

Décision n° 2025.0204/DC/SEM du 4 septembre 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité LEQEMBI (lécanémab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 4 septembre 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité LEQEMBI (lécanémab) le 15 avril 2025 ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire EISAI SAS pour la spécialité LEQEMBI (lécanémab), reçue le 6 juin 2025 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 16 juin 2025 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 17 juillet 2025 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 4 août 2025 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 16 juin 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 27 août 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **LEQEMBI (lécanémab)**, dans l'indication « Traitement des patients adultes présentant un diagnostic clinique de trouble cognitif léger et de démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante), non porteurs ou hétérozygotes pour l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE $\epsilon 4$) et présentant une pathologie amyloïde confirmée (voir rubrique 4.4 du RCP) », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire EISAI SAS a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- l'indication visée par la demande constitue une maladie grave et invalidante, dès lors que la maladie d'Alzheimer est une affection chronique neuro-dégénérative du système nerveux central évolutive engageant à terme le pronostic fonctionnel et vital et dont les répercussions familiales et sociales sont considérables. Il s'agit de la plus fréquente des démences du sujet âgé. Selon une étude américaine, la prévalence du trouble cognitif léger est estimée à environ 8 à 10 % chez les adultes de 60 à 69 ans, 15 % chez les adultes de 70 à 79 ans et 25 % chez les personnes âgées de 80 à 84 ans. Le rapport mondial sur la maladie d'Alzheimer indique qu'en 2018, plus de 50 millions de personnes dans le monde étaient atteintes de démence. Le nombre de personnes atteintes de maladie d'Alzheimer ou autre démence a pu être estimé à 1 200 000 en France.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où quatre spécialités médicamenteuses disposent d'une AMM dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dont seulement trois spécialités dans les

formes légères de la maladie : donépézil (ARICEPT), galantamine (REMINYL) et rivastigmine (EXELON per os), qui ne sont plus recommandées dans la stratégie thérapeutique, la Commission ayant estimé que le service médical rendu de ces spécialités était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 19 octobre 2016^{1,2,3,4}) prenant notamment en compte la pertinence clinique hypothétique de leurs effets versus placebo (évaluables essentiellement sur les symptômes cognitifs à court terme et ayant été jugés au mieux modestes et discutables) et leur risque avéré d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses chez des patients âgés et souvent polymédiqués. Concernant les interventions non médicamenteuses (portant notamment sur la qualité de vie du patient, l'orthophonie, la cognition, l'activité motrice, la prise en charge psychologique et psychiatrique du patient, le soutien des aidants), recommandées et essentielles dans la prise en charge, elles font partie intégrante de la prise en charge ; elles n'ont ainsi pas vocation à se substituer aux interventions médicamenteuses mais elles devraient y être associées.

La CT a néanmoins estimé que :

- La mise en œuvre du traitement peut être différée compte tenu d'une quantité d'efficacité modeste considérée comme non cliniquement pertinente pour la maladie associée à un profil de tolérance préoccupant.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité ou de qualité de vie, dans la prise en charge actuelle. En effet, l'efficacité du **LEQEMBI (lécanémab)** a été démontrée *versus* placebo au cours d'analyses post-hoc exploratoires dans la population AMM concernée sur la variation du score cognitif et fonctionnel CDR-SB à 18 mois (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet modeste considérée comme non cliniquement pertinente. Des résultats similaires non cliniquement pertinents ont été rapportés sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (notamment, l'échelle cognitive ADASCog-14 et le critère composite ADCOMS). De plus, il est à noter l'absence de démonstration formelle d'une corrélation entre les effets pharmacodynamiques en termes de réduction de la charge amyloïde et l'évolution clinique cognitive et fonctionnelle avec une dissociation importante entre les effets observés sur les échelles fonctionnelles et/ou cognitives et l'effet observé sur les dépôts amyloïdes mesurés uniquement sur le sous-groupe de malades inclus dans la sous-étude TEP (soit environ 40% des inclus), ne permettant pas de plus d'écarter un biais de sélection. Enfin, le **LEQEMBI (lécanémab)** a un profil de tolérance préoccupant (ARIA-E de type œdème cérébral vasogénique, ARIA-H de type microhémorragie cérébrale et sidérose superficielle, hémorragie intracérébrale > 1 cm de diamètre) imposant des mesures de précautions strictes conduisant à une modification radicale du parcours de soins et de l'organisation des soins, avec une mise en œuvre fortement contraignante et dont la faisabilité est problématique dans l'organisation sanitaire actuelle (qu'il s'agisse de la réalisation de l'enquête génétique et génotypage, avec ses corollaires éthiques pour les malades et leurs ascendants, ou de la réalisation fréquente d'IRM prévue dans le plan de gestion de risques (PGR) pour la gestion des ARIA). Il existe également une incertitude sur la possible accélération de la progression de la maladie due à l'atrophie cérébrale induite par l'ARIA, risque important potentiel rapporté dans le PGR.

La qualité de vie n'a par ailleurs pas été évaluée de façon robuste (analyses exploratoires). Son plan de développement n'est pas adapté dans la mesure où les données d'efficacité sont issues d'une seule étude de phase III avec des résultats non cliniquement pertinents et dans un contexte où des résultats négatifs en termes de bénéfice clinique chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée ont déjà été rapportés au cours du développement de plusieurs autres anticorps anti-amyloïde. Ce médicament n'est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

¹ Avis de la Commission du 19 octobre 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2681003/fr/ebixa-memantine-antagoniste-non-competitif-des-recepteurs-nmda [accédé le 23/07/2025]

² Avis de la Commission du 19 octobre 2016. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/c_2681001/fr/aricept-donepezil-inhibiteur-de-l-acetylcholinesterase [accédé le 23/07/2025]

³ Avis de la Commission du 19 octobre 2016. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/c_2681008/fr/exelon-rivastigmine-inhibiteur-de-l-acetylcholinesterase [accédé le 23/07/2025]

⁴ Avis de la Commission du 19 octobre 2016. Site HAS https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983883/fr/reminyl-galantamine-bromhydrate [accédé le 23/07/2025]

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « Traitement des patients adultes présentant un diagnostic clinique de trouble cognitif léger et de démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante), non porteurs ou hétérozygotes pour l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE ε4) et présentant une pathologie amyloïde confirmée (voir rubrique 4.4 du RCP) ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut qu'être rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 4 septembre 2025.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé