

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 ε4 du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE ε4) 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

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

lécanémab

LEQEMBI 100 mg/mL,

solution à diluer pour perfusion

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 27 août 2025

→ Maladie d'Alzheimer

→ Adulte

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Leqembi est indiqué pour le 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) ».

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante. 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 s'agit d'un problème majeur de santé publique (cf. rubrique « 2. Environnement médical »).

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée 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) ; elles 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) 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 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.

LEQEMBI 100 mg/ml (lécanémab), solution à diluer pour perfusion n'est pas susceptible d'être innovant dans l'indication considérée 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). Le traitement évalué n'est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert. 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.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée,	7
2.2 Prise en charge actuelle	10
2.2.1 Prise en charge médicamenteuse	10
2.2.2 Prise en charge non médicamenteuse	11
2.3 Couverture du besoin médical	13
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	15
3.2.1 Etude CLARITY-AD	15
3.3 Profil de tolérance	31
3.3.1 Données issues des études cliniques	31
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques	36
3.3.3 Données issues du PSUR	36
3.3.4 Données issues du RCP	36
3.4 Synthèse des données d'utilisation	40
3.5 Modification du parcours de soins	40
3.6 Programme d'études	42
4. Discussion	43
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	49
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	49
5.2 Absence de traitement approprié	49
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	50
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	50
5.5 Recommandations	51
6. Annexes	52
6.1 Récapitulatif des principaux éléments ayant conduit à l'obtention de l'AMM de LEQEMBI (lécanémab) – source : <i>EPAR de LEQEMBI (lécanémab)</i>	52
6.1.1 Première demande d'AMM dans l'indication de traitement de fond chez les patients adultes atteints de troubles cognitifs légers et de démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante)	52
6.1.2 Seconde demande d'AMM dans un périmètre restreint (= AMM octroyée) ayant exclu les patients porteurs homozygotes de l'apolipoprotéine E ε4 et correspondant in fine aux patients n'ayant qu'une seule copie ou aucune copie du gène ApoE4	54
6.2 Critères d'évaluation de la sévérité radiologiques des ARIA et adaptations du traitement dans l'étude CLARITY-AD	57

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Précisions sur l'obtention de l'AMM	L'historique de l'évaluation de l'AMM centralisée européenne de la spécialité LEQEMBI (lécanémab) est le suivant^{1,2,3} : – le 9 janvier 2023, le laboratoire a soumis une première demande d'AMM dans l'indication suivante : « Le lécanémab est indiqué comme traitement de fond chez les patients adultes atteints de troubles cognitifs légers et de démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante) » ; – le 25 juillet 2024, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a refusé cette première demande d'AMM de LEQEMBI (lécanémab) dans l'indication sollicitée chez les patients adultes atteints de la maladie d'Alzheimer débutante ; en effet, sur la base des données relatives à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité de LEQEMBI (lécanémab) dans l'indication sollicitée et après avoir examiné l'ensemble des données disponibles, y compris les réponses écrites et orales du laboratoire, ainsi que les résultats de la consultation du comité consultatif scientifique de neurologie (Scientific Advisory Group on Neurology SAG-N), et après avoir examiné l'ampleur des bénéfices et des risques, ainsi que les incertitudes associées, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a considéré par consensus que la sécurité de LEQEMBI (lécanémab) n'était pas suffisamment démontrée et a ainsi recommandé le refus de l'AMM dans l'indication sollicitée ; il a considéré que l'ampleur de l'effet observé de LEQEMBI (lécanémab) sur le retard du déclin cognitif ne compensait pas les préoccupations en matière de sécurité : • le traitement par lécanémab provoque des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA) chez une proportion significative de patients traités ; les conséquences cliniques peuvent être graves chez certains patients et peuvent inclure des convulsions et une hémorragie cérébrale ; • ce risque est particulièrement prononcé chez les patients porteurs homozygotes de l'apolipoprotéine E ε4 (ApoE4) ; – le 2 août 2024, le laboratoire a déposé une nouvelle demande d'AMM en proposant une restriction de l'indication de LEQEMBI (lécanémab) aux patients n'ayant qu'une seule copie ou aucune copie du gène ApoE4 ; à l'appui de cette demande, il a notamment fourni des analyses supplémentaires des données de l'étude pivotale qui excluaient les données de 274 patients porteurs de deux copies du gène ApoE4 (homozygotes) et présentant un risque plus élevé d'ARIA ; – le 14 novembre 2024, le CHMP a finalement conclu que les bénéfices de LEQEMBI (lécanémab) l'emportaient sur les risques dans cette sous-population de patients atteints de maladie d'Alzheimer débutante porteurs d'une seule ou d'aucune copie du gène ApoE4 (indication

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

	faisant l'objet de la présente demande d'inscription et d'autorisation d'accès précoce post-AMM), à condition que des mesures de minimisation des risques soient mises en place pour réduire le risque d'ARIA sévère et symptomatique et surveiller les conséquences des ARIA à long terme ; il est à noter que lors de cette réévaluation, le CHMP a également considéré les contributions des patients, des soignants, des cliniciens et des organisations professionnelles, ayant partagé leurs points de vue sur les besoins non couverts des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et sur les données relatives au déclin cognitif et aux risques. – en janvier 2025, la Commission Européenne a demandé au CHMP d'examiner les nouvelles informations de sécurité de LEQEMBI (lécanémab) disponibles après l'adoption de l'avis et de déterminer la nécessité ou non d'une mise à jour de l'avis. La Commission a également demandé au CHMP d'examiner si la formulation des mesures de minimisation des risques était suffisamment claire pour garantir une mise en œuvre correcte ; – le 27 février 2025, le CHMP a conclu que son avis recommandant l'AMM de LEQEMBI (lécanémab) dans la sous-population concernée n'avait pas besoin d'être mis à jour et a ainsi fourni une réponse à la Commission Européenne ; – le 1^{er} avril 2025, la Commission Européenne a soumis à son comité d'appel la décision d'octroyer ou non une AMM à LEQEMBI (lécanémab) ; ce dernier ne s'est pas prononcé, conduisant la Commission Européenne à devoir rendre une décision finale sur l'obtention ou non de l'AMM ; – le 15 avril 2025, la Commission Européenne a finalement octroyé une AMM européenne à LEQEMBI (lécanémab) dans le périmètre défini. Dans le cadre de l'obtention de son AMM européenne, LEQEMBI (lécanémab) fait l'objet de mesures additionnelles de réduction du risque suivantes⁴ : – la nécessité, avant la commercialisation de LEQEMBI (lécanémab), que tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire le médicament et tous les patients susceptibles de l'utiliser ont accès au/ont reçu le dossier d'information, qui doit inclure les éléments principaux convenus. – la mise en place par chaque état membre d'un programme d'accès contrôlé visant à garantir une utilisation sûre et efficace du lécanémab et prévenir toute utilisation non conforme aux termes de l'AMM.
Indication concernée par l'évaluation	Périmètre de l'indication concerné par la demande « 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) ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	lécanémab (N06DX04) LEQEMBI (lécanémab) 100 mg/mL, solution à diluer pour perfusion – B/1 flacon de 2 ml (CIP : 34009 551 058 6 2) – B/1 flacon de 5 ml (CIP : 34009 551 058 7 9)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)

⁴ EMA - Annexe relative aux Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament à appliquer par les États membres - https://www.ema.europa.eu/fr/documents/conditions-member-states/legembi-epar-conditions-imposed-member-states-safe-effective-use-annex-127a_fr.pdf [accédé le 09/07/2025]

Laboratoire	EISAI SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15/04/2025 L'AMM est associée à un Plan de Gestion des Risques (PGR) avec une étude PASS (Post Authorization Safety Study) à réaliser. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament réservé à l'usage hospitalier • Médicament de prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en gériatrie. • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Posologie dans l'indication évaluée	« Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins disposant d'expérience en matière de diagnostic et de traitement de la maladie d'Alzheimer et d'un accès facilité à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Les perfusions de lécanémab doivent être administrées par des professionnels de santé qualifiés, formés à la surveillance, à la reconnaissance et à la prise en charge des réactions liées à la perfusion. Les patients traités par le lécanémab doivent recevoir la Carte Patient et être informés des risques liés au lécanémab [...] Le test de détermination du statut ApoE ε4 doit être effectué avant l'instauration du traitement par le lécanémab afin d'évaluer le risque de développer des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA). [...] La dose recommandée de lécanémab est de 10 mg/kg de poids corporel, administrée en perfusion intraveineuse (IV) une fois toutes les 2 semaines. Le traitement par le lécanémab doit être arrêté lorsque le patient évolue vers le stade modéré de la maladie d'Alzheimer. Pendant le traitement par le lécanémab, des tests de la fonction cognitive et une évaluation des symptômes cliniques doivent être effectués tous les 6 mois environ. Les tests cognitifs ainsi que l'évolution des symptômes doivent être utilisés pour déterminer si le patient a évolué vers le stade modéré de la maladie d'Alzheimer et/ou si l'évolution clinique suggère que le lécanémab n'a pas démontré d'efficacité chez le patient. Ces éléments doivent orienter la décision d'arrêter ou non le traitement par le lécanémab. Concernant spécifiquement la surveillance des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA) pouvant apparaître sous LEQEMBI (lécanémab), une IRM cérébrale récente (datant de moins de 6 mois) de référence doit être réalisée avant d'initier le traitement par le lécanémab afin de détecter d'éventuelles ARIA préexistantes. Une IRM doit également être effectuée avant les 5e, 7e et 14e perfusions. Si un patient présente des symptômes évocateurs d'une ARIA à tout moment du traitement, une évaluation clinique, incluant une IRM, doit être réalisée (voir rubrique 4.4 du RCP). Pour plus de précisions concernant la surveillance des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA) et hémorragies intracérébrales ainsi que les recommandations relatives aux interruptions ou à l'arrêt du traitement chez les patients présentant ces anomalies, se référer au RCP »

Classe pharmacothérapeutique et mécanisme d'action	Il s'agit d'un anticorps monoclonal de type IgG1 conçu pour cibler les formes agrégées solubles et insolubles de bêta-amyloïde, réduisant ainsi les plaques bêta-amyloïdes.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, concernant l'AMM : – aux Etats-Unis : LEQEMBI (lécanémab) a obtenu une AMM initiale selon une procédure accélérée le 6 janvier 2023 puis une AMM pleine et entière selon une procédure classique le 6 juillet 2023 dans l'indication suivante : « LEQEMBI is indicated for the treatment of Alzheimer's disease. Treatment with LEQEMBI should be initiated in patients with mild cognitive impairment or mild dementia stage of disease, the population in which treatment was initiated in clinical trials. » – LEQEMBI (lécanémab) a également l'AMM : • au Royaume-Uni dans l'indication suivante : « Treatment of mild cognitive impairment and mild dementia due to Alzheimer's disease in adult patients that are apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) heterozygotes or non-carriers » • au Japon dans l'indication suivante : « Slowing of progression in mild cognitive impairment or mild dementia due to Alzheimer's disease » • en Chine le 09 janvier 2024 dans l'indication suivante : « Treatment of mild cognitive impairment (MCI) due to Alzheimer's disease (AD) and mild AD dementia » Prise en charge dans l'Union Européenne : – Oui : Allemagne et Autriche (évaluations HTA en cours) – Evaluations en cours : Royaume-Uni (un projet de recommandations a été rendu le 19 juin 2025 par le NICE⁵), Pays-Bas, Belgique, Espagne et Italie
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 27 août 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contributions écrites et/ou auditions : Fondation Vaincre Alzheimer, Union Nationale France Alzheimer et maladies apparentées) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{6, 7}

Description de la maladie

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11220/documents> [accédé le 25 août 2025]

⁶ HAS. Recommandation de bonne pratique. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : Version soumise à la validation du collège de la HAS le 25/04/07 diagnostic et prise en charge. 2011

⁷ Fédération des Centres Mémoire. Recommandations pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. 2025

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie dégénérative du système nerveux central, sévère et invalidante, dont les répercussions familiales et sociales sont considérables.

Dans plus de 95% des cas, les patients sont touchés par la forme tardive ou « sporadique » de la maladie d'Alzheimer, qui survient généralement après 65 ans⁸. Elle est d'origine plurifactorielle et se manifeste principalement par un syndrome amnésique, inaugural et prédominant. Dans 2 à 5% des cas, il s'agit d'une forme à début précoce de la maladie d'Alzheimer, débutant avant 65 ans. Cette forme présente une forte composante héréditaire (10% versus moins de 2% pour les formes à début tardif)⁹.

Les principaux facteurs de risque de MA sont l'âge avancé, l'environnement (facteurs de risque cardiovasculaires notamment) et la composante génétique avec notamment un **risque augmenté de développer une maladie d'Alzheimer en cas de présence d'au moins un allèle E4 du gène APOE codant pour l'apolipoprotéine E (APOE ε4)**. Le génotypage de l'apolipoprotéine E n'est cependant actuellement pas recommandé dans le suivi clinique courant¹⁰.

Selon la littérature, il existe une longue phase préclinique de la MA. Les lésions consistent en l'accumulation extra cellulaire de dépôts d'une protéine bêta amyloïde anormale formant des plaques dont la toxicité provoque une transformation de la protéine Tau dans les prolongements axonaux, créant une dégénérescence neuro-fibrillaire et la mort neuronale. Ces altérations des neurones, de la microglie et de l'astroglie entraînent la progression insidieuse de la maladie avant l'apparition de troubles cognitifs. La neuro-inflammation, les altérations vasculaires, le vieillissement et le dysfonctionnement du système lymphatique agissent en amont ou en parallèle de l'accumulation de peptides bêta-amyloïdes dans cet environnement cellulaire. La protéine bêta-amyloïde induirait, par un mécanisme de type prion-like, la propagation de la maladie dans les réseaux des neurones impliqués.

Les dépôts amyloïdes sont ainsi présents bien avant les premiers symptômes (une vingtaine d'années avant) et signent donc l'existence de lésions avant l'expression de la maladie. L'hypothèse de la « cascade amyloïde » a ainsi conduit depuis plusieurs années au développement d'immunothérapies, notamment plusieurs anticorps anti-amyloïde, avec des résultats négatifs en termes de bénéfice clinique chez des patients atteints de MA légère à modérée¹¹. Des développements ont par la suite été conduits à un stade plus précoce de la maladie (stade prodromal ou léger). Le lien entre la réduction de la charge amyloïde et l'absence de progression clinique de la maladie n'a pas été établi à ce jour³.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le processus physiopathologique sous-jacent de la MA et sa symptomatologie clinique sont représentés par un continuum évoluant sur plusieurs années : les patients progressent d'une cognition normale vers un trouble cognitif léger dû à la MA, suivi d'une sévérité croissante de la démence liée à la MA (légère, modérée et sévère).

Les stades cliniques symptomatiques sont ainsi définis par l'*Alzheimer Association Working Group* avec :

- le **trouble cognitif léger** dû à la MA qui est une phase pré-démentielle de la MA, caractérisée par l'apparition de troubles de la mémoire (amnésiques) ou d'une altération du jugement ou de la prise

⁸ Winblad B et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias : a priority for European science and society. Lancet Neurol 2016.

⁹ Campion D et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease : prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. Am J Hum Genet. 1999

¹⁰ HAS. Parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'alzheimer ou à une maladie apparentée. 2018

¹¹ Panza F, Lozupone M, Loggoscino G et al. A critical appraisal of amyloid-β-targeting therapies for Alzheimer disease. Nat Rev Neurol. 2019 ; 15 :73-88.

de décision (non amnésiques) notables, qui n'affectent pas l'indépendance fonctionnelle, ne répondent pas aux critères de la démence et pour lesquels la MA est une étiologie suspectée ;

– le **syndrome démentiel** caractérisé par une détérioration progressive des fonctions cognitives : mémoire, langage et attention, fonctions visio-spatiales, fonctions exécutives d'anticipation, d'initiation et de planification des tâches, conscience de soi et de son environnement, capacités gestuelles (ou praxies) et capacité à reconnaître les êtres vivants et les objets (ou gnosies). Ces troubles s'accompagnent d'un retentissement significatif sur les activités professionnelles et sociales du malade ; trois stades de démence sont ainsi identifiés :

- Troubles neurocognitifs majeurs avec altération fonctionnelle légère (**stade léger**) : déclin cognitif progressif et modification fonctionnelle légère dans les activités de la vie quotidienne (AVQ) instrumentales (préparation des repas, tâches ménagères, utilisation des moyens de transport, gestion administrative/des finances, gestion des traitements médicamenteux...) et indépendance dans les AVQ de base (toilette, habillage, transferts, prise des repas préparés) ;
- Troubles neurocognitifs majeurs avec altération fonctionnelle modérée (**stade modéré**) : déclin cognitif progressif et modification fonctionnelle modérée dans les AVQ de base nécessitant une assistance ;
- Troubles neurocognitifs majeurs avec altération fonctionnelle sévère (**stade sévère**) : déclin cognitif progressif et modification fonctionnelle sévère avec dépendance pour les AVQ de base.

