable
- Si IAA >>> Prudence avec surveillance clinique et IRM supplémentaires
- Pas d'exclusion des formes autosomiques dominantes (attention duplication APP)

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 d'élément plaidant pour une tolérance moindre
- Mais profil des patients inclus \neq pratique clinique courante
- Δ Incidence accrue des co-pathologies cérébrales après 85 ans
- Il n'est pas recommandé d'exclure uniquement sur l'âge civil la prescription d'IAA

Individualisation de la décision thérapeutique



Comorbidités et lécanémab

Pour quelles comorbidités le lécanémab n'est pas recommandé ?

- **Traitements pro cognitifs symptomatiques** : à introduire/poursuivre
- Le lecanemab est potentiellement non recommandé en présence de **pathologies neurologiques et psychiatriques** contribuant au déclin cognitif
 - Il est important de différencier les symptômes psycho-comportementaux associés à une pathologie psychiatrique primaire de la symptomatologie comportementale qui accompagne la MA (concept de MBI)
 - Après discussion en RCP, le lécanémab n'est pas recommandé en cas de trouble neurologique et/ou psychiatrique non MA jugé très probablement responsable du trouble cognitif malgré la positivité de biomarqueurs
- Le lecanemab reste recommandé en cas d'**épilepsie** stabilisée ancienne ou récente (de moins de 1 an). Vigilance en cas d'épilepsie non stabilisée et période à risque d'ARIA (6-12 premiers mois).
- **Aidant** : l'administration d'une IAA reste recommandée en l'absence d'aidant mais la présence d'un aidant reste préférable

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)**

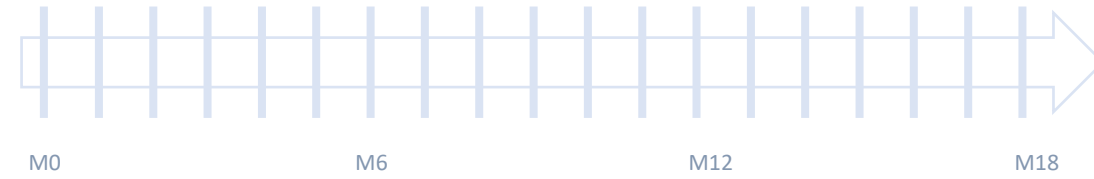
IRM et lécanémab

Quelles sont les séquences IRM pour la détection des lésions hémorragiques ?

- **Recommandations actuelles : séquences T2*** (Sperling et al., Alz&Dem, 2011 ; Cogswell et al., AJNR, 2022)
- Essais pivots avec séquence T2*
- Séquence SWI augmente la sensibilité de la détection des lésions microhémorragiques (~ +20-30%)
- **Recommandations du groupe FCM**
 - Préférer la séquence T2*
 - Si patient avec séquences SWI, poursuivre le suivi IRM avec cette séquence

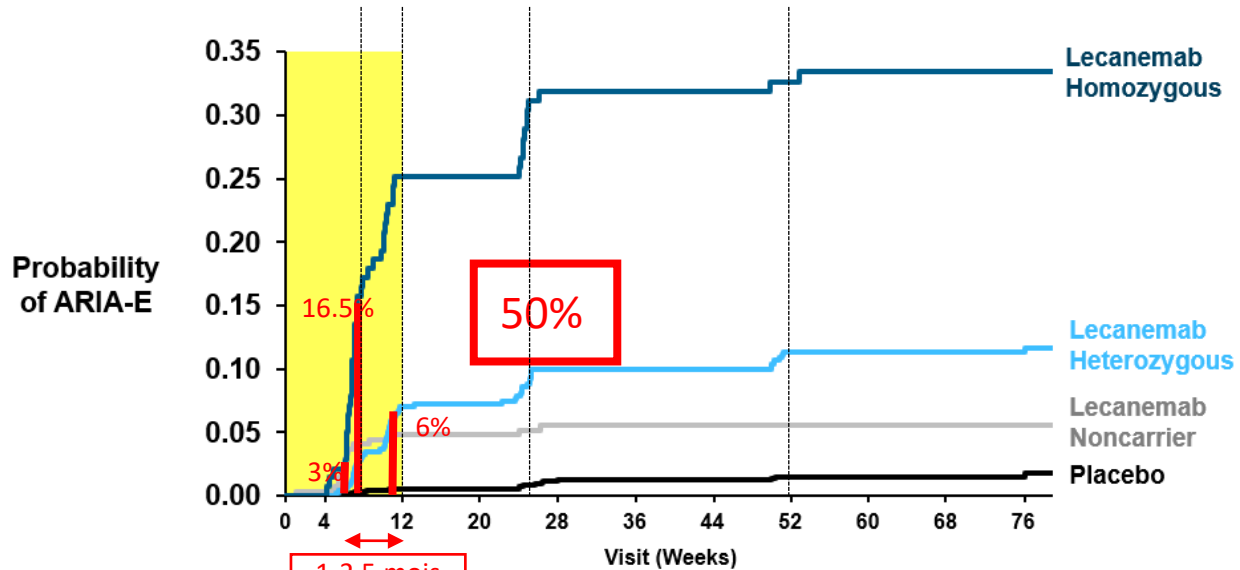
IRM et lécanémab

Quel schéma de surveillance pour un patient sous IAA ?



US AUR 2023

- Des ARIAs de survenue (très) **précoce**

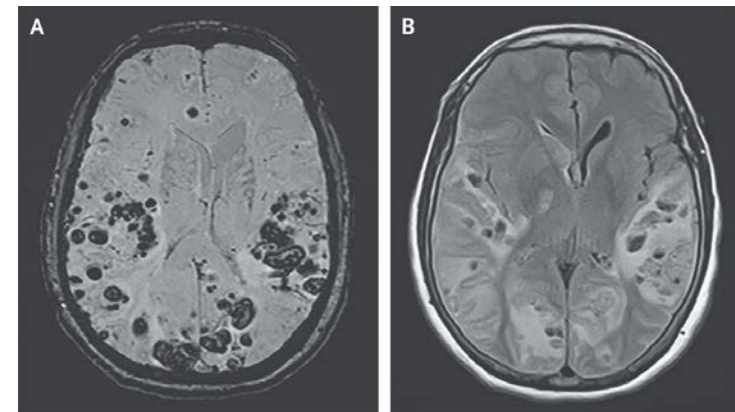


Number at risk:

1-2.5 mois

Lecanemab Homozygous	141	101	100	91	89	89	88	86	85	83
Lecanemab Heterozygous	479	423	410	395	387	381	374	367	362	343
Lecanemab Noncarrier	277	255	247	239	231	221	216	211	205	204
Placebo	897	879	863	850	822	800	792	777	762	731

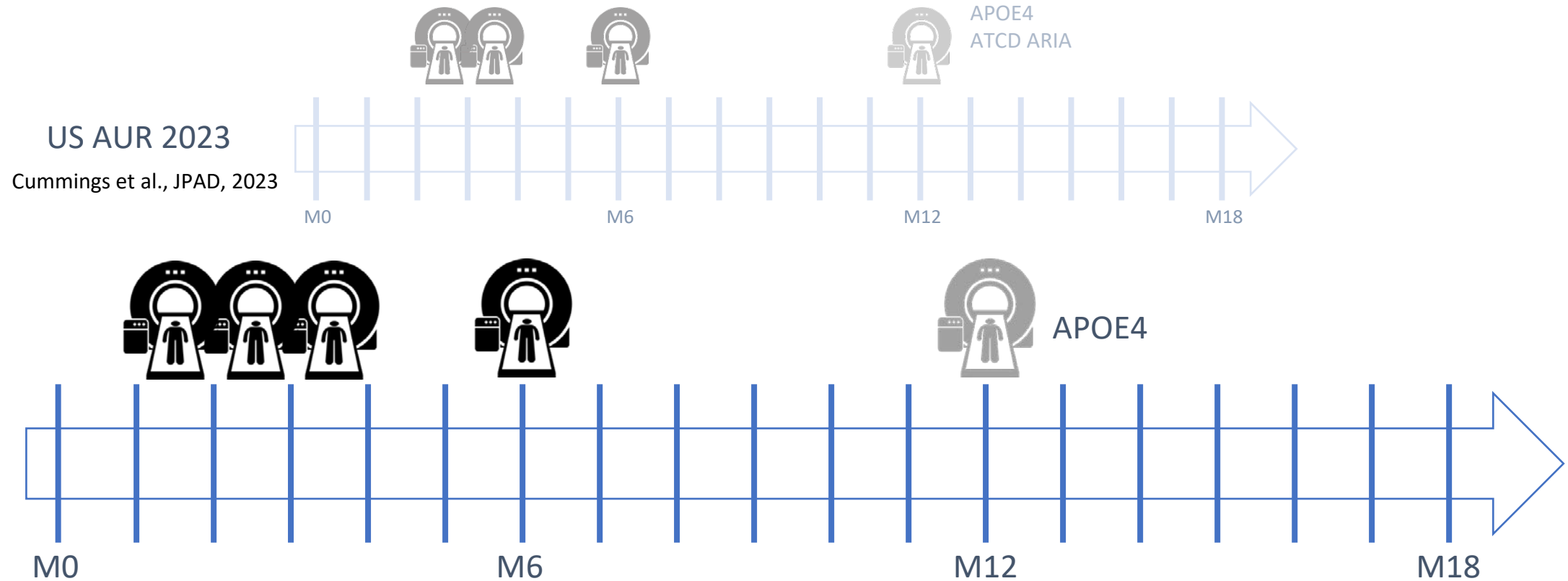
- 3 décès sous lecanemab :
 - 2 après la **3^e perfusion** chez APOE4/4 :
 - 1 cas où seule cause de décès (*Solopova et al., medRxiv, 2023*)
 - 1 cas avec facteur confondant (t-PA; *Reish et al., NEJM, 2023*)
 - 1 après la 6^{ème} perfusion chez APOE4 non porteur ; facteurs confondants = infarctus du myocarde, chutes, prise anticoagulant + antiagrégant (*FDA, PCNS Drugs, Advisory Committee Meeting, Eisai Briefing Document, 2023*)