L'évaluation cognitive, fonctionnelle et comportementale repose également sur différentes échelles de mesure telles que l'échelle MMSE, permettant de quantifier la sévérité de la maladie.

L'évolution de la maladie est le plus souvent progressive, avec aggravation des troubles cognitifs, de la dépendance (perte d'autonomie du patient) vis-à-vis de tous les actes de la vie et des troubles du comportement de moins en moins supportables pour les familles (apathie, agitation, agressivité, fugues, délires, hallucinations). Dans les autres formes de démence, l'évolution est en général moins longue, moins insidieuse, moins chronique. L'autonomie du patient est graduellement réduite selon le stade d'évolution de la maladie rendant de plus en plus lourde la charge des aidants, particulièrement les aidants familiaux. Lorsque la perte d'autonomie devient complète, elle nécessite l'entrée en établissement spécialisé.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de démence, du soutien des patients et de leurs familles, est une priorité de santé publique qui fait l'objet de plusieurs plans d'actions, le dernier en date étant le plan maladies neurodégénératives (PMND 2014-2019). Les pouvoirs publics cherchent à améliorer la prise en charge sociale et sanitaire en France par différentes mesures médico-sociales, notamment l'augmentation des accueils de jour et des plates-formes d'accompagnement et de répit et la formation des aidants.

Épidémiologie

La maladie d'Alzheimer est 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 ans¹². Le rapport mondial sur la maladie d'Alzheimer indique qu'en 2018, plus de 50 millions de personnes dans le monde étaient atteintes de démence¹³. Dans la population européenne, la prévalence de la maladie

¹² Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment [RETIRED]: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* . 2018 Jan ; 90 :126-135.

¹³ Alzheimer's Disease International (2024) From plan to impact VII: Dementia at a crossroads. London: Alzheimer's Disease International

d'Alzheimer est estimée à 5,05 %¹⁴. Le nombre de personnes atteintes de maladie d'Alzheimer ou autre démence a pu être estimé à 1 200 000 en France¹⁵.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge de la maladie d'Alzheimer implique de nombreux professionnels spécialisés (gériatres, neurologues, psychiatres, autres professionnels de santé impliqués dans les soins de support) et le recours aux centres mémoires de ressource et de recherche (CMRR) répartis sur l'ensemble du territoire. Le rôle des professionnels de premier recours (médecins généralistes) est essentiel pour la mise en œuvre de la démarche diagnostique des malades, le traitement des symptômes et l'accompagnement des patients au domicile.

2.2.1 Prise en charge médicamenteuse

A ce jour, quatre spécialités médicamenteuses disposent d'une AMM dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer :

- dans les formes **légères à modérément sévères** de la MA : les anticholinestérasiques (IACHe) : donépézil (ARICEPT), galantamine (REMINYL) et rivastigmine (EXELON per os).
- dans les formes **modérées à sévères** : la mémantine (EBIXA).

La Commission de la transparence a réévalué ces médicaments successivement trois fois en 2007 (service médical rendu (SMR) important et amélioration du service médical rendu (ASMR) mineure de niveau IV), en 2011 (SMR faible et absence d'ASMR) puis en 2016 (SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM).

Lors des deux premières réévaluations en 2007 et 2011, la Commission avait regretté de ne pouvoir apprécier pleinement l'intérêt thérapeutique des quatre médicaments au vu des données alors disponibles. Les interrogations et questions soulevées lors de ces réévaluations concernaient : le maintien de l'effet au-delà de 1 an, la pertinence clinique des effets (évaluables essentiellement sur les symptômes cognitifs et ayant été jugés au mieux modestes et discutables) et l'impact sur le parcours des patients, les données de pharmacovigilance, le respect des modalités de prescription et d'utilisation telles que définies par la Commission en 2011¹⁶.

Lors de la dernière réévaluation en 2016, selon l'analyse des données les plus récentes, il ressortait que :

¹⁴ Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F et al. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia*. 2017 ; 32 :523-32.

¹⁵ Santé Publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-d-alzheimer-et-autres-demences/donnees/#tabs> [accédé le 30/07/2025]

¹⁶ Devant l'absence de preuve solide démontrant l'utilité de la poursuite de ces médicaments au long cours et les risques d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses qui augmentent avec la durée d'exposition, la Commission avait proposé que, en concertation avec le patient si possible et l'aidant :

- l'opportunité de la prescription soit réévaluée après les premiers 6 mois de traitement afin de vérifier que le médicament a été efficace (objectivation d'une stabilisation voire d'un ralentissement du déclin cognitif par exemple) ou qu'il n'a pas altéré la qualité de vie du patient. La poursuite du médicament chez les patients « répondeurs » ou la substitution d'un médicament par un autre est alors envisageable.

- la poursuite du traitement au-delà de 1 an soit décidée en concertation avec l'aidant et le patient si possible, à la suite d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant médecin traitant, gériatre et neurologue ou psychiatre, en relation avec le réseau de soins prenant en charge le patient, et dans la mesure où l'efficacité à 1 an a été maintenue.

- la pertinence clinique des effets des médicaments sur les tests psychométriques restait toujours hypothétique. Les données disponibles pour les IChE (donépézil, galantamine, rivastigmine) ne permettaient pas de conclure à un effet significatif sur les troubles du comportement, la qualité de vie des patients ou des aidants. Aucun effet sur la morbi-mortalité n'était établi non plus. L'intérêt de la mémantine en monothérapie restait mal établi, y compris à court terme.
- l'efficacité au-delà de 1 an de traitement n'était pas établie alors que ces médicaments sont susceptibles d'être prescrits au long cours.
- l'impact sur le parcours des patients (retarder l'entrée en institution) n'était pas établi. L'effet suggéré dans l'étude DOMINO en faveur du donépézil et en comparaison au placebo, sur une population sélectionnée, était de très faible niveau de preuve et sans pertinence clinique au regard de la durée d'évolution.
- aucune donnée ne permettait de penser que l'utilisation des médicaments anti-Alzheimer avait été faite en conformité avec les préconisations de bon usage définies par la Commission lors de la réévaluation de 2011.

Au total, les données cliniques disponibles étaient en faveur d'un effet des médicaments établi essentiellement sur les symptômes cognitifs à court terme, en comparaison au placebo et dont la pertinence clinique restait hypothétique. On ne disposait pas de nouvelles données susceptibles de répondre aux interrogations et questions soulevées lors des réévaluations faites précédemment en France (2007, 2011) et par plusieurs autres agences d'évaluation des technologies de santé (notamment NICE, IQWiG et INESSS).

Par conséquent, compte tenu de l'absence d'arguments en faveur d'une pertinence clinique des effets versus placebo dans les études disponibles, du risque avéré d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses chez des patients âgés et souvent polymédiqués, la Commission a considéré que ces médicaments n'avaient plus de place dans la stratégie thérapeutique.

2.2.2 Prise en charge non médicamenteuse

Des interventions non pharmacologiques sont possibles.

Elles sont, tant en ambulatoire qu'en institution, un élément important de la prise en charge des patients et des aidants. Elles doivent être pratiquées par un personnel formé et s'inscrire dans le cadre d'un projet de soins, et le cas échéant d'un projet d'établissement.

Pour faciliter la prise en charge à domicile des personnes atteintes de maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée, le recours à des équipes spécialisées (ESA) composées de professionnels (psychomotricien ou ergothérapeute et assistants de soins en gériatrie) formés à la réadaptation, à la stimulation et à l'accompagnement des malades et de leur entourage. Ces équipes interviennent à domicile sur prescription médicale pour délivrer une prestation d'accompagnement des malades (à un stade léger ou modéré de la maladie) et de stimulation de leurs capacités restantes dans le cadre des services de soins infirmiers à domicile (SSIAD) ou de services polyvalents d'aide et de soins à domicile (SPASAD).

Interventions non médicamenteuses possibles :

- amélioration de la qualité de vie du patient (confort physique et psychique, environnement adapté). Afin de l'obtenir, des aides à domicile et un ratio soignant par patient en institution suffisants sont nécessaires.
- prise en charge psychologique et psychiatrique du patient et de son entourage.

- prise en charge orthophonique et neuropsychologique pour la stimulation cognitive pour ralentir la perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne et prendre en charge les troubles du langage.
- mise en place d'activités motrices (exercice physique, notamment la marche). Elle pourrait avoir un effet positif notamment sur les capacités physiques et la prévention du risque de chutes, mais aussi sur certaines mesures cognitives, d'aptitudes fonctionnelles et certains aspects du comportement.

Du fait de difficultés méthodologiques et financières, aucune de ces interventions n'a apporté clairement la preuve de son efficacité^{17, 18}. Parmi ces interventions, celles dont l'intérêt a été établi sur la base d'essais comparatifs randomisés restent limitées^{19, 20}. Néanmoins, elles restent recommandées²¹.

Comparteurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Aucune autre spécialité n'est indiquée pour le 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.

Les quatre spécialités précitées sont indiquées dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer et ont obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 19 octobre 2016^{22,23,24,25}) ; la mémantine est par ailleurs uniquement indiquée dans les formes **modérées à sévères**. Au total, ils ne sont pas considérés comme des CCP.

➔ Traitements non-médicamenteux

Les interventions non médicamenteuses sont un élément important de la prise en charge globale des patients.

Proposées à titre individuel ou collectif et réalisées par des professionnels formés, ces interventions peuvent porter sur plusieurs dimensions :

- la qualité de vie du patient
- la prise en charge orthophonique (langage, troubles de la déglutition)

¹⁷ Amieva H et al. Group and individual cognitive therapies in Alzheimer's disease: the ETNA3 randomized trial. *Int Psychogeriatr* 2016; 28:707-17

¹⁸ Amieva H, Dartigues JF. ETNA3, a clinical randomized study assessing three cognitive-oriented therapies in dementia: rationale and general design. *Rev Neurol* 2013; 169:752-6.

¹⁹ Reilly S, Miranda-Castillo C, Malouf R, Hoe J, Toot S, Challis D, Orrell M. Case management approaches to home support for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 5;1:CD008345. doi: 10.1002/14651858.CD008345.pub2. Review.

²⁰ Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD005562. doi: 10.1002/14651858.CD005562.pub2. Review.

²¹ Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care. NICE - Clinical guideline published: 20 June 2018.

²² Avis de la Commission du 19 octobre 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2681003/fr/ebixa-memantine-antagoniste-non-compétitif-des-recepteurs-nmda [accédé le 23/07/2025]

²³ 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]

²⁴ 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]

²⁵ 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]

- la cognition
- l'activité motrice (exercice physique, marche, ergothérapie)
- et la prise en charge psychologique et psychiatrique du patient. Le soutien des aidants est aussi important.

L'aménagement de l'environnement du patient est utile, notamment pour l'aider à se repérer et conserver ainsi au maximum une autonomie. L'assistance aux proches, via des programmes d'éducation thérapeutique, est aussi un axe d'intervention.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement non couvert par des médicaments. Les interventions non médicamenteuses sont possibles et doivent être mises en œuvre car utiles pour améliorer la qualité de vie des patients et soulager les aidants dont le rôle dans la prise en charge reste actuellement essentiel.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de LEQEMBI (lécanémab) repose sur les données évaluées dans le cadre de l'AMM, à savoir deux études cliniques réalisées chez des patients atteints de Trouble Cognitif Léger (TCL) ou de démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer :

- une étude de phase IIb de preuve de concept et de recherche de dose (étude 201 – NCT01767311^{26,27,28,29}) comparative versus placebo, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles (schéma bayésien avec randomisation adaptative), multicentrique, d'une durée de 18 mois, réalisée chez 856 patients et dont l'objectif principal était de définir la dose efficace 90% (ED90) du lécanémab, définie comme la dose minimale permettant d'obtenir $\geq 90\%$ de l'effet du traitement (en termes de variation du score ADCOMS³⁰ à 12 mois, avec une probabilité requise d'au moins 80% de réduction $\geq 25\%$ de cette variation versus placebo) parmi cinq doses (2,5 mg/kg deux fois par semaine, 5 mg/kg deux fois par semaine ou 1 fois/mois, et 10 mg/kg deux fois par semaine ou 1 fois/mois) de lécanémab chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer débutante ; l'étude comprenait également une phase d'extension en ouvert jusqu'à 60 mois dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance du lécanémab ; prenant en compte l'objectif de cette étude, celle-ci ne sera pas détaillée dans le présent avis ; il est à noter que cette étude était négative sur le critère de jugement principal de variation du score ADCOMS à 12 mois : à 12 mois, la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines (ED90) retenue présentait une probabilité de 64 % d'être supérieure de 25 % au placebo selon l'échelle ADCOMS ;

²⁶ Swanson C J, Zhang Y, Dhadda S et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther.* 2021 ; 13 : 80.

²⁷ Satlin A, Wang J, Logovinsky V et al. Design of a Bayesian adaptive phase 2 proof-of-concept trial for BAN2401, a putative disease-modifying monoclonal antibody for the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2016 ; 2 :1-12.

²⁸ Berry D A, Dhadda S, Kanekiyo M et al. Lecanemab for Patients With Early Alzheimer Disease: Bayesian Analysis of a Phase 2b Dose-Finding Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023 Apr 3 ; 6(4):e237230.

²⁹ McDade E, Cummings J L, Dhadda S et al. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alzheimers Res Ther.* 2022 ; 14 :191

³⁰ Le score *Alzheimer's Disease Composite Score* ADCOMS est un score composite de 12 items issues de l'ADAS-Cog14 (4 items), du MMSE (2 items), et du CDR (tous les 6 items).

- une étude de phase III (CLARITY-AD – NCT03887455^{31, 32, 33}) comparative versus placebo, randomisée, en double-aveugle, en deux groupes parallèles, multicentrique, d'une durée de 18 mois, réalisée chez 1795 patients atteints de maladie d'Alzheimer débutante (trouble cognitif léger ou démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer) et dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du lécanémab 10 mg/kg toutes les deux semaines par rapport au placebo en termes de variation du score CDR-SB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes)³⁴ par rapport à l'inclusion ; l'étude comprenait également une phase d'extension en ouvert CLARITY-AD-OLE toujours en cours et dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance et l'efficacité du lécanémab à la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines jusqu'à 4 ans chez des patients atteints de Maladie d'Alzheimer débutante.

Pour rappel, l'évaluation de l'AMM a eu lieu en deux temps (cf. rubrique 1. Contexte du présent avis) :

- une première demande d'AMM dans l'indication de traitement de fond chez les patients adultes atteints de troubles cognitifs légers et de démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante) ; cette demande a reposé sur les études mentionnées ci-dessus ; **dans la population globale** correspondant à l'AMM sollicitée, **le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a considéré que la sécurité de LEQEMBI (lécanémab) n'était pas suffisamment démontrée et que l'ampleur de l'effet observé de LEQEMBI (lécanémab) sur le retard du déclin cognitif ne compensait pas les préoccupations en matière de sécurité**, avec notamment un risque particulièrement prononcé chez les patients porteurs homozygotes de l'apolipoprotéine E ε4 (ApoE4) ;
- une seconde demande d'AMM **dans un périmètre restreint (= AMM octroyée) ayant exclu les patients porteurs homozygotes de l'apolipoprotéine E ε4 et correspondant *in fine* aux patients n'ayant qu'une seule copie ou aucune copie du gène ApoE4** ; cette demande a notamment reposé sur des analyses supplémentaires exploratoires post-hoc de l'étude pivotale CLARITY-AD qui excluaient les données des 274 patients porteurs de deux copies du gène ApoE4 et présentant un risque plus élevé d'anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA, Amyloid related imaging abnormalities, qu'il s'agisse d'œdèmes (ARIA-E) ou d'hémorragies (ARIA-H) ; des analyses post-hoc exploratoires supplémentaires relatives notamment à la réponse/progression et au délai jusqu'à progression ainsi que des données d'efficacité au-delà de 18 mois (en comparaison à une cohorte historique) ont également été fournies.

Le récapitulatif des données ayant conduit à l'évaluation de l'AMM issues de l'EPAR est présenté à titre informatif en annexe du présent avis.

Au total, seront ainsi présentées les données de l'étude de phase III CLARITY-AD :

³¹ Van Dyck C H, Swanson C J, Aisen P et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2023 ; 388 : 9-21.

³² Cohen S, van Dyck CH, Gee M, et al. Lecanemab Clarity AD: Quality-of-Life Results from a Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial in Early Alzheimer's Disease. J Prev Alzheimers Dis. 2023;10 : 771-7

³³ Honig LS, Sabbagh MN, van Dyck CH et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. Alz Res Therapy. 2024;16 :105

³⁴ L'échelle Clinical Dementia Rating (CDR) est une échelle clinique de mesure des fonctions cognitives et des capacités fonctionnelles. Le score est calculé à partir d'entretiens semi-structurés avec le patient et l'accompagnant/aidant. Il est composé de 3 dimensions cognitives (mémoire, orientation, jugement et résolution de problèmes) et 3 dimensions fonctionnelles (affaires communautaires, maison et loisirs et soins personnels). Chaque dimension est évaluée sur une échelle en 5 points : 0 (aucune démence), 0,5 (démence discutable) excepté pour les soins personnels, 1 (démence légère), 2 (démence modérée) et 3 (démence sévère). Les évaluations du degré d'atteinte pour chacune des 6 catégories fonctionnelles sont synthétisées en une **évaluation globale du score CDR** de sévérité de la démence (**de 0 à 3**). Le score total CDR-Sum of Boxes (CDR-SB) fournit une mesure supplémentaire obtenue en additionnant les valeurs de chacune des 6 dimensions et **varie de 0 à 18**, un score élevé indiquant l'atteinte la plus sévère. Les différences minimales cliniquement importantes pour le score CDR-SB sont de 1 point et entre 1 et 1-2 points pour les troubles cognitifs légers dus à la MA et la démence au stade léger dus à la MA, respectivement (EPAR de LEQEMBI (lécanémab)).

- dans la population globale ITT FAS + (analyse demandée par l'EMA prévue au protocole)
- et dans la population correspondant à l'AMM (analyse post-hoc exploratoire excluant les patients homozygotes ApoE4) ; concernant les analyses d'efficacité sur les critères de jugement principal et secondaires, il est à noter que l'EMA a retenu les résultats issus d'une analyse de sensibilité effectuée selon une approche de « copies d'incrémentations » demandée par le CHMP ; aucun rapport d'étude clinique n'a été rédigé spécifiquement pour cette analyse et n'a été transmis par le laboratoire ; par conséquent les résultats présentés dans ce document correspondent à ceux rapportés dans le RCP et dans l'EPAR de LEQEMBI (lécanémab).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude CLARITY-AD

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du lécanémab par rapport au placebo en termes de variation du score CDR-SB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, échelle variant de 0 à 18) après 18 mois de traitement par rapport à l'inclusion chez des patients adultes atteints de maladie d'Alzheimer débutante (trouble cognitif léger ou démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer).

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- Pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer **au stade du trouble cognitif léger** :
 - Remplissant les critères de la NIA-AA du TCL dû à la maladie d'Alzheimer ;
 - Score global de 0,5 sur l'échelle d'évaluation de la démence clinique (Clinical Dementia Rating scale, CDR³⁴) et score du Memory Box $\geq$ 0,5 lors de la sélection et à l'inclusion ;
 - Ayant rapporté des antécédents de déclin subjectif de la mémoire d'apparition graduelle et progressant lentement au cours de l'année précédant la sélection ; ces antécédents doivent être confirmés par un accompagnant / aidant.
- Pour les patients atteints de **démence au stade léger** due à la maladie d'Alzheimer :
 - Remplissant les critères de la NIA-AA pour une démence probable due à la maladie d'Alzheimer ;
 - Score global du CDR³⁴ de 0,5 à 1,0 et un score du Memory Box $\geq$ 0,5 lors de la sélection et à l'inclusion.
- **Pour l'ensemble des patients** :
 - Déclin objectif de la mémoire épisodique, indiquée par un écart-type au moins inférieur à la moyenne corrigée sur l'âge selon l'échelle de mémoire de Wechsler-IV Mémoire logique II (WMS-IV LMII) ;
 - Pathologie amyloïde cérébrale objectivée par au moins l'une des techniques suivantes : TEP amyloïde ou t-tau/A β (1-42) dans le liquide cébrospinal ;
 - Âge de 50 à 90 ans ;
 - Score MMSE³⁵ compris entre 22 et 30 à la sélection et à l'inclusion ;

³⁵ Le score *Mini Mental State Examination* MMSE est une échelle d'évaluation cognitive rapide comprenant 6 dimensions : orientation, mémoire, attention, calcul, rappel, langage et praxies constructives. Le score total varie de 0 (atteinte la plus sévère) à 30 points (atteinte la moins sévère). Les scores de MMSE sont corrélés aux différents stades de sévérité de la démence, un score > 20 correspondant au stade léger, un score entre 10 et 20 au stade modéré, un score < 10 au stade sévère.

- En cas de traitement par un médicament ayant une AMM dans la maladie d'Alzheimer (inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou mémantine), la dose devait être stable pendant au moins 12 semaines avant le début de l'étude ;
- Ayant un accompagnant / aidant d'étude identité (défini comme une personne capable de soutenir le patient pendant toute la durée de l'étude et qui passe au moins 8 heures par semaine avec lui).

Les principaux critères de non-inclusion ont été :

- Antécédents de pathologies neurologiques pouvant contribuer au déficit cognitif ;
- Antécédents d'accident ischémique transitoire (AIT), d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de convulsions dans l'année précédant la sélection ;
- Score GDS³⁶ (échelle de dépression gériatrique) ≥ 8 lors de la sélection ;
- Contre-indication à l'IRM (y compris pacemaker cardiaque/défibrillateur, implants métalliques ferromagnétiques...) ;
- Autres lésions cérébrales cliniquement significatives à l'IRM pouvant indiquer un diagnostic de démence autre que la maladie d'Alzheimer ;
- Autres pathologies objectivées à l'IRM cérébrale³⁷ ;
- Toute maladie auto-immune cliniquement significative ou nécessitant un traitement par immunoglobulines, anticorps monoclonaux systémiques (ou dérivés d'anticorps monoclonaux), immunosuppresseurs systémiques ou plasmaphérèses pendant la durée de l'étude ;
- Trouble de la coagulation non suffisamment contrôlé (y compris une numération plaquettaire $< 50\,000$ ou un INR $> 1,5$ pour les patients non traités par anticoagulant, par exemple la warfarine). Les patients traités par anticoagulants devaient avoir leur statut anticoagulant optimisé et recevoir une dose stable pendant les 4 semaines précédant la sélection. Les patients traités par anticoagulants ne pouvaient pas participer aux évaluations du LCS ;
- Antécédents de néoplasme malin dans les 3 ans précédant la sélection ;
- Ayant participé à une étude clinique évaluant tout autre traitement anti-amyloïde.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 18 mois. A l'issue de la phase randomisée, les patients pouvaient être inclus dans une phase d'extension en ouvert jusqu'à 4 ans. Les patients non inclus dans la phase d'extension en ouvert étaient suivis pendant 3 mois.

L'étude a débuté le 27 mars 2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 25 août 2022.

³⁶ L'échelle *Geriatric Depression Scale* GDS (version courte) est un auto-questionnaire, assisté par un clinicien, ayant pour objectif d'identifier les symptômes de dépression chez les sujets âgés. L'échelle contient 15 items relatifs au ressenti au cours de la semaine écoulée. Un point est attribué pour chaque réponse indiquant un symptôme de dépression. Le score total varie ainsi de 0 à 15 points ; un score de 0 à 5 étant considéré comme normal et un score de 6 à 15 étant considéré comme une dépression.

³⁷ Les pathologies objectivées à l'IRM cérébrale incluaient mais sans s'y restreindre :

- Plus de 4 microhémorragies (diamètre ≤ 10 mm),
- Une seule macro-hémorragie (diamètre > 10 mm),
- Une zone de sidérose superficielle,
- Des preuves d'œdèmes vasogéniques,
- Des preuves de contusion cérébrale, d'encéphalomalacie, d'anévrisme, de malformations vasculaires ou de lésions infectieuses,
- Des preuves d'infarctus lacunaires multiples ou d'accident vasculaire cérébral impliquant un territoire vasculaire majeur, une maladie grave des petits vaisseaux ou de la substance blanche,
- Des lésions occupant l'espace ou,
- Des tumeurs cérébrales (lésions diagnostiquées comme des méningiomes ou des kystes arachnoïdiens et dont le diamètre maximal est inférieur à 1 cm ne sont pas exclues) ;

A noter que l'étude incluait 3 sous-études longitudinales afin d'évaluer les biomarqueurs : TEP amyloïde, évaluation des biomarqueurs du liquide cébrospinal (LCS) et TEP tau. La participation à ces sous-études était optionnelle, n'affectait pas la participation à l'étude principale et les patients pouvaient participer à 1 ou plusieurs de ces sous-études. L'évaluation « TEP amyloïde » (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a ainsi été réalisée dans la population incluse dans la sous-étude concernée (cf. infra, rubrique « Critères de jugement »).

Traitements reçus

Un total de 1795 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

- Groupe lécanémab (n=898) : lécanémab 10 mg/kg toutes les deux semaines, administré par perfusion IV (**posologie de l'AMM**) ;
- Groupe placebo (n=897) : placebo toutes les deux semaines, administré par perfusion IV.

Des règles d'adaptations du traitement et de surveillance des anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA) étaient prévues en fonction de la sévérité radiologique et de l'intensité des symptômes cliniques associés des ARIA-E et ARIA-H (cf. annexe Tableau 4, Tableau 5 et Tableau 6).

Le traitement était temporairement interrompu en cas d'observation à l'IRM cérébral :

- ARIA-E de sévérité radiologique modérée ou sévère, ou symptomatique ;
- développement d'une des ARIA-H suivantes : macro-hémorragie unique (plus grand diamètre >10 mm ; symptomatique ou non), microhémorragies cérébrales multiples (> 10) cumulées (symptomatiques ou non), microhémorragies cérébrales symptomatiques ou sidérose superficielle symptomatique.

Les patients ayant développé à la fois ARIA-H et ARIA-E ayant entraîné une interruption du traitement à tout moment au cours de l'étude, devaient arrêter définitivement le traitement en cas de survenue d'un 3^{ème} événement d'ARIA-H ou ARIA-E répondant aux critères d'interruption ou d'arrêt du traitement à l'étude.

Le traitement était arrêté définitivement et aucune réexposition ne pouvait être envisagée si une ARIA-E sévère était associée à un EIG.

Le traitement était arrêté en cas de :

- Réactions liées à la perfusion $\geq$ grade 3, ne diminuant pas d'intensité ou n'étant pas résolues ;
- Caractéristiques cliniques indiquant une méningo-encéphalite (combinaison d'au moins un des éléments suivants : céphalées, aggravation de la confusion, raideur de la nuque, troubles de la conscience, signes neurologiques focaux) ;
- Réactions d'hypersensibilité présentant des caractéristiques cliniques de lésions tissulaires (arthrite, glomérulonéphrite, mononévrite multiplex).

Principaux traitements concomitants autorisés :

- Traitement anticoagulant administré à dose stable depuis au moins 4 semaines avant la sélection ;
- Traitements thrombolytiques ; cependant, le traitement évalué (lécanémab ou placebo) devait être temporairement suspendu pendant le traitement thrombolytique jusqu'à la stabilisation ou la résolution de l'état médical qui nécessitait le traitement thrombolytique ;
- Traitements symptomatiques indiqués dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer tels que la mémantine et/ou les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase administrés à dose stable depuis au moins 12 semaines précédant l'inclusion et restant à dose stable tout au long de l'étude ;

- Vaccins contre la grippe, le zona, le pneumocoque, l'hépatite B et d'autres vaccins pouvaient être administrés soit au moins 2 semaines avant la première administration du traitement évalué, soit seulement après la 3^{ème} injection du traitement évalué ;
- Autres traitements non-indiqués dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer lorsqu'ils étaient administrés à dose stable depuis au moins 4 semaines précédant l'inclusion à l'exception des traitements de courte durée utilisés en fonction des besoins ;
- Traitements biologiques, exceptés ceux non autorisés dans l'étude, à dose stable depuis au moins 4 semaines précédant la visite de sélection.

Traitements concomitants non autorisés :

- Immunoglobulines, anticorps monoclonaux et plasmaphérèses 6 mois avant l'inclusion ;
- Immunosuppresseurs systémiques (dont azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil, médicaments biologiques [à l'exception des anticorps monoclonaux]) 3 mois avant l'inclusion.

La randomisation centralisée a été stratifiée selon les critères suivants :

- Sous-groupes cliniques (trouble cognitif léger dû à la maladie d'Alzheimer ou démence au stade léger due à la maladie d'Alzheimer) ;
- Traitements symptomatiques concomitants de la maladie d'Alzheimer à l'inclusion (oui / non)
- **Statut porteur ou non du gène de l'ApoE4 ;**
- Région géographique (Amérique du Nord, Europe [y compris l'Australie], Asie-Pacifique [à l'exclusion de la Chine], et Chine).

Des analyses en sous-groupes étaient prévues au protocole parmi lesquelles les sous-groupes stratifiés précités (dont le statut porteur ou non au gène de l'ApoE4) **et selon les 3 génotypes ApoE4 (porteur homozygote, porteur hétérozygote ou non porteur ; randomisation non stratifiée sur ces 3 sous-groupes)**. Aucun test d'interaction n'était planifié au protocole.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation du score CDR-SB³⁴ (variant de 0 à 18 points) mesurée à 18 mois par rapport à l'inclusion.

L'effectif de malades à inclure a été calculé pour démontrer une différence moyenne entre groupes de randomisation de 0,373 points avec une puissance de 90% au risque alpha bilatéral de 5%. Ces hypothèses ont été formulées au regard des résultats de l'étude de phase IIb de preuve de concept et de recherche de dose (étude 201²⁶ – NCT01767311).

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha étaient testés dans l'ordre séquentiel suivant :

- Variation du score TEP Amyloïde³⁸ à 18 mois par rapport à l'inclusion utilisant les centiloïdes
- Variation du score ADAS-Cog³⁹ à 18 mois par rapport à l'inclusion ;

³⁸ La TEP amyloïde utilisant les centiloïdes était dérivée d'un rapport des valeurs de fixation normalisée (SUVr - Standard uptake value ratio) composite : il s'agissait de la moyenne simple du SUVr dans les régions cérébrales suivantes : cortex cingulum postérieur (gauche et droit), cortex pariétal (gauche et droit), cortex temporal latéral (gauche et droit) et cortex frontal (gauche et droit). Le cervelet entier était utilisé comme région de référence.

³⁹ L'échelle *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive* (ADAS-Cog) est une échelle d'évaluation cognitive structurée évaluant les 6 dimensions suivantes : la mémoire (rappel de mots, rappel différé de mots et reconnaissance de mots), le raisonnement (exécution d'ordres), le langage (dénomination, compréhension), l'orientation, la praxie idéationnelle (mettre une lettre dans une enveloppe) et la pratique constructive (copier des motifs géométriques).

Des évaluations du langage oral, de la compréhension du langage, de la difficulté à trouver les mots, de la capacité à mémoriser les consignes du test, du labyrinthe et de l'annulation des nombres sont également obtenues. **Une version modifiée d'ADAS-Cog**

- Variation du score ADCOMS (Alzheimer's Disease Composite Score)³⁰ à 18 mois par rapport à l'inclusion ;
- Variation du score ADCS MCI-ADL⁴⁰ à 18 mois par rapport à l'inclusion.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Chaque test était réalisé au seuil de significativité bilatéral de 0,05 et n'était effectué que si le test précédent était statistiquement significatif. En cas de significativité sur le critère de jugement principal, les critères de jugement secondaires étaient évalués selon l'ordre hiérarchique précité.

Le protocole prévoyait une analyse principale dans la population ITT FAS correspondant aux patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement étudié, ayant fait l'objet d'une évaluation initiale et d'au moins une mesure d'efficacité post-dose, et qui n'ont pas été randomisés avant la date de fin d'arrêt au cours de la période COVID-19 du 01 mars au 31 juillet 2020. **A la demande de l'EMA, l'analyse principale a été réalisée dans la population ITT FAS+** correspondant à tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose du traitement et qui ont fait l'objet d'une évaluation à l'inclusion et d'au moins une mesure d'efficacité après l'administration du traitement.