IRM et lécanémab

Quel schéma de surveillance pour un patient sous IAA ?

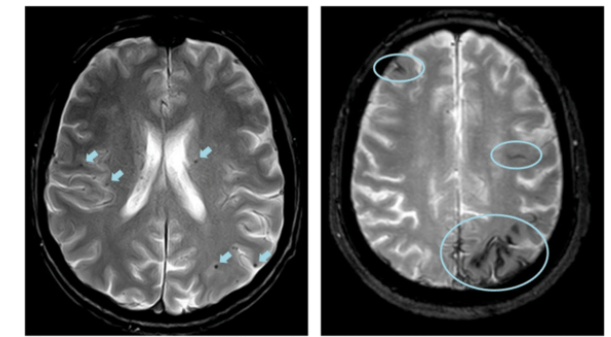
- Surveillance systématique :



- Et pour toute suspicion d'ARIA (céphalées, confusion, vertiges, nausées, trouble visuel, crise, ...)

Anticoagulants et lécanémab

Quelles recommandations ?

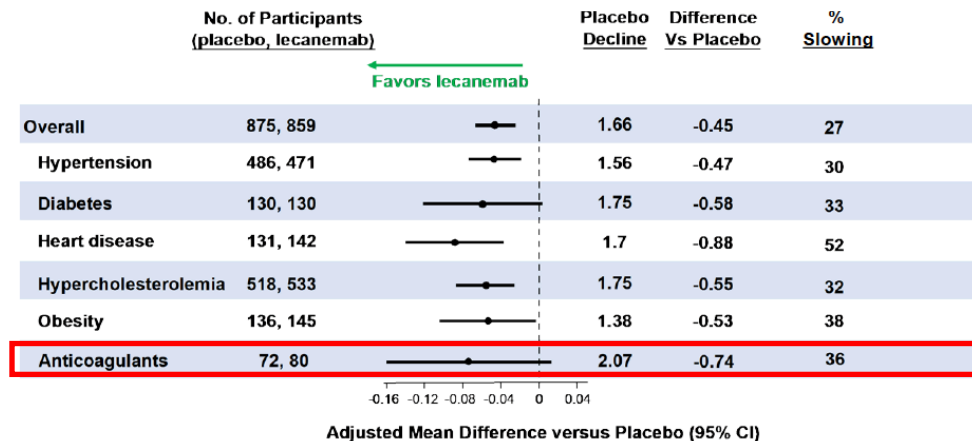


Uniquement 80 patients (4,5%) dans l'étude CLARITY

DONNEES DE SAFETY

ARIA-H — no. (%)	155 (17.3)	81 (9.0)
Microhemorrhage	126 (14.0)	68 (7.6)
Superficial siderosis	50 (5.6)	21 (2.3)
Macrohemorrhage	5 (0.6)	1 (0.1)
Symptomatic ARIA-H†	6 (0.7)	2 (0.2)
Isolated ARIA-H: no concurrent ARIA-E	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 lécanemab : 2,4 à 3,6 % (x5)



DONNEES D'EFFICACITE

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

Antithrombotiques et lécanémab

Quelles recommandations ?