La différence moyenne de la variation par rapport à l'inclusion du CDR-SB à 18 mois entre les deux groupes était évaluée en utilisant un modèle mixte pour mesures répétées (MMRM) incluant le CDR-SB à l'inclusion, le groupe de traitement, la visite, les variables de stratification de la randomisation, le CDR-SB à chaque visite et l'interaction groupe de traitement par visite comme effets fixes. Une matrice de covariance non structurée était utilisée pour modéliser la covariance de l'effet intra-sujet. Si le modèle MMRM ne convergait pas, une structure de covariance comprenant moins de paramètres était utilisée dans un ordre prédéfini jusqu'à ce que le modèle converge.

L'analyse principale a été réalisée sur les données observées, sans imputation des données manquantes. Des analyses de sensibilité notamment avec différentes méthodes d'imputation des données manquantes ont été prévues au protocole. L'EMA a également sollicité des analyses de sensibilité plus conservatrices sur la population ITT (patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de médicament).

Les analyses des critères de jugement secondaires ont été planifiées dans les populations suivantes :

- variation du score TEP Amyloïde à 18 mois par rapport à l'inclusion utilisant les centiloïdes **dans la population pharmacodynamique (PD)** correspondant à tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement alloué et disposant de suffisamment de données PD pour dériver au moins un paramètre PD (avec une évaluation à l'inclusion et au moins une évaluation post-dose) ; pour rappel, l'évaluation « TEP amyloïde » a été uniquement réalisée dans la population incluse dans la sous-étude concernée ;
- variation des scores ADAS-Cog, ADCOMS et ADCS MCI-ADL à 18 mois par rapport à l'inclusion : population ITT FAS+ ; les variations à 18 mois par rapport à l'inclusion étaient analysées en utilisant le même modèle MMRM que celui de l'analyse principale en utilisant l'ADAS-Cog14 à l'inclusion et l'interaction ADAS-Cog14 à chaque visite dans le modèle au lieu du CDR-SB à l'inclusion et l'interaction CDR-SB à chaque visite.

à 14 items (au lieu de l'échelle courante ADAS-Cog à 11 items) a été utilisée dans l'étude CLARITY-AD variant de 0 (absence d'atteinte) à 90 points (atteinte la plus sévère). Les différences minimales cliniquement importantes pour le score ADAS-Cog14 sont de 3 à 4 points (EPAR de LEQEMBI (lécanémab)).

⁴⁰ L'échelle *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment* est une échelle de mesure comprenant 18 items relatifs aux activités quotidiennes, telles que rapportées par l'aidant. L'aidant rapporte les changements fonctionnels sur une période d'un mois, avec un score total variant de 0 à 53, les scores les plus bas indiquant une dégradation fonctionnelle.

A noter un total de 10 amendements au protocole original tout au long de l'étude dont :

- Amendement 1 (05 avril 2019) : Ajout d'une ré-estimation de la taille de l'échantillon en raison de la possible variation de l'écart-type entre l'étude CLARITY AD et l'étude BAN2401-G000-201 (étude 201).
- Amendement 6 (19 juin 2020) : Clarification du nombre de patients porteurs d'au moins un allèle ApoE4 recrutés ($\geq 70\%$).
- Amendement 7 (21 décembre 2021) : Augmentation du nombre de sujets nécessaire pour compenser la perte de données des patients ayant manqué 3 doses consécutives ou plus pendant la pandémie de COVID 19.
- Amendement 8 (24 février 2022) :
 - Modification du critère ADCOMS initialement en objectif secondaire hiérarchisé en autre critère secondaire ;
 - Modification du critère ADCS MCI-ADL initialement en objectif exploratoire en critère secondaire hiérarchisé ;
 - Révision de la définition de la population FAS et définition d'une population FAS + pour tenir compte des doses manquées lors de la fermeture des sites de l'étude durant le COVID-19.
- Amendement 9 (08 juin 2022) : Modification des critères de jugement secondaires clés et des autres critères de jugement secondaires et ajout de critères de jugement exploratoires à la phase randomisée afin de tenir compte des commentaires reçus des autorités réglementaires de la FDA et de l'EMA.
- Amendement 10 (24 août 2022) : Augmentation de la durée de la phase d'extension de 2 à 4 ans afin que la phase d'extension soit active jusqu'à la fin de la procédure d'AMM du lécanémab.

Population de l'étude

Parmi les 1795 patients randomisés :

- **un total de 1734/1795 patients (96,6%) ont été inclus dans la population d'analyse principale ITT FAS +⁴¹** (analyse demandée par l'EMA) dont 859 patients dans le groupe lécanémab et 875 patients dans le groupe placebo ;
- **un total de 1466/1795 patients (81,6 %) dont 723 patients dans le groupe lécanémab et 743 patients dans le groupe placebo ont été inclus dans la sous-population correspondant à l'AMM de LEQEMBI (lécanémab) excluant les patients ApoE4 porteurs homozygotes** et correspondant *in fine* à la sous-population ITT FAS + de patients ApoE4 non porteurs et ApoE4 porteurs hétérozygotes (analyses post-hoc).

Le pourcentage de patients ayant complété l'étude parmi l'ensemble des patients randomisés était de 81 % dans le groupe lécanémab versus 84 % dans le groupe placebo. Les principales causes d'arrêt étaient : le retrait du consentement (7,7% dans le groupe lécanémab versus 7,5% dans le groupe placebo), la survenue d'un événement indésirable (EI) (respectivement 5,7% versus 3,1%) et le choix du patient (respectivement 2,9% versus 2,7%).

Les principales caractéristiques des patients randomisés étaient comparables entre les groupes lécanémab et placebo. L'âge moyen (ET) des patients était de 71,3 (7,8) ans (min-max : 50-90) dont 19,8 % âgés de moins de 65 ans. Un peu plus de la moitié des patients (52,3 %) étaient des femmes. Un peu plus de deux tiers des patients (68,6 %) étaient porteurs ApoE4 dont 53,3 % hétérozygotes et 15,3 % homozygotes tandis qu'un tiers des patients (31,4 %) étaient non porteurs. Le pourcentage de patients

⁴¹ Population correspondant à tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose du traitement et qui ont fait l'objet d'une évaluation à l'inclusion et d'au moins une mesure d'efficacité après l'administration du traitement.

avec une maladie d'Alzheimer au stade de trouble cognitif léger était de 61,7 % tandis que 38,3 % avaient une démence au stade léger due à la MA.

Le délai moyen (ET) depuis le diagnostic de la maladie était de 1,4 (1,5) ans. L'âge moyen (ET) à l'apparition des symptômes était de 67,8 (8,1) ans et le nombre d'années moyen (ET) depuis l'apparition des symptômes était de 4,2 (2,4) ans. Le score CDR-SB moyen (ET) à l'inclusion était de 3,18 (1,34) dans le groupe lécanémab et de 3,22 (1,33) dans le groupe placebo et le score MMSE moyen (ET) était de 25,5 dans les deux groupes.

Les valeurs à l'inclusion de la charge amyloïde (mesurée par TEP) utilisant les centiloïdes (ET) étaient de 81,5 (42,5) dans le groupe lécanémab versus 81,6 (39,9) dans le groupe placebo. Les valeurs à l'inclusion des biomarqueurs plasmatiques et du LCS (rapport Aβ42/40 plasmatique, p-tau181, GFAP, NfL, Aβ [1-42], Aβ[1-40], t-tau, neurogranine) étaient également comparables entre les deux groupes.

Environ la moitié des patients (52,5 %) recevaient un traitement symptomatique de la MA à l'inclusion. Au cours de la phase randomisée, plus de la moitié des patients (57,5%) ont reçu un traitement concomitant symptomatique de la MA. Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement concomitant par antithrombotique était également comparable entre le groupe lécanémab (35,5 %) et le groupe placebo (33,2 %) avec comme antithrombotiques les plus fréquents : l'acide acétylsalicylique (25% des patients), le clopidogrel (4% des patients) et l'apixaban (3% des patients).

Les caractéristiques à l'inclusion de l'ensemble des patients randomisés et des patients inclus dans la sous-population définie post-hoc correspondant à l'AMM sont détaillés dans le tableau ci-dessous

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion - étude CLARITY-AD

Catégorie	Ensemble des patients randomisés		Sous-population non porteurs et hétérozygotes ApoE4 correspondant à l'AMM (analyse post-hoc exploratoire)	
	Lécanémab (N = 898)	Placebo (N = 897)	Lécanémab (N=723)	Placebo (N=743)
Âge (année)				
n	898	897	723	743
Moyenne (ET)	71,4 (7,9)	71,1 (7,8)	72,1 (7,9)	71,4 (8,0)
Min, Max	50, 90	50, 90	50, 90	50, 90
< 65 ans, n (%)	175 (19,5)	178 (19,8)	127 (17,6)	148 (19,9)
≥ 65 ans, n (%)	723 (80,5)	719 (80,2)	596 (82,4)	595 (80,1)
≥ 65, < 75 ans, n (%)	383 (42,7)	391 (43,6)	291 (40,2)	300 (40,4)
≥ 75 ans, n (%)	340 (37,9)	328 (36,6)	305 (42,2)	295 (39,7)
Genre, n (%)				
Masculin	436 (48,6)	421 (46,9)	358 (49,5)	353 (47,5)
Féminin	462 (51,4)	476 (53,1)	365 (50,5)	390 (52,5)
Statut ApoE4 (laboratoire), n (%)				
Positif	620 (69,0)	611 (68,1)	456 (63,1)	468 (63,0)
Hétérozygote	479 (53,3)	478 (53,3)	456 (63,1)	468 (63,0)
Homozygote	141 (15,7)	133 (14,8)	0 (0)	0 (0)
Négatif	278 (31,0)	286 (31,9)	267 (36,9)	275 (37,0)

Traitements symptomatiques de la MA, n (%)

Oui	466 (51,9)	477 (53,2)	474 (51,7)	399 (53,7)
Non	432 (48,1)	420 (46,8)	349 (48,3)	344 (46,3)

Sous-groupe clinique, n (%)

MA au stade du TCL	552 (61,5)	555 (61,9)	445 (61,5)	462 (62,2)
MA au stade de la démence légère	346 (38,5)	342 (38,1)	278 (38,5)	281 (37,8)

Délai moyen depuis le diagnostic de la maladie

n	898	895	723	741
Manquant	0	2	0	2
Moyenne (ET)	1,4 (1,5)	1,3 (1,5)	1,4 (1,5)	1,4 (1,6)

Nombre d'années depuis l'apparition des symptômes

N	897	897	723	743
Manquant	1	0	0	0
Moyenne (ET)	4,1 (2,6)	4,2 (2,5)	4,1 (2,3)	4,2 (2,6)

Âge à l'apparition des symptômes (années)

N	897	897	723	743
Manquant	1	0	0	0
Moyenne (ET)	68,0 (8,1)	67,6 (8,0)	68,7 (8,1)	68,0 (8,3)

CDR-SB

Moyenne (ET)	3,18 (1,344)	3,22 (1,336)	3,17 (1,342)	3,22 (1,353)
---------------------	--------------	--------------	--------------	--------------

CDR global (points)

0,5	723 (80,5)	725 (80,8)	582 (80,5)	596 (80,2)
1	175 (19,5)	172 (19,2)	141 (19,5)	147 (19,8)

ADCOMS

Moyenne (ET)	0,398 (0,1476)	0,400 (0,1463)	0,398 (0,1457)	0,400 (0,1481)
---------------------	----------------	----------------	----------------	----------------

ADAS-Cog-14 (points)

Moyenne (ET)	24,42 (7,108)	24,36 (7,569)	24,51 (7,031)	24,40 (7,569)
---------------------	---------------	---------------	---------------	---------------

ADCS-ALDL-MCI (points)

Moyenne (ET)	41,2 (6,68)	40,9 (6,89)	41,2 (6,57)	40,8 (6,95)
---------------------	-------------	-------------	-------------	-------------

MMSE (points)

Moyenne (ET)	25,5 (2,19)	25,6 (2,22)	25,5 (2,18)	25,6 (2,22)
---------------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Résultats sur le critère de jugement principal

Analyse principale prévue au protocole dans la population ITT FAS + (analyse EMA) : le lécanémab a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la variation du score CDR-SB à 18 mois par rapport à l'inclusion : moyennes ajustées (ET) : 1,213 (0,082) *versus* 1,663 (0,080) **soit une différence moyenne ajustée de -0,451 (IC95% [-0,669 ; -0,233] ; p=0,00005 inférieur au seuil de significativité bilatéral de 0,05),** soit une différence relative versus placebo de -27,1 %.

Les analyses de sensibilité planifiées au protocole de l'étude ont rapporté des résultats de même ordre. Il est cependant à noter qu'une analyse supplémentaire davantage conservatrice avec imputation des données manquante de type « worst case » sollicitée par l'EMA dans le cadre de l'obtention de l'AMM a rapporté des résultats de plus faible ampleur avec une différence de 0,25 points sur le score CDR-SB entre les deux groupes⁴².

Concernant la population spécifique de l'AMM de LEQEMBI (lécanémab) excluant les patients ApoE4 porteurs homozygotes (analyses post-hoc) et correspondant *in fine* à la sous-population de patients ApoE4 non porteurs et ApoE4 porteurs hétérozygotes : les analyses en sous-groupe ont suggéré des résultats en défaveur du lécanémab dans le sous-groupe de patients ApoE4 porteurs homozygotes (sous-groupe non stratifié ; absence de test d'interaction prévu au protocole) en termes de variation du score CDR-SB à 18 mois par rapport à l'inclusion (cf. Figure 2 et Figure 3).

Les résultats sur le critère de jugement principal dans la population ITT FAS + et dans la population définie post-hoc correspondant à l'AMM sont détaillés dans le Tableau 2 et Figure 1 ci-dessous.

Tableau 2. Résultats sur le critère de jugement principal de l'étude CLARITY AD

	Population ITT FAS+ (analyse prévue au protocole)		Population non porteurs et hétérozygotes ApoE4 correspondant à l'AMM (analyse post-hoc exploratoire retenue par l'EMA*)	
	Lécanémab (N=859)	Placebo (N=875)	Lécanémab (N=723)	Placebo (N=743)
Variation du score CDR-SB à 18 mois par rapport à l'inclusion				
m	859	875	723	743
n	714	757		-
Score moyen à l'inclusion (ET)	3,18 (1,344)	3,22 (1,336)	3,18 (1,346)	3,23 (1,343)
Variation moyenne ajustée à la semaine 79 par rapport à l'inclusion (ET)	1,213 (0,082)	1,663 (0,080)	1,151 (0,087)	1,730 (0,085)
Différence moyenne ajustée lécanémab - placebo [IC _{95%}]	-0,451 [-0,669 ; -0,233]		-0,535 [-0,778 ; -0,293]	
Valeur de p	0,00005		-	
% de différence vs. placebo	-27,1%		NR	

m : nombre de patients inclus dans l'analyse MMRM ; n : nombre de patients dans le groupe de traitement à chaque visite
 % de différence vs. placebo : calculé comme la différence moyenne ajustée divisée par la variation moyenne ajustée pour le groupe placebo.

*analyse de sensibilité selon une approche de « copies d'incréments » demandée par le CHMP (résultats issus de l'EPAR et du RCP de LEQEMBI (lécanémab))

⁴² EPAR de LEQEMBI (lécanémab)

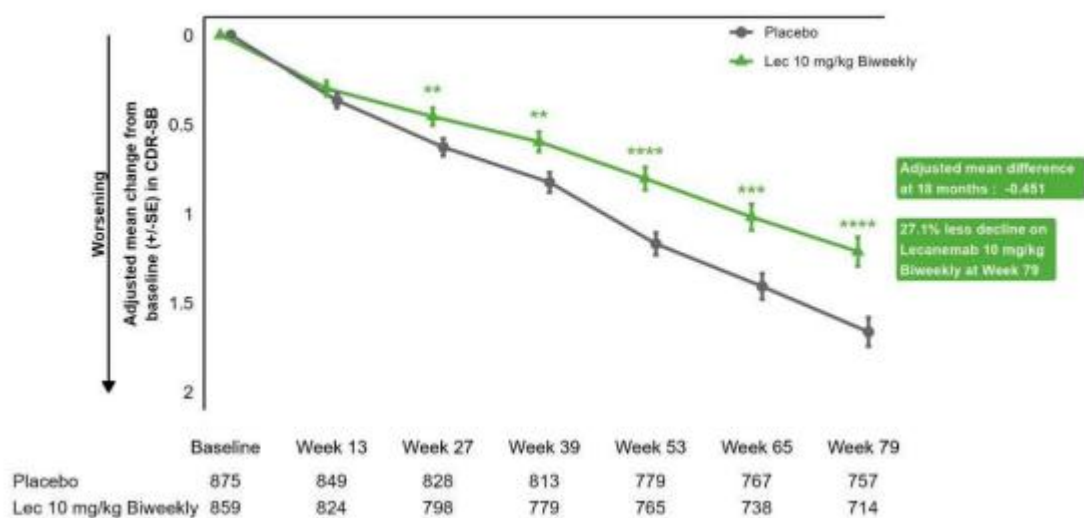


Figure 1. Courbes de la différence moyenne des moindres carrés (±ET) du score CDR-SB - étude principale CLARITY-AD - population ITT FAS+

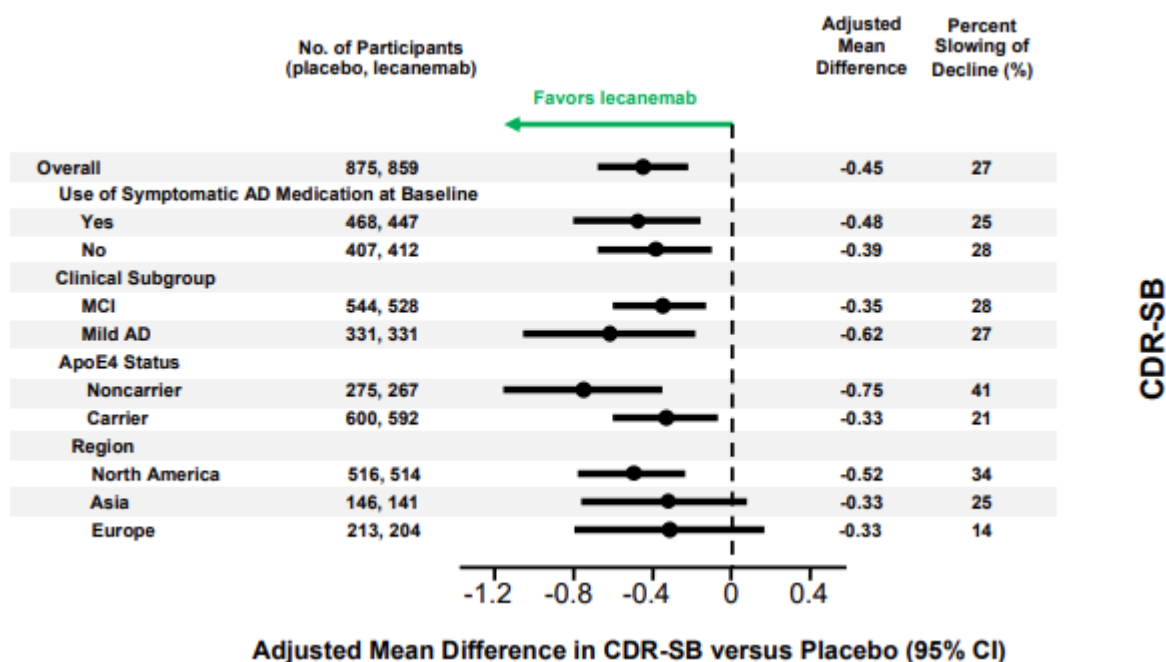
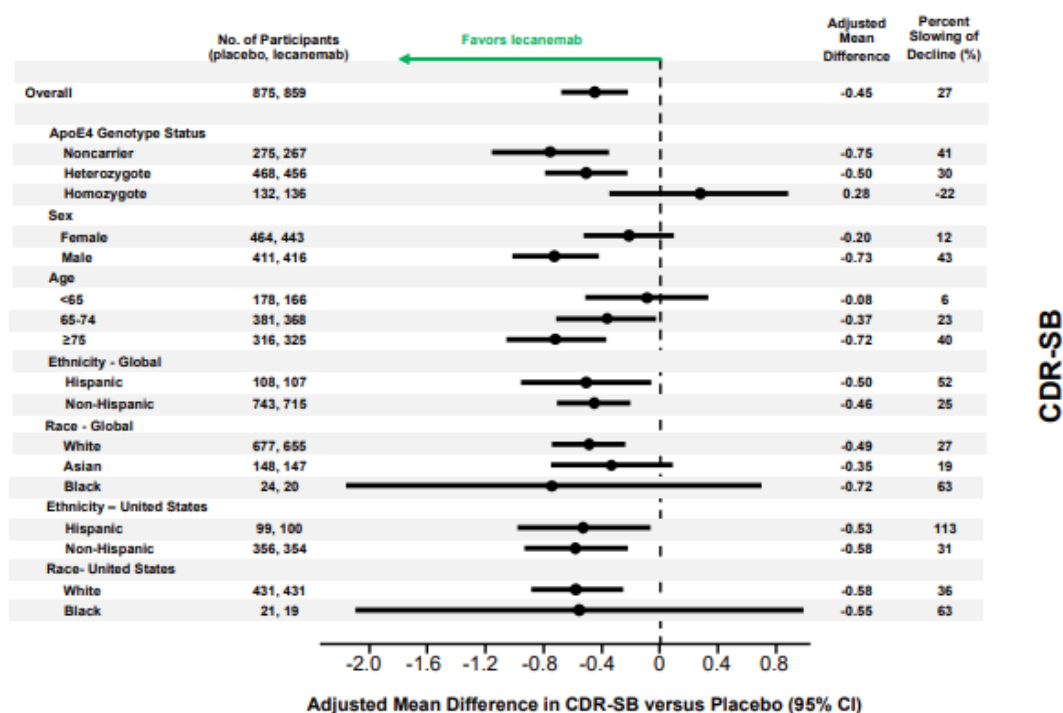


Figure 2. Différences moyennes ajustées sur le score CDR-SB lécanémab versus placebo selon les facteurs de stratifications - étude principale Clarity-AD - population ITT FAS+



CDR-SB

Figure 3. Différences moyennes ajustées sur le score CDR-SB lécanémab versus placebo selon les sous-groupes non stratifiés - étude principale Clarity-AD - population ITT FAS+

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Le lécanémab a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur les quatre critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha avec par ordre séquentiel :

- Variation du score TEP Amyloïde à 18 mois par rapport à l'inclusion utilisant les centiloïdes dans la population pharmacodynamique (sous-étude PET pour l'analyse MMRM : groupe lécanémab : 354 patients ; groupe placebo : 344 patients) : variation moyenne ajustée (ET) : -55,5 (1,457) *versus* 3,6 (1,470), **soit une différence moyenne ajustée de -59,1 (IC95% [-62,640 ; -55,596] ; $p < 0,00001$ inférieur au seuil de significativité bilatéral de 0,05),**
- Variation du score ADAS-Cog14 à 18 mois par rapport à l'inclusion dans la population ITT FAS+ : variation moyenne ajustée (ET) : 4,140 (0,314) *versus* 5,581 (0,309), **soit une différence moyenne ajustée de -1,442 (IC95% [-2,270 ; -0,613] ; $p = 0,00065$ inférieur au seuil de significativité bilatéral de 0,05),** soit une différence relative versus placebo de -25,8 %.
- Variation du score ADCOMS à 18 mois par rapport à l'inclusion dans la population ITT FAS+ : variation moyenne ajustée (ET) : 0,164 (0,009) *versus* 0,214 (0,009), **soit une différence moyenne ajustée de -0,050 (IC95% [-0,074 ; -0,027] ; $p = 0,00002$ inférieur au seuil de significativité bilatéral de 0,05),** soit une différence relative versus placebo de -23,5 %.
- Variation du score ADCS MCI-ADL à 18 mois par rapport à l'inclusion dans la population ITT FAS+ : -3,484 (0,313) *versus* -5,500 (0,308) **soit une différence moyenne ajustée de 2,016 (IC95% [1,208 ; 2,823] ; $p < 0,00001$ inférieur au seuil de significativité bilatéral de 0,05),** soit une différence relative versus placebo de -36,6 %.

Concernant la population spécifique de l'AMM de LEQEMBI (lécanémab) excluant les patients ApoE4 porteurs homozygotes (analyses post-hoc) et correspondant *in fine* à la sous-population de patients ApoE4 non porteurs et ApoE4 porteurs hétérozygotes : les analyses en sous-groupe ont suggéré des résultats en défaveur du lécanémab dans le sous-groupe de patients ApoE4 porteurs homozygotes (sous-groupe non stratifié ; absence de test d'interaction prévu au protocole) sur le

critère de jugement secondaire de variation du score ADCOMS à 18 mois par rapport à l'inclusion (cf. Figure 4, Figure 5 et Figure 6).

Les résultats sur le critère de jugement principal dans la population ITT FAS + et dans la population définie post-hoc correspondant à l'AMM sont détaillés dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude CLARITY-AD

	Population ITT FAS+ (analyse prévue au protocole)		Population non porteurs et hétérozygotes ApoE4 correspondant à l'AMM (analyse post-hoc exploratoire retenue par l'EMA*)	
	Lécanémab (N=859)	Placebo (N=875)	Lécanémab (N=723)	Placebo (N=743)
Critère n°1 : Variation du score TEP Amyloïde à 18 mois par rapport à l'inclusion utilisant les centiloïdes (population pharmacodynamique)				
m	354	344	NR	NR
n	210	205	NR	NR
Score moyen à l'inclusion (ET)	77,918 (44,8389)	75,026 (41,8240)	NR	NR
Score moyen à la semaine 79 (ET)	22,988 (25,1045)	78,164 (40,4713)	NR	NR
Variation par rapport à l'inclusion, moyenne (ET)	-56,827 (36,1480)	4,730 (12,8201)	NR	NR
Moyenne ajustée (ET)	-55,481 (1,457)	3,637 (1,470)	NR	NR
Différence vs. placebo [IC95%]	-59,118 [-62,640 ; -55,596]		-59,437 [NR ; NR]	
Valeur de p	<0,00001		-	
% de différence vs. placebo	-		NR	NR
Critère n°2 : Variation du score ADAS-Cog14 à 18 mois par rapport à l'inclusion				
m	854	872	723	743
n	703	738	-	-
Score moyen à l'inclusion (ET)	24,42 (7,108)	24,36 (7,569)	24,46 (7,081)	24,40 (7,576)
Score moyen à la semaine 79 (ET)	28,00 (10,858)	28,55 (11,873)	NR	NR
Variation par rapport à l'inclusion, moyenne (ET)	3,80 (7,783)	4,61 (8,305)	NR	NR
Moyenne ajustée (ET)	4,140 (0,314)	5,581 (0,309)	4,389 (NR)	5,901 (NR)
Différence vs. placebo [IC95%]	-1,442 [-2,270 ; -0,613]		-1,512 [-2,486 ; -0,538]	
Valeur de p	0,00065		-	
% de différence vs. placebo	-25,8 %		NR	
Critère n°3 : Variation du score ADCOMS à 18 mois par rapport à l'inclusion				

m	857	875	NR	NR
n	708	749	NR	NR
Score moyen à l'inclusion (ET)	0,398 (0,1476)	0,400 (0,1463)	NR	NR
Score moyen à la semaine 79 (ET)	0,541 (0,2784)	0,562 (0,8026)	NR	NR
Variation par rapport à l'inclusion, moyenne (ET)	0,152 (0,2213)	0,193 (0,2463)	NR	NR
Moyenne ajustée (ET)	0,164 (0,009)	0,214 (0,009)	NR	NR
Différence vs. placebo [IC _{95%}]	-0,050 [-0,074 ; -0.027]		NR	NR
Valeur de p	0,00002		NR	NR
% de différence vs. placebo	-23,5 %		NR	NR
Critère n°4 : Variation du score ADCS MCI-ADL à 18 mois par rapport à l'inclusion				
m	783	796	723	743
N	676	707	-	-
Score moyen à l'inclusion (ET)	41,2 (6,68)	40,9 (6,89)	41,15 (6,616)	40,72 (6,937)
Score moyen à la semaine 79 (ET)	38,4 (9,12)	36,9 (10,02)	NR	NR
Variation par rapport à l'inclusion, moyenne (ET)	-2,8 (7,46)	-4,5 (8,40)	NR	NR
Moyenne ajustée (ET)	-3,484 (0,313)	-5,500 (0,308)	-3,873	-5,809
Différence vs. placebo [IC _{95%}]	2,016 [1,208 ; 2,823]		1,936 [1,029 ; 2,844]	
Valeur de p	<0,00001		-	
% de différence vs. placebo	-36,6 %		NR	

m : nombre de patients inclus dans l'analyse MMRM ; n : nombre de patients dans le groupe de traitement à chaque visite

*analyse de sensibilité selon une approche de « copies d'incrémentes » demandée par le CHMP (résultats issus de l'EPAR et du RCP de LEQEMBI (lécanémab))

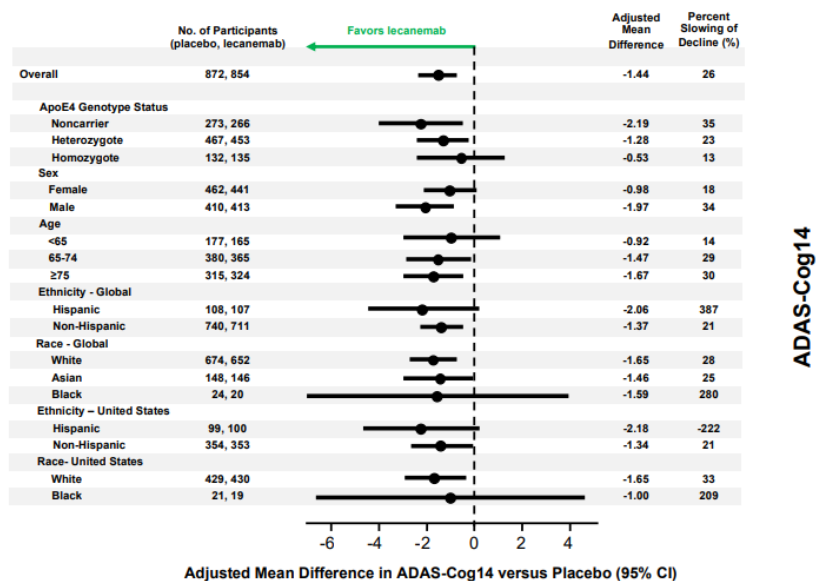


Figure 4. Différences moyennes ajustées sur le score ADAS-Cog14 lécanémab versus placebo selon les sous-groupes non stratifiés - étude principale Clarity-AD - population ITT FAS+

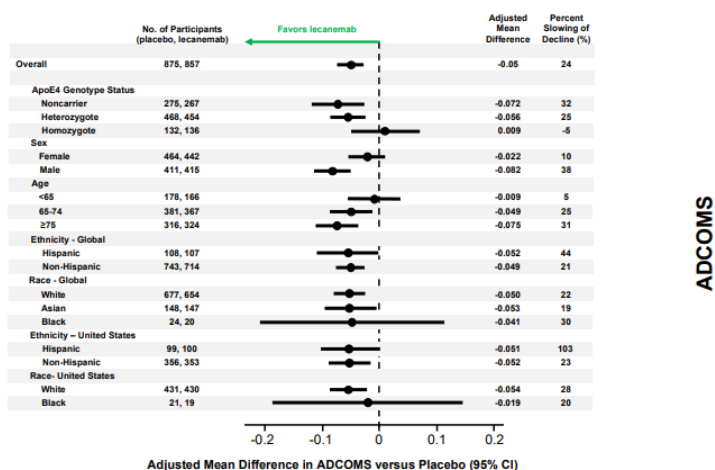


Figure 5. Différences moyennes ajustées sur le score ADCOMS lécanémab versus placebo selon les sous-groupes non stratifiés - étude principale Clarity-AD - population ITT FAS+

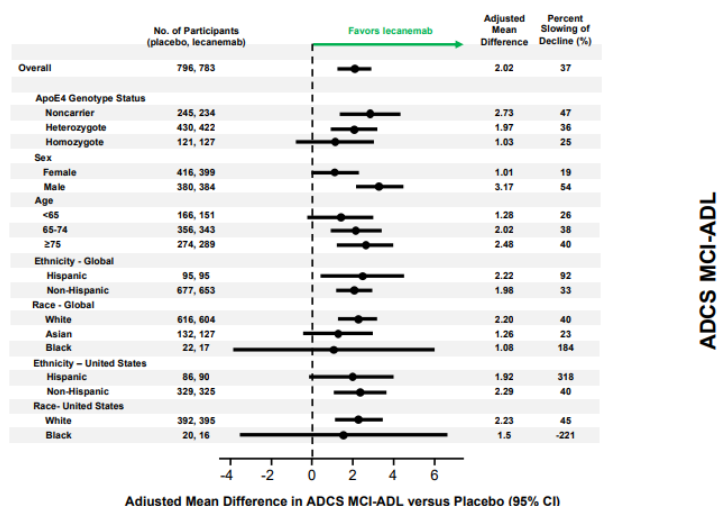


Figure 6. Différences moyennes ajustées sur le score ADCS MCI-ADL lécanémab versus placebo selon les sous-groupes non stratifiés - étude principale Clarity-AD - population ITT FAS+

Etude d'extension CLARITY-AD-OLE

L'objectif principal de cette étude d'extension était d'évaluer la tolérance et l'efficacité (en termes de score CDR-SB) du lécanémab 10 mg/kg toutes les deux semaines jusqu'à 4 ans chez des patients atteints de Maladie d'Alzheimer débutante.