- Quelques données supplémentaires (CLARITY et OLE)

301 Core+OLE	ARIA	ARIA-E	Microhemorrhage	Superficial siderosis	Intracerebral hemorrhage
	Lecanemab	Lecanemab	Lecanemab	Lecanemab	Lecanemab
No antiplatelet or anticoagulation at any time	229/1023 (22.4%)	134/1023 (13.1%)	157/1023 (15.3%)	61/1023 (6.0%)	4/1023 (0.4%)
Event post any antiplatelet (aspirin or non-aspirin)	93/433 (21.5%)	56/433 (12.9%)	65/433 (15.0%)	21/433 (4.8%)	1/433 (0.2%)
Event post any anticoagulation (alone or with antiplatelet)	27/156 (17.3%)	17/156 (10.9%)	20/156 (12.8%)	9/156 (5.8%)	4/156 (2.6%) ¹

- Antithrombotiques ne semblent augmenter le risque de microhémorragie et de sidérose superficielle
- 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)

Antithrombotiques et lécanémab

Quelles recommandations ?

- ARIA-H et anti-thrombotiques en fonction du statut APOE4 : CLARITY et OLE

	301 Core + OLE	ARIA	ARIA-E	Microhemorrhage	Superficial siderosis	Intracerebral hemorrhage
		Lecanemab	Lecanemab	Lecanemab	Lecanemab	Lecanemab
Non-Carriers	Not on antiplatelet or anticoagulation at any time	41/320 (12.8%)	21/320 (6.6%)	20/320 (6.3%)	16/320 (5.0%)	1/320 (0.3%)
	Event post any antiplatelet (aspirin or non-aspirin)	20/129 (15.5%)	6/129 (4.7%)	13/129 (10.1%)	6/129 (4.7%)	0/129 (0%)
	Event post any anticoagulation (alone or with antiplatelet)	6/47 (12.8%)	3/47 (6.4%)	5/47 (10.6%)	0/47 (0%)	1/47 (2.1%)
Heterozygotes	Not on antiplatelet or anticoagulation at any time	109/530 (20.6%)	60/530 (11.3%)	76/530 (14.3%)	25/530 (4.7%)	2/530 (0.4%)
	Event post any antiplatelet (aspirin or non-aspirin)	45/245 (18.4%)	25/245 (10.2%)	32/245 (13.1%)	9/245 (3.7%)	0/245 (0%)
	Event post any anticoagulation (alone or with antiplatelet)	14/92 (15.2%)	10/92 (10.9%)	10/92 (10.9%)	6/92 (6.5%)	2/92 (2.2%) ¹
Homozygotes	Not on antiplatelet or anticoagulation at any time	79/173 (45.7%)	53/173 (30.6%)	61/173 (35.3%)	20/173 (11.6%)	1/173 (0.6%)
	Event post any antiplatelet (aspirin or non-aspirin)	28/59 (47.5%)	25/59 (42.4%)	20/59 (33.9%)	6/59 (10.2%)	1/59 (1.7%)
	Event post any anticoagulation (alone or with antiplatelet)	7/17 (41.2%)	4/17 (23.5%)	5/17 (29.4%)	3/17 (17.6%)	1/17 (5.9%)

¹Includes one non-treatment emergent case on anticoagulation (event > 30 days after discontinuing study medication)

Data cutoff: 01 Dec 2022

Event post is defined as patients currently on or within a window of exposure.

LECANEMAB PHASE 3 CLARITY AD TRIAL: ARIA WITH THE USE OF ANTIPLATELETS OR ANTICOAGULANTS in EARLY ALZHEIMER'S DISEASE. Marwan Sabbagh, Christopher H. van Dyck, Lawrence S. Honig, Jeffrey L. Cummings, Michelle Gee, Michio Kanekiyo, Shobha Dhatta, Michael Irizarry, Lynn D. Kramer. 2023 AD/PD Annual Meeting.