Les patients avaient la possibilité de recevoir du lécanémab en sous-cutané.

A la date d'analyse intermédiaire du 31 mars 2024, un total de 1390 patients avait reçu lécanémab 10 mg/kg toutes les deux semaines dans la phase d'extension CLARITY-AD-OLE dont respectivement 672 ayant préalablement au cours de la période randomisée en double-aveugle reçu lécanémab et 718 patients ayant reçu préalablement le placebo. Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement était de 24,9 % avec comme principales raisons d'arrêt : le retrait du consentement (6,8 %), la survenue d'un événement indésirable (6,5 %) et le choix du patient (6,0 %).

Un total de 1734 patients a été inclus dans la population d'analyse de l'efficacité ITT FAS + dont 859 patients ayant préalablement reçu lécanémab (« early start ») et 875 patients ayant reçu préalablement le placebo (« delayed start ») au cours de la période randomisée en double-aveugle. Les résultats d'efficacité sur le score CDR-SB jusqu'à 36 mois sont présentés ci-dessous (cf. Figure 7).

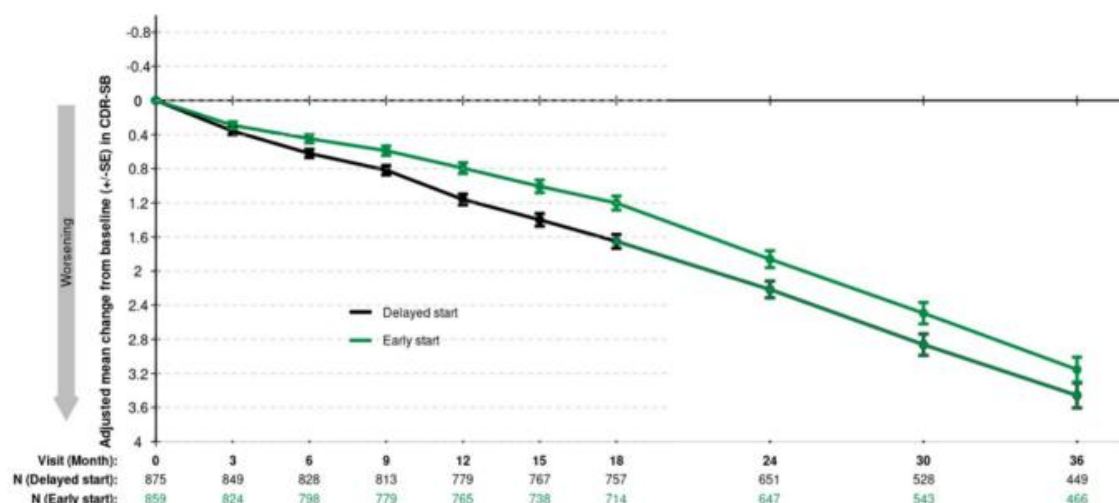


Figure 7. Moyenne ajustée (+/- écart type) de la variation par rapport à l'inclusion (phase randomisée en double-aveugle) du score CDR-SB à 36 mois - phase randomisée, en double aveugle et phase d'extension en ouvert – population ITT FAS+

A noter qu'une comparaison indirecte par appariement de données individuelles à une cohorte nord-américaine d'histoire naturelle de patients atteints de Maladie d'Alzheimer⁴³ débutante établie avant le début de l'étude CLARITY-AD était planifiée au protocole. Il s'agissait de la cohorte ADNI (« Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ») conduite sur 60 centres (USA et Canada) avec un suivi à 5 ans.

Sur la base de quatre⁴⁴ des 14 critères d'éligibilité de l'étude Clarity AD, 436 patients inclus dans la cohorte ADNI ont été sélectionnés entre 2004 et 2022, avec des proportions variables de malades avec troubles cognitifs légers dus à la maladie d'Alzheimer (mild cognitive impairment, MCI) variant de 62,5% à 100% ; puis comparés aux 1795 inclus de l'étude CLARITY-AD.

Les malades de la cohorte différaient cependant à l'inclusion, notamment plus âgés (73,8 versus 71,3 ans), mais avec un score CDR-SB inférieur (médiane 2,5 vs 3). De plus, leur évaluation ne comprenait pas d'évaluation à 30 mois, interpolée à partir d'un modèle linéaire entre les points de mesure réalisés à 24 mois et 36 mois.

Les comparaisons lecanemab vs placebo utilisent des modèles de régression mixtes pour données répétées (mixed models for repeated measures, MMRM) sur les variations des critères, ajustés sur le sous-groupe (MCI ou non), l'utilisation de traitements symptomatiques, le statut porteur APOE4 (oui/non), la région géographique, et la valeur du score CDR-SB à l'inclusion. Celles réalisées sur la base appariée n'utilisent que le sous-groupe clinique et le statut APOE4 comme variables d'ajustement.

Au total, la portée des résultats de cette comparaison indirecte est limitée du fait de la non assurance d'obtention de groupes échangeables permettant d'effectuer une inférence valide.

⁴³ Il s'agissait de la cohorte ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)

⁴⁴ Les 4 critères de sélection des patients de la cohorte ADNI étaient :

- Diagnostic à l'inclusion de troubles cognitifs légers avec un CDR global de 0,5 et un score du Memory Box $\geq 0,5$ ou diagnostic à l'inclusion de maladie d'Alzheimer avec un CDR global de 0,5 ou 1,0 et un score du Memory Box $\geq 0,5$;
- Pourcentage de TCL (60%) et de MA au stade léger (40%) ;
- MMSE à l'inclusion ≥ 22 ;
- Au moins 1 des 2 critères de positivité de l'amyloïde : charge amyloïde (mesurée par TEP) ou t-tau/A β .

A noter qu'un communiqué de presse des laboratoires exploitant la spécialité LEQEMBI (lécanémab) en date du 31 juillet 2025⁴⁵ a informé de la mise à disposition de données de l'étude CLARITY-AD-OLE à un suivi plus long à 48 mois. Le laboratoire a été interrogé afin de fournir ces données. En réponse, seules des présentations issues de congrès ont été fournies ; cette analyse à 48 mois n'a pas fait l'objet d'un nouveau rapport d'étude clinique et les données n'ont pas été transmises à l'EMA. En parallèle, le laboratoire a également transmis une dernière version du rapport de la comparaison indirecte (document informel) entre les résultats de l'étude CLARITY-OLE avec l'appariement à la cohorte ADNI, avec ces données à 48 semaines. A noter que ce second rapport cible la sous-population AMM de l'étude CLARITY-AD-OLE (non porteurs et hétérozygotes ApoE4) ayant reçu la forme IV de lécanémab. Les limites de cette comparaison indirecte déjà évoquées précédemment restent d'actualité. Au total, prenant en compte l'ensemble de ces éléments, ces résultats ne seront par conséquent pas détaillés.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CLARITY-AD dans des analyses exploratoires à l'aide de deux questionnaires : générique European Quality of Life–5 Dimensions (EQ-5D ; 5-Level version [EQ-5D-5L]) et spécifique Quality of Life in Alzheimer's Disease (QOL-AD). Le fardeau de la maladie a également été évalué à l'aide du questionnaire Zarit Burden Interview.

Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

3.3.1.1 Etude CLARITY-AD

Analyse principale dans la population de tolérance (population totale)

A la date d'analyse principale, la durée moyenne d'exposition (ET) a été de 15,7 (5,0) mois dans le groupe lécanémab versus 16,5 (3,9) mois dans le groupe placebo dans la population de tolérance (n=1795 patients dont 898 patients dans le groupe lécanémab versus 897 patients dans le groupe placebo)

Le pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables (EI) a été de 88,9 % dans le groupe lécanémab versus 81,9 % dans le groupe placebo avec comme principaux EI : les réactions liées à l'injection (26,3 % dans le groupe lécanémab versus 7,1 % dans le groupe placebo), les anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde – microhémorragies et dépôts d'hémossidérine, ARIA-H (14,0 % versus 7,7 %), les anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde – œdème/effusion, ARIA-E (12,6 % versus 1,7 %), les céphalées (11,1 % versus 8,1 %) et les chutes (10,4 % versus 9,6 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI ayant entraîné l'interruption du traitement a été de 19,5 % dans le groupe lécanémab versus 7,9 % dans le groupe placebo avec comme principaux EI : les ARIA-E (7,8 % versus 0,7 %), les ARIA-H (3,9 % versus 0,4 %), les réactions liées à la perfusion (1,4 % versus 0,7 %) et les sidéroses superficielles du système nerveux central (1,4 % versus 0,2 %). Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 4,8 % dans le groupe lécanémab versus 0,9 % dans le groupe placebo avec comme principaux EI : les

⁴⁵ <https://www.eisai.com/news/2025/news202554.html> [accédé le 31/07/2025]

réactions liées à l'injection (respectivement 1,3 % versus 0,1 %), les ARIA-H (1,7 % versus 0,1 %), les ARIA-E (1,6 % versus 0) et les sidéroses superficielles du SNC (0,4 % versus 0 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI graves (EIG) a été de 14,0 % dans le groupe lécanémab versus 11,3 % dans le groupe placebo avec comme principaux EIG ayant été rapportés (≥ 2 patients) : les fibrillations atriales (n=6 dans le groupe lécanémab versus n=3 dans le groupe placebo), les pneumonies (n=3 dans chaque groupe) et l'hématome sous-dural n=3 dans chaque groupe).

Six décès (0,7 %) ont été rapportés dans le groupe lécanémab versus 7 décès (0,8 %) dans le groupe placebo ; les causes de décès dans le groupe lécanémab ont été : décès de cause non précisée, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, insuffisance respiratoire, métastase des méninges et COVID-19 ; les causes de décès dans le groupe placebo ont été : décès de cause non spécifiée, insuffisance respiratoire aiguë, infarctus du myocarde, métastases osseuses, arrêt cardio-respiratoire, hémorragie intracrânienne, COVID-19 et carcinome pancréatique. Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement.

3.3.1.2 Etude CLARITY-AD OLE

Analyse principale dans la population de tolérance (population totale)

A la date de l'analyse intermédiaire du 31 mars 2024, un total de 1676 patients a été inclus dans la population de tolérance traitée par lécanémab (période principale randomisée et période en ouvert). La durée moyenne d'exposition (ET) était de 25,85 (14,4) mois dont 1286 patients (77 %) ayant une exposition ≥ 12 mois, 872 patients (52 %) ayant une exposition ≥ 24 mois et 464 patients (28 %) ayant une exposition ≥ 36 mois.

Le pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables (EI) durant la période globale de traitement a été de 91,6 % avec comme principaux EI : les réactions liées à l'injection (25,1 %), les ARIA-H microhémorragies et dépôts hémosidérine (21,2 %), les ARIA-E (14,7 %), les chutes (14,0 %), les céphalées (12,7 %) et les infections des voies urinaires (11,1 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI ayant entraîné l'interruption du traitement durant la période globale de traitement a été de 26,2 % avec comme principaux EI : ARIA-E (9,5 %), ARIA-H microhémorragies cérébrales (6,7 %), sidérose superficielle du système nerveux central (2,7 %), COVID-19 (1,9 %), réaction liée à la perfusion (1,7 %), gêne crânienne (1,2 %), céphalées (1,2 %), extravasation au site de perfusion (1,1 %), hématome sous-dural (0,7 %), fibrillation auriculaire et hypertension (0,6 % respectivement chacun).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement durant la période globale de traitement a été de 9,9 % avec comme principaux EI : ARIA-E (2,5 %), ARIA-H microhémorragies cérébrales (2,3 %) et réactions liées à l'injection (1,6 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI graves (EIG) durant la période globale de traitement a été de 20,5 % avec comme principaux EIG rapportés : réactions liées à l'injection (1,3 % ; n=21), pneumonie et syncope (0,9 % chacun ; n=14), infarctus du myocarde / fibrillation atriale / chute / infection des voies urinaires (0,7 % chacun ; n=11) et ARIA-H microhémorragies et dépôts d'hémosidérine (0,6 % ; n=9).

Un total de 22 décès (1,4 %) ont été rapportés dont 6 durant la période randomisée et 16 durant la période d'extension OLE. Les EI ayant entraîné le décès au cours de la phase OLE ont été une hémorragie cérébrale, une suspicion d'accident vasculaire cérébral et des ARIA-E et ARIA-H (microhémorragies cérébrales). Quatre sur les 22 décès ont été considérés comme liés ou possiblement liés au traitement par l'investigateur (AVC suspecté, hémorragie intracérébrale > 1 cm pour le diamètre le plus élevé, ARIA-E/ARIA-H et hémorragie cérébrale multifocale aiguë post-tPA). Deux décès

supplémentaires (insuffisance cardiaque et acidocétose diabétique) au-delà des 30 jours suivant la prise du traitement ont été rapportés et considérés comme non liés au traitement.

3.3.1.3 Etudes CLARITY AD et CLARITY-AD OLE : Analyses post-hoc excluant les patients ApoE4 porteurs homozygotes = sous-population de patients ApoE4 non porteurs et ApoE4 porteurs hétérozygotes (population AMM)

Selon l'EPAR de LEQEMBI (lécanémab) : « Les motifs de refus d'AMM du lécanémab reposent sur la survenue d'anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA) dans l'étude de phase 3 et les conséquences cliniques qui en découlent, à savoir des ARIA symptomatiques et hémorragie intracérébrale >1cm. L'incidence et la sévérité des ARIA-E et -H augmentaient avec le nombre d'allèles APOE4. Le laboratoire a fourni une analyse post-hoc concernant les ARIA comme principal effet défavorable, distinctes selon le statut de porteur APOE4 (homozygote, hétérozygote et non porteur APOE4). **Les incidences d'ARIA-E et d'ARIA-H symptomatiques étaient notables chez les porteurs homozygotes APOE4 (9,2 % et 3,5 %, respectivement), tout comme les EI liés à l'ARIA conduisant au retrait (10,6 %).**

Les **ARIA-E** sont survenues avec une fréquence « très fréquente » chez les porteurs hétérozygotes du gène APOE4 et avec une fréquence « fréquente » chez les non-porteurs. Les ARIA-H sont survenues avec une fréquence « très fréquente » pour tous les génotypes APOE4. Les ARIA-E et ARIA-H sont survenues isolément ou concomitamment.

Les ARIA-E ont été observées chez 9 % (67/757) de la population de patients envisagée sous lécanémab, dont 88 % (59/67) ont poursuivi le traitement par lécanémab avec ou sans interruption de dose. Parmi ceux ayant poursuivi le traitement par lécanémab, 14 % (8/59) ont présenté une récurrence de l'ARIA-E.

Dans le groupe LEC10-BW, les porteurs homozygotes du gène APOE4 présentaient une incidence plus élevée d'ARIA-E (32,6 % ; 3,8 % pour le placebo). Lorsque les porteurs homozygotes du gène APOE4 sont retirés des analyses (porteurs non porteurs et hétérozygotes du gène APOE4 uniquement), l'incidence était de 8,9 % (contre 1,3 % pour le placebo). **L'incidence des ARIA-E dans l'OLE de l'étude 301 était cohérente avec celle de la période principale.**

65 % de tous les événements ARIA-E étaient concomitants avec des ARIA-H dans le groupe LEC10-BW global, contre 54 % de tous les événements ARIA-E dans la population APOE4 non porteuse et hétérozygote APOE4.