Antithrombotiques et lécanémab

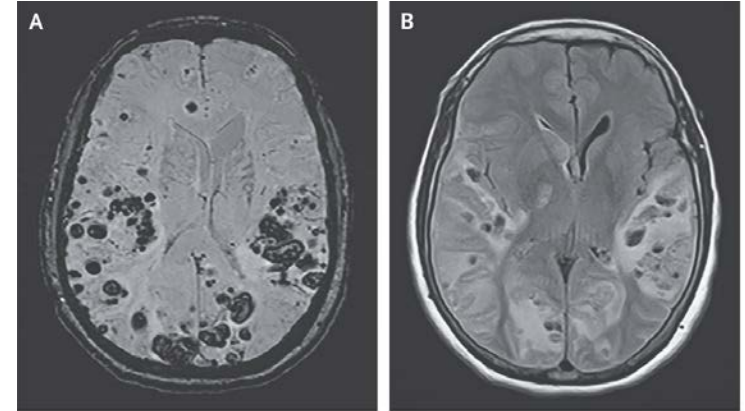
Quelles recommandations ?

- Chez les patients sous **anti-coagulants** : **lécanémab non recommandé**
- Chez les patients **sous lécanémab et découverte d'une indication à une anticoagulation** : **mise en place d'une anticoagulation et arrêt du lécanémab** temporaire ou définitive en fonction de l'indication
 - Si nécessité d'une anticoagulation temporaire (e.g., EP/TVP sans FdR persistant) : arrêt temporaire du lecanemab
 - Si nécessité d'une anticoagulation au long cours (e.g., FA) : arrêt définitif du lecanemab, pas de recommandation sur la réalisation systématique d'une fermeture de l'auricule gauche (discussion au cas par cas selon balance bénéfique/risque)
- Chez les patients sous **anti-agrégants** :
 - Pas de vigilance concernant la prise d'anti-agrégation plaquettaire en monothérapie
 - **Vigilance en cas de bithérapie**

Thrombolytiques et lécanémab

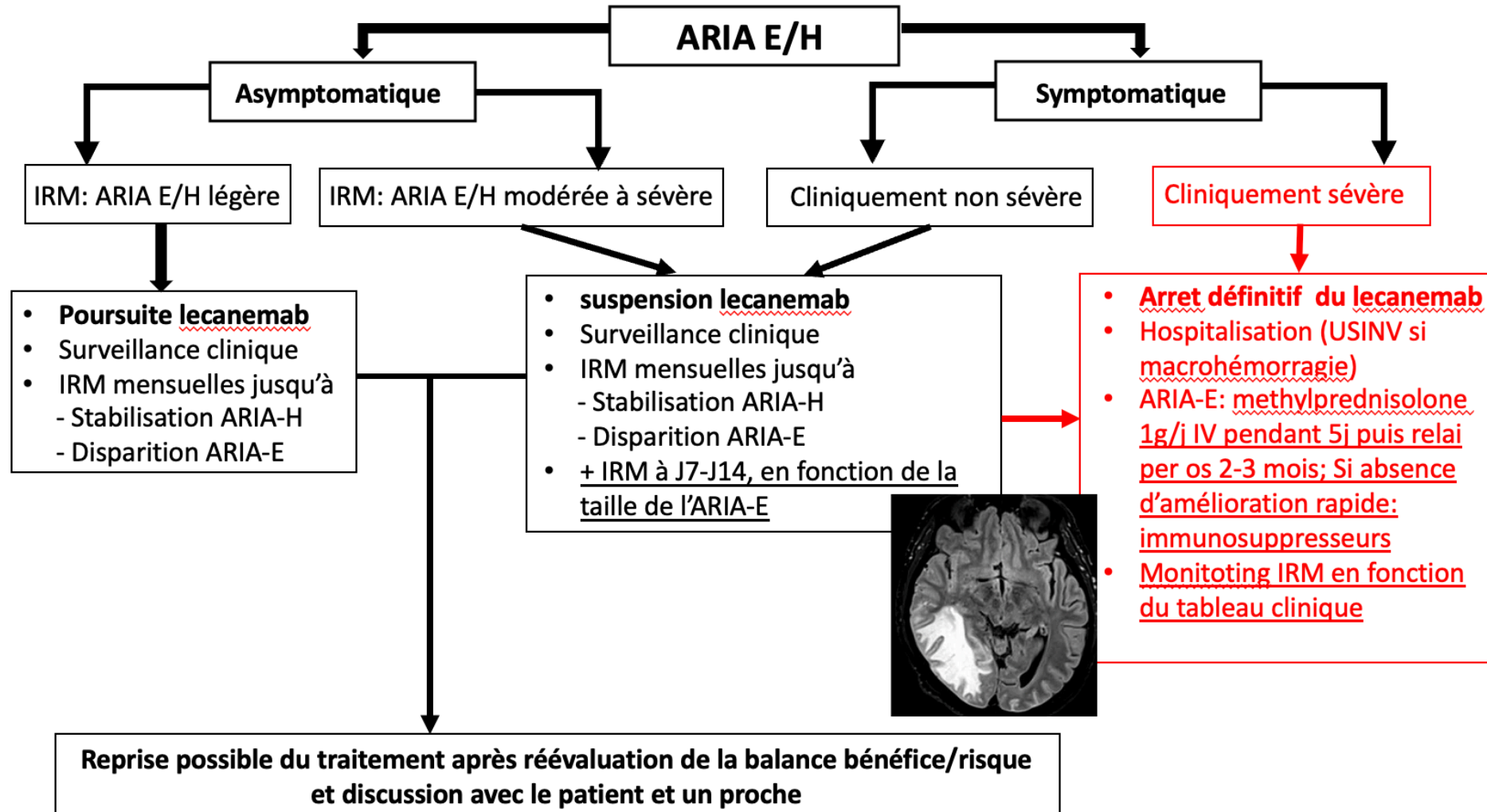
Quelles recommandations ?

- **1 décès suite à t-PA sous lecanemab** (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



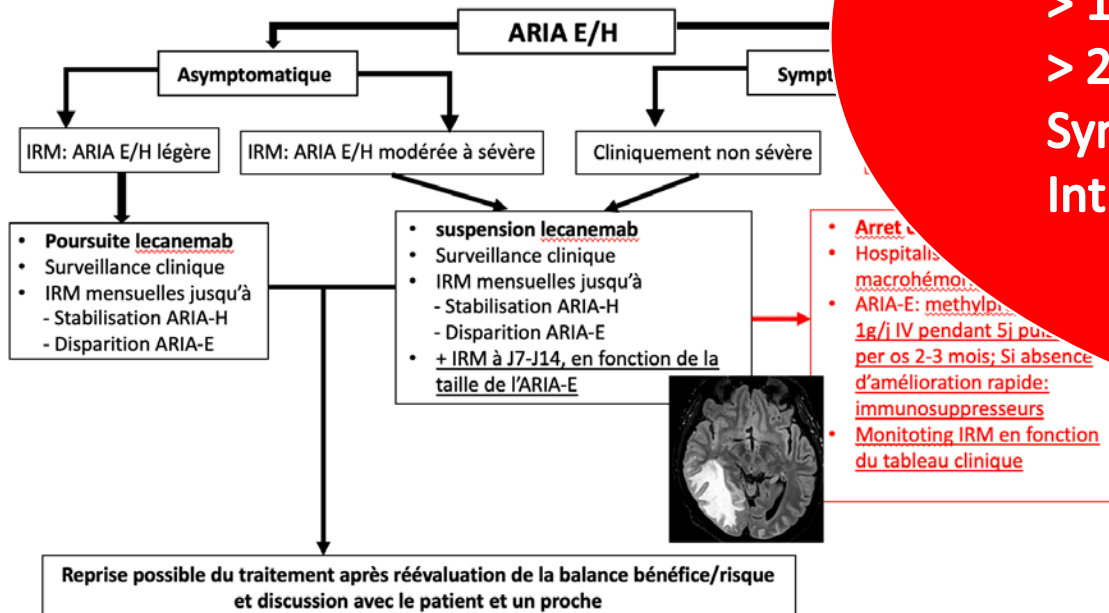
Quelle prise en charge devant une ARIA ?

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



Quelle prise en charge devant une ARIA?

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



Arrêt du traitement si :

Macrohémorragie

≥ + 10 microsaignements/début du traitement

> 1 site de sidérose superficielle

> 2 épisodes d'ARIA

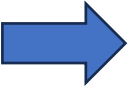
Symptômes sévères d'ARIA

Introduction d'anticoagulant

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
 - Analyses complémentaires de l'étude CLARITY + phase OLE
 - Utilisation dans la "vraie vie" , USA puis Europe, ...
 - Résultats d'autres études : TRAILBLAZER-ALZ 2 (Donanétab), DIAN TU, ENVISION,
- Des préconisations communes à toutes les immunothérapies / aspects spécifiques à certaines molécules

Nécessité de :

- 
- **Informations et formation 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)**

- A plus long terme : place des nouvelles thérapeutiques dans la stratégie de prise en charge, modalités de suivi et d'évaluation au long cours,

Votre avis nous intéresse !

(jusqu'au 20/11/2023)



Téléchargez la présentation