La plupart des cas d'ARIA-E sont survenus au cours des 6 premiers mois et n'ont pas augmenté avec un traitement plus long (jusqu'à 36 mois) dans l'OLE, quel que soit le génotype APOE4 ; la plupart des événements se sont résolus après 4 mois.

La gravité radiographique des événements ARIA-E était principalement légère ou modérée et jugée sévère chez 3 % des non-porteurs et des porteurs hétérozygotes APOE4 pendant la période de traitement de 18 mois dans l'étude principale 301.

Chez les non-porteurs et les porteurs hétérozygotes d'APOE4, **des événements ARIA-E graves et symptomatiques** sont survenus avec une incidence de 0,5 % (0 % pour le placebo) et de 1,6 % (0 % pour le placebo) dans l'étude principale 301, **et les deux n'ont pas augmenté dans l'OLE de l'étude 301.**

Sur la base de la totalité des événements ARIA-E observés dans la population envisagée (N = 67), N = 4 étaient graves (6 %) et N = 12 étaient symptomatiques (18 %).

Les symptômes les plus fréquents des ARIA-E étaient les céphalées, l'état confusionnel, les étourdissements et les nausées. La majorité des ARIA-E symptomatiques étaient légers ou modérés (tous

génotypes confondus). Une ARIA-E symptomatique sévère dans la population cible dans l'étude principale 301 est survenue chez deux patients, tous deux porteurs hétérozygotes APOE4, et impliquait une aphasie et des crises tonico-cloniques généralisées.

La plupart des patients de la population envisagée n'ont présenté qu'un seul événement d'ARIA-E, tandis que 8 des 67 patients (12 %) atteints d'ARIA-E ont présenté un événement récurrent. Les événements supplémentaires étaient rares, un patient ayant présenté quatre événements ARIA-E [...].

Des ARIA-H (avec ou sans ARIA-E concomitante) ont été observées chez 13 % (98/757) de la population de patients envisagée traitée par lécanémab, dont 80 % (78/98) ont poursuivi le traitement par lécanémab avec ou sans interruption de dose. Parmi ceux ayant poursuivi le traitement par lécanémab, 36 % (28/78) ont présenté une récurrence d'ARIA-H.

Dans le groupe LEC10-BW, les porteurs homozygotes APOE4 présentaient une incidence plus élevée d'ARIA-H (38,3 % ; 21,1 % pour le placebo). En retirant les porteurs homozygotes APOE4 des analyses (non porteurs et hétérozygotes APOE4), l'incidence était de 12,9 % (contre 6,8 % pour le placebo).

L'incidence d'ARIA-H dans l'OLE de l'étude 301 était légèrement supérieure à celle de la période principale (19,3 %). L'incidence d'ARIA-H isolée (en l'absence d'ARIA-E) avec LEC10-BW dans la population envisagée était similaire (8,1 % pour LEC10-BW et 5,9 % pour le placebo). Chez 62 % des non-porteurs et des porteurs hétérozygotes APOE4 atteints d'ARIA-H, l'ARIA-H était isolé, tandis que pour 38 % des non-porteurs et des porteurs hétérozygotes APOE4, l'ARIA-H était concomitante à l'ARIA-E. L'ARIA-H concomitante à l'ARIA-E (comme l'ARIA-E seule) survient généralement au début du traitement, la majorité des événements (~ 90 %) survenant au cours des 6 premiers mois ; cependant, l'ARIA-H isolé a été observé tout au long de la période de traitement.

La gravité radiographique des événements ARIA-H tout types (et isolés) était principalement légère ou modérée et jugée sévère (une microhémorragie ARIA-H sévère est définie par ≥ 10 nouvelles microhémorragies incidentes et une sidérose superficielle ARIA-H > 2 zones de sidérose superficielle) dans 1,6 % (0,3 %) des cas, et était due principalement aux microhémorragies ARIA-H. La gravité ne s'est que légèrement aggravée au cours de la période de 36 mois (2,5 % des ARIA-H globaux et 0,6 % des ARIA-H isolés ont été jugés sévères).

Les microhémorragies cérébrales avaient l'incidence la plus élevée parmi les EI « preferred term » d'ARIA-H et ses différences étaient les plus élevées entre les groupes de traitement avec 14 % dans le groupe LEC10 BW global et 7,6 % dans le groupe placebo. Les microhémorragies ≤ 10 étaient plus fréquentes que les microhémorragies > 10 chez les non-porteurs et les porteurs hétérozygotes d'APOE4 traités par le lécanémab (10,2 % et 1,1 %).

Chez les patients non porteurs et les porteurs hétérozygotes d'APOE4, des événements d'**ARIA-H graves et symptomatiques** sont survenus avec une incidence de 0,1 % (0 % pour le placebo) et de 0,8 % (0,1 % pour le placebo) dans l'étude principale 301. D'après l'expérience de l'étude principale et de l'OLE 301, les événements indésirables graves d'ARIA-H étaient tous concomitants aux événements ARIA-E et aucun n'a été résolu. Sur la base de la totalité des événements ARIA-H dans la population envisagée (N = 98), N = 1 était grave (1 %) et N = 6 étaient symptomatiques (6 %).

La majorité des cas d'ARIA-H symptomatiques survenus pendant la période de traitement par LEC10-BW étaient concomitants à des cas d'ARIA-E. Les symptômes les plus fréquents étaient des céphalées, des étourdissements et un état confusionnel.

Tous les cas d'ARIA-H symptomatiques étaient légers ou modérés pour tous les génotypes de l'étude principale 301, **et la distribution de la gravité est restée globalement constante pendant 36 mois de traitement continu.** Deux patients ont signalé une ARIA-H symptomatique sévère concomitante à des cas d'ARIA-E, tous deux homozygotes pour APOE4, et l'un d'eux a signalé une crise d'épilepsie.

Étant donné que l'ARIA-E ne peut être ni prédit, ni atténué, la surveillance recommandée proposée est une imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM) à l'inclusion (dans les 6 mois) et une IRM de routine avant les 5e, 7e et 14e perfusions [...]

L'ARIA-H s'est stabilisée plus lentement dans le groupe LEC10-BW que dans le groupe placebo, avec 11,1 % et 23,7 % d'ARIA-H non stabilisés lors de la première IRM de suivi dans le groupe placebo et pour l'ensemble du groupe lécanémab. Chez les patients non porteurs et les porteurs hétérozygotes du gène APOE4, 14,4 % des ARIA-H ne se sont pas stabilisés lors de la première IRM de suivi.

La plupart des cas d'ARIA-H associés au PBO ou au LEC10-BW étaient toujours en cours à la fin de l'étude principale 301. Tous les cas de macrohémorragies associés au PBO ou au LEC10-BW étaient toujours en cours, ce qui était prévisible, car ces événements ont tendance à ne pas se résoudre, mais au mieux à se stabiliser.

La plupart des patients de la population envisagée n'ont présenté qu'un seul événement d'ARIA-H, tandis que 31 des 98 patients (32 %) atteints d'ARIA-H ont présenté un événement récurrent. Plusieurs événements, symptomatiques ou asymptomatiques, sont survenus. [...]

Des convulsions concomitantes avec une ARIA ont été observées avec une incidence similaire dans le groupe LEC10-BW (0,3 %, 3 patients) et le placebo (0,1 %, 1 patient) dans l'étude principale 301. Chez ces patients, les événements d'ARIA se sont résolus radiographiquement ; un événement s'est résolu avec des séquelles de crises partielles avec généralisation secondaire. Deux des trois patients présentant des crises et une ARIA dans le groupe LEC10-BW étaient homozygotes APOE4, un était hétérozygote. Huit autres patients ont présenté des crises avec une ARIA concomitante au cours de l'étude 301 OLE. Tous, sauf un, étaient porteurs d'APOE4. [...]

Une **hémorragie intracérébrale (HIC) > 1 cm de diamètre** est survenue tout au long du traitement et avec une incidence de 0,7 % dans le groupe LEC10-BW (6/898 patients ; 0,0051 par patients-années d'exposition) et de 0,2 % dans le groupe placebo (2/897 patients ; 0,0016 par patients-années d'exposition). Le risque d'HIC > 1 cm est plus élevé chez les porteurs homozygotes APOE4. Chez les non-porteurs et les porteurs hétérozygotes APOE4, l'incidence d'HIC était de 0,5 % pour LEC10-BW et de 0,3 % pour le placebo. La gravité clinique semblait indépendante du génotype et était soit légère, modérée ou sévère. Tous les événements d'HIC > 1 cm dans le groupe LEC10-BW étaient radiographiquement persistants. Deux événements d'HIC > 1 cm ont été mortels, parmi eux, un chez un porteur homozygote APOE4 et un chez un non-porteur. **Ni l'incidence ni la gravité clinique de l'HIC > 1 cm n'ont augmenté avec un traitement plus long.** Une HIC grave est survenue chez 4 patients dans l'étude principale 301 (dont 1 était porteur homozygote du gène APOE4). Les événements symptomatiques d'HIC > 1 cm sont survenus uniquement dans la période principale 301. Les symptômes rapportés étaient une dysarthrie, une hémiparésie, une asthénie, des troubles de la parole, des troubles du comportement, des céphalées, une monoparésie et des crises partielles. L'HIC, y compris la surveillance et les risques associés à l'angiopathie amyloïde cérébrale concomitante, ainsi qu'à l'utilisation d'anticoagulants et de thrombolytiques, est indiquée dans le RCP. Le lécanémab doit être définitivement arrêté en cas d'hémorragie intracérébrale de plus de 1 cm de diamètre.

Les événements mortels associés à ARIA-E, -H et ICH > 1 cm **avec le lécanémab (n = 3) sont survenus uniquement dans l'OLE 301** (à *contrario* un seul événement mortel avec ICH concomitante > 1 cm dans le groupe placebo chez un patient non porteur dans l'étude principale 301) : un porteur homozygote d'APOE4 avec plusieurs ICH > 1 cm après l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) ; un non porteur avec ICH subaiguë > 1 cm ; et un porteur homozygote d'APOE4 avec une ARIA-E sévère et une microhémorragie ARIA-H concomitante. Les points communs des trois décès étaient (1) la première administration de lécanémab dans l'OLE de l'étude 301 ; (2) la survenue dans le délai connu d'apparition des événements ARIA ; (3) l'angiopathie amyloïde cérébrale, qui est le facteur de risque le plus courant d'ICH ; (4) traitement concomitant par médicament antithrombotique au moment

des événements (patient avec apixaban et héparine ; patient avec ASA et héparine ; patient avec tPA). »

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques

Le résumé des risques du PGR de LEQEMBI (lécanémab) (version 1.0, 11/12/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	ARIA-E / œdème cérébral vasogénique ARIA-H (microhémorragie cérébrale et sidérose superficielle) ARIA hémorragie intracérébrale> 1 cm de diamètre
Risques importants potentiels	Accélération de la progression de la maladie due à l'atrophie cérébrale induite par ARIA
Informations manquantes	Aucune

L'AMM est associées à des mesures additionnelles de réduction du risques (MARR) visant à minimiser les risques d'ARIA et d'hémorragies intracérébrales avec :

- l'inscription obligatoire à un programme d'accès contrôlé (PAC) du lécanémab avant de débuter le traitement ; ce programme a pour objectifs :
 - l'utilisation appropriée du médicament dans la pratique clinique et la prévention de l'usage hors AMM
 - de fournir aux professionnels de santé les informations appropriées sur l'utilisation sécurisée du lécanemab et la nécessité d'une surveillance spécifique des patients avant et pendant le traitement
- la mise à disposition de matériel éducationnel : guide pour les professionnels de santé et carte patient.

Une étude PASS (Post-Authorisation Safety Study) a été également mis en place lors de l'octroi de l'AMM Européenne pour l'ensemble des patients européens afin d'assurer un suivi renforcé de la sécurité du lécanémab après sa mise sur le marché. Il s'agit d'un registre incluant l'ensemble des patients européens traités par lécanémab et ayant pour objectifs :

- de mieux caractériser les effets indésirables liés à l'ARIA (ARIA-E, ARIA-H et hémorragies cérébrales >1 cm) et à évaluer l'accélération possible de la progression de la maladie due aux ARIA (progression vers le stade suivant de la MA),
- d'évaluer l'adhésion et l'efficacité des mesures de minimisation des risques.

3.3.3 Données issues du PSUR

Le laboratoire a fourni les données issues des PSUR couvrant les périodes respectives du 6 janvier 2024 au 5 juillet 2024 et du 6 juillet 2024 au 5 janvier 2025. Durant cette période, un signal a été évalué, complété et clos (EI grave d'ARIA-E avant la 5^{ème} perfusion de lécanémab). Le MHRA a également sollicité la surveillance spécifique des événements de fibrillation atriale (six cas signalés, tous graves).

3.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

La sécurité du lécanémab a été évaluée chez 2 203 patients ayant reçu au moins une dose de lécanémab.

Au cours de la phase en double aveugle, contrôlée par placebo, de l'étude 301 menée chez des patients présentant un trouble cognitif léger dû à la maladie d'Alzheimer ou une démence au stade léger due à la maladie d'Alzheimer, 898 patients au total ont reçu le lécanémab à la dose recommandée de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, dont 757 patients non porteurs ou hétérozygotes (population sur laquelle porte l'indication).

Parmi les patients traités par le lécanémab, 31 % (278/898) étaient non porteurs, 53 % (479/898) étaient hétérozygotes et 16 % (141/898) étaient homozygotes. **À l'exception des évènements d'ARIA, le profil de sécurité était similaire quel que soit le génotype.**

Des convulsions, notamment des états de mal épileptique, ont été rapportées avec le traitement par le lécanémab dans le cadre des essais cliniques.

Dans la population sur laquelle porte l'indication, **les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions liées à la perfusion (26 %), les ARIA-H (13 %), les céphalées (11 %) et les ARIA-E (9 %).**

Des hémorragies intracérébrales d'un diamètre supérieur à 1 cm ont été rapportées chez 0,5 % (4/757) des patients de l'étude 301 après un traitement par le lécanémab, contre 0,1 % (1/764) des patients sous placebo. Des cas d'hémorragies intracérébrales d'issue fatale ont également été observés chez des patients traités par le lécanémab.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants, répertoriés dans le tableau 2 ci-dessous, ont été rapportés dans le cadre des essais cliniques portant sur le lécanémab. Les effets indésirables sont présentés sous forme de termes préférentiels MedDRA et sont classés par classes de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Ils sont classés par classes de systèmes d'organes, selon les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité ¹	Fréquent
	Réactions d'hypersensibilité retardées ^{2,3}	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
	ARIA ⁴	Très fréquent
	ARIA-H ^{5,6}	Très fréquent
	- ARIA-H symptomatique ⁷	Fréquent
	- Microhémorragie cérébrale ≤ 10	Très fréquent
	- Microhémorragie cérébrale > 10	Fréquent
	- Sidérose superficielle	Fréquent
	Hémorragie intracérébrale > 1 cm	Peu fréquent

	ARIA-E ^{8,9}	Fréquent
	- ARIA-E symptomatiques ⁷	Fréquent
Affections cardiaques	Fibrillation auriculaire	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions liées à la perfusion ¹⁰	Très fréquent

¹ Comprend l'angioœdème, le bronchospasme, l'anaphylaxie, le rash et les céphalées.

² Comprend le rash, les céphalées, la rhinorrhée, la rhinite et perte de cheveux ou de poils.

³ Survenu 24 heures après la perfusion.

⁴ Comprend les ARIA-E radiographiques, les ARIA-E symptomatiques, les ARIA-H radiographiques et les ARIA-H symptomatiques.

⁵ Comprend les ARIA-H radiographiques et les ARIA-H symptomatiques.

⁶ Anomalies d'imagerie liées à l'amyloïde – microhémorragie et dépôt d'hemosidérine ; sidérose superficielle du système nerveux central et microhémorragie cérébelleuse.

⁷ Comprend des symptômes fréquents de céphalées, et des symptômes peu fréquents tels que confusion, troubles visuels (diplopie, éblouissement, vision floue, diminution de l'acuité visuelle, défauts visuels), étourdissements, nausées, troubles de la marche et convulsions.

⁸ Comprend les ARIA-E radiographiques et les ARIA-E symptomatiques

⁹ Les ARIA-E sont fréquentes dans la population sur laquelle porte l'indication et très fréquentes dans la population homozygote.

¹⁰ Comprend les réactions liées à la perfusion et les réactions au site de perfusion.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Incidence des ARIA dans la population sur laquelle porte l'indication

Dans l'étude 301, des ARIA symptomatiques ont été observées chez 2 % (16/757) des patients traités par le lécanémab non porteurs ou hétérozygotes. Des symptômes graves associés aux ARIA ayant nécessité une hospitalisation ont été rapportés chez 0,4 % (3/757) des patients traités par le lécanémab. Les symptômes cliniques liés aux ARIA sont résolus chez 75 % (12/16) des patients au cours de la période de suivi.

En incluant les événements radiographiques asymptomatiques, des ARIA ont été observées chez 17 % (128/757) des patients sous lécanémab contre 7 % (55/764) des patients sous placebo dans l'étude 301.

Dans cette étude, **des ARIA-E ont été observées chez 9 % (67/757) des patients sous lécanémab contre 1 % (10/764) des patients sous placebo.** La majorité des ARIA-E étaient asymptomatiques. Des ARIA-E symptomatiques ont été rapportées chez 2 % (12/757) des patients sous lécanémab et chez aucun patient sous placebo. Lorsqu'ils étaient présents, les symptômes associés aux ARIA-E incluaient : 11 céphalées (50 %, 6/12), confusion (17 %, 2/12), étourdissements (8 %, 1/12) et nausées (8 %, 1/12). Des troubles neurologiques focaux sont également survenus (8 %, 1/12).

Des ARIA-H ont été observées chez 13 % (98/757) des patients sous lécanémab contre 7 % (52/764) des patients sous placebo. La majorité des ARIA-H étaient asymptomatiques. Des ARIA-H symptomatiques ont été rapportées chez 0,8 % (6/757) des patients sous lécanémab et 0,1 % (1/764) des patients sous placebo. Les ARIA-H et ARIA-E peuvent survenir simultanément. Il n'y a pas eu d'augmentation des ARIA-H isolées (c'est-à-dire des ARIA-H sans ARIA-E concomitantes) sous lécanémab par rapport au placebo.

La majorité des événements radiographiques d'ARIA-E sont survenus au début du traitement (au cours des 7 premières doses), bien que des ARIA-E puissent survenir à tout moment et qu'un patient puisse présenter plusieurs épisodes. La sévérité radiographique des ARIA-E chez les patients traités par le lécanémab a été : légère chez 4 % (31/757), modérée chez 4 % (33/757) et sévère chez 0,3 % (2/757) des patients. La résolution des anomalies à l'IRM a été constatée chez 64 % (43/67) des patients en 12 semaines, 87 % (58/67) en 17 semaines et 100 % (67/67) après la détection, comparativement à 80 % (8/10) des patients sous placebo.

La sévérité radiographique des ARIA-H de type microhémorragies chez les patients traités par le lécanémab a été : légère chez 8 % (60/757), modérée chez 1 % (8/757) et sévère chez 1 % (10/757) des patients ; la sévérité radiographique des ARIA-H de type sidérose superficielle a été : légère chez 3 % (26/757), modérée chez 0,5 % (4/757) et sévère chez 0,3 % (2/757) des patients. Voir le tableau 1 de la rubrique 4.4 pour plus de détails sur la sévérité radiographique à l'IRM.

Récidive des ARIA dans la population sur laquelle porte l'indication

Des ARIA-E ont été observées chez 9 % (67/757) des patients sous lécanémab, dont 88 % (59/67) ont poursuivi le traitement, avec ou sans interruption du traitement. Parmi les patients ayant poursuivi le traitement par le lécanémab, 14 % (8/59) ont présenté une récurrence des ARIA-E.

Des ARIA-H (avec ou sans ARIA-E concomitantes) ont été observées chez 13 % (98/757) des patients sous lécanémab et 7 % (52/764) des patients sous placebo. Parmi ces patients ayant présenté des ARIA-H, 80 % (78/98) des patients sous lécanémab et 77 % (40/52) des patients sous placebo ont poursuivi le traitement, avec ou sans interruption du traitement. Chez les patients ayant poursuivi le traitement, 36 % (28/78) des patients sous lécanémab et 30 % (23/40) des patients sous placebo ont présenté une récurrence des ARIA-H.

Des ARIA-H isolées ont été observées chez 8 % (61/757) des patients sous lécanémab et 6 % (45/764) des patients sous placebo. Parmi ces patients ayant présenté des ARIA-H, 97 % (59/61) des patients sous lécanémab et 100 % (45/45) des patients sous placebo ont poursuivi le traitement, avec ou sans interruption du traitement. Chez les patients ayant poursuivi le traitement, 20 % (12/59) des patients sous lécanémab et 20 % (10/45) des patients sous placebo ont présenté une récurrence des ARIA-H.

Hémorragie intracérébrale dans la population sur laquelle porte l'indication

L'incidence des hémorragies intracérébrales a été de 0,3 % (1/286) chez les patients traités par le lécanémab et recevant un traitement antithrombotique concomitant au moment de la survenue contre 0,7 % (3/450) chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antithrombotique. Chez les patients prenant le lécanémab avec un anticoagulant, seul ou associé à un antiplaquettaire ou de l'aspirine, l'incidence des hémorragies intracérébrales a été de 1,5 % (1/68), tandis qu'aucun cas n'a été observé chez les patients sous placebo.

Statut de porteur de l'ApoE ε4 et risque d'ARIA

Environ 15 % des patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont homozygotes pour l'allèle ε4 du gène ApoE. **Dans l'étude 301, l'incidence des ARIA était plus faible chez les non porteurs** (13 % avec le lécanémab contre 4 % avec le placebo) **et les hétérozygotes** (19 % avec le lécanémab contre 9 % avec le placebo) **que chez les homozygotes** (45 % avec le lécanémab contre 22 % avec le placebo).

Parmi les patients traités par le lécanémab, **des ARIA-E sont survenues chez 5 % des non porteurs et 11 % des hétérozygotes contre 33 % des homozygotes. Des ARIA-E symptomatiques sont**

survenues chez 1 % des non porteurs, 2 % des hétérozygotes, comparativement à 9 % des homozygotes.

Des ARIA-H sont survenues chez 12 % des non porteurs et 14 % des hétérozygotes contre 38 % des homozygotes. Des ARIA-H symptomatiques sont survenues chez 1 % des non porteurs et des hétérozygotes contre 4 % des homozygotes. Des événements graves d'ARIA sont survenus chez environ 1 % des non porteurs et hétérozygotes et 3 % des homozygotes.

Les recommandations en matière de prise en charge des ARIA ne diffèrent pas entre les porteurs et les non porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ du gène ApoE.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été observées dans l'étude 301 chez 26 % (237/898) des patients traités par le lécanémab, dont 75 % (178/237) sont survenues lors de la première perfusion. En termes de sévérité, la majorité des réactions liées à la perfusion ont été principalement légères (69 %) ou modérées (28 %), tandis que des réactions sévères liées à la perfusion ont été rapportées chez moins de 1 % des patients. Des réactions graves liées à la perfusion sont également survenues. Les réactions liées à la perfusion ont entraîné l'arrêt du traitement chez 1 % (12/898) des patients sous lécanémab. Les symptômes de réactions liées à la perfusion incluent : fièvre, syndrome grippal (frissons, douleurs généralisées, tremblements et douleurs articulaires), nausées, vomissements, hypotension, hypertension et désaturation en oxygène. Plus de 63 % des patients ayant initialement présenté des réactions liées à la perfusion n'ont connu aucune autre réaction après instauration d'un traitement prophylactique (voir rubrique 4.4 du RCP). L'incidence des réactions liées à la perfusion était similaire, indépendamment du génotype ApoE $\epsilon 4$. »

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

L'utilisation de LEQEMBI (lécanémab) est susceptible d'avoir un impact sur le parcours de soins et de vie pour le patient, la famille et l'organisation des soins avec :

- la fréquence rapprochée d'administration en perfusion intraveineuse toutes les deux semaines ;
- la mise en application de l'étroite mais nécessaire surveillance sous traitement de la survenue spontanée des ARIA pouvant apparaître spontanément par IRM avec :
 - la nécessité d'une IRM cérébrale récente (datant de moins de 6 mois) de référence avant de débiter le traitement ;
 - la réalisation d'IRM ultérieures avant les 5e, 7e et 14e perfusions puis à tout moment du traitement en cas de symptômes évocateurs d'une ARIA ; à noter que l'agence américaine *Food and Drug Administration* (FDA) a récemment recommandé une IRM cérébrale supplémentaire précoce entre la 2^e et la 3^e perfusion de LEQEMBI (lecanemab) afin de détecter rapidement d'éventuels œdèmes liés à l'amyloïde (ARIA-E)⁴⁶. Cette décision fait suite à six décès rapportés en début de traitement et à l'analyse d'effets graves survenus avant la 5^e perfusion.

⁴⁶ <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommend-additional-earlier-mri-monitoring-patients-alzheimers-disease-taking-leqembi-lecanemab> [accédé le 02/09/2025]

- une IRM de suivi dans un délai de 2 à 4 mois après l'identification initiale pour évaluer la stabilisation des ARIA ;
- pour évaluer la résolution des ARIA, des IRM supplémentaires réalisées 1 à 2 mois après leur apparition, ou plus tôt en cas de présence de symptômes ;
- la nécessité de vigilance des professionnels, patients et aidants afin de connaître et d'identifier les symptômes des ARIA pouvant inclure des maux de tête, une confusion, des étourdissements, une vision floue, des nausées, des difficultés à marcher ou des convulsions (crises convulsives) ;
- la potentielle nécessité d'adaptation du traitement antithrombotique en cours des patients concernés en cas de mise sous lécanémab, ceux-ci étant fréquemment polymédiqués et sous traitement antithrombotique ; la prise d'anticoagulants constitue une contre-indication à la mise sous traitement par lécanémab au regard du risque hémorragique avec notamment des hémorragies intracérébrales ayant été rapportées chez des patients recevant à la fois du lécanémab et des anticoagulants ; des hémorragies intracérébrales ont également été rapportées chez des patients recevant des agents thrombolytiques (par exemple, activateur tissulaire du plasminogène) pendant leur traitement par le lécanémab ; une prudence accrue avec évaluation du bénéfice/risque pour les patients doit être ainsi réalisée dans ces situations (cf. rubrique « 4.4. Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi » du RCP) ;
- la nécessité d'un génotypage de l'ApoE4 avant instauration du traitement afin d'identifier les patients non porteurs ou hétérozygotes correspondant à la population sélectionnée pour l'indication de LEQEMBI (lécanémab) ; il est par ailleurs à noter que la réalisation du test soulève des questions éthiques à la fois pour les patients et leurs familles mais également pour les professionnels de santé, la présence d'au moins un allèle du gène ApoE4 étant associée à une augmentation du risque de développer une maladie d'Alzheimer et du risque d'ARIA tandis que le statut homozygote ApoE4 est une contre-indication formelle à la prise du traitement. La réalisation du génotypage devra donc se conformer aux recommandations en cours concernant le diagnostic génétique.
- l'identification précoce des patients susceptibles d'être traités conduira à une modification importante de la stratégie diagnostique actuelle ciblée sur une démarche diagnostique personnalisée et de moment opportun⁴⁷
- la confirmation obligatoire d'une pathologie bêta-amyloïde par un test approprié avant l'instauration du traitement ;
- la mise en place du programme d'accès contrôlé obligatoire indispensable à la prescription de LEQEMBI (lécanémab) avec information auprès des prescripteurs et des patients.

Il est à noter que des recommandations de la fédération des centres mémoires ont été récemment publiées sur les conditions d'encadrement renforcées en cas de mise à disposition du lécanémab^{48,49}. Selon avis d'experts, la mise en œuvre du traitement imposerait les conditions strictes de délivrance suivantes :

- un accès uniquement aux établissements en mesure de mettre en place dans des délais brefs, la logistique nécessaire au protocole thérapeutique lourd ;

⁴⁷ <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-maladie-d-alzheimer> [accédé le 01/09/2025]

⁴⁸ Villain N, Planche V, Lilamand M et al. Lecanemab for early Alzheimer's disease : Appropriate use recommendations from the French federation of memory clinics. J Prev Alzheimers Dis. 2025 ; 12 :100094.

⁴⁹ Clanet M. Rapport : Quels parcours pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ? - Plan Maladies Neuro-Dégénératives 2104-2019 - Avril 2017.

- des décisions médicales prises de façon collégiale et pluridisciplinaire dans le cadre d'une RCP avec notamment une évaluation clinique, biologique et neuroradiologique préliminaire au traitement indispensable ;
- une fiche d'information bien balisée à l'attention des patients qui guiderait le médecin dans la décision qui reviendra ultimement aux patients et attirant l'attention, outre les bénéfices connus au temps « t » vers les EI, leur fréquence, leur gravité, leur prise en charge ainsi que l'ensemble des contraintes du protocole thérapeutiques et des questions non résolues ;
- une détection et une prise en charge des ARIA nécessitent une organisation stricte et rapprochée, notamment dans les six premiers mois de traitement (évaluations cliniques, 4 IRM cérébrales ou plus dans les six premiers mois, IRM à 12 mois pour les porteurs d'un allèle APOE4) et une coordination interdisciplinaire entre l'équipe médicale impliquée dans la prescription et l'administration du traitement et les médecins référents, les urgences de l'hôpital, une unité de soins intensifs de neurologie vasculaire, une unité de neurologie de soin traditionnelle 24/24h, les explorations fonctionnelles neurologiques (EEG)
- la mise en place de registres pour évaluer les bénéfices à long terme sur des évaluateurs pragmatiques ;
- la formation des médecins généralistes et spécialistes impliqués dans la filière de soins des patients traités par lécanémab ;
- l'application stricte des indications (diagnostic avec obligatoirement l'utilisation des biomarqueurs biologiques de la maladie, MMSE $\geq$ 22) et des contre-indications (homozygotie APoE4, risque hémorragique avéré sur les données cliniques et radiologiques).

Ces conditions conduiraient à une réorganisation importante de la filière de soins avec une facilitation du recours à l'IRM, à la génétique, aux biomarqueurs. Le nombre des examens à conduire avant et pendant le traitement va nécessiter une augmentation du personnel dédié dans les consultations mémoires (ressources médicales et paramédicales) et dans les plateaux techniques (biologie, radiologie. Au total, l'utilisation de LEQEMBI (lécanémab) serait associée à une forte contrainte sur le système de soins.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
AHEAD 3-45	Étude de 216 semaines, en double aveugle, avec groupes de traitement parallèles, contrôlée versus placebo évaluant l'efficacité et la tolérance du traitement par BAN2401 chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer préclinique et présentant un taux élevé d'amyloïde (étude A45) et chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer préclinique précoce et présentant un taux d'amyloïde intermédiaire (étude A3).	En cours de recrutement 15 février 2029 (Date finale de collecte des données pour le critère de jugement principal)

Dans le cadre de l'AMM européenne, l'utilisation de LEQEMBI (lécanémab) fera l'objet d'un programme d'accès contrôlé obligatoire et d'une étude PASS (cf. rubrique « 3.3.2. Données issues du Plan de Gestion des Risques »).

Aux Etats-Unis, un registre de données en vie réelle des patients a été mis en place sous l'égide de la FDA ayant pour objectif de recueillir les données suivantes : le diagnostic clinique, la confirmation de la pathologie amyloïde (par un TEP-scan amyloïde et/ou biomarqueurs du LCS) et les scores MoCA et FAQ afin de documenter l'évaluation des fonctions cognitives et fonctionnelles. Par ailleurs, trois études vont être conduites aux USA :

- NCT06058234 : étude prospective sur les anticorps monoclonaux anti-amyloïde bêta dirigés contre l'amyloïde pour le traitement de la maladie d'Alzheimer chez les patients bénéficiaires de Medicare éligibles. L'objectif de l'étude est d'évaluer le ralentissement du déclin cognitif et fonctionnel, d'analyser l'incidence des hémorragies cérébrales et des œdèmes, et de suivre l'évolution des bénéfices et des effets indésirables sur le temps.
- NCT05999084 : registre des anticorps monoclonaux anti-amyloïde du Georgia Memory Net chez les patients recevant des anticorps monoclonaux anti-amyloïde approuvés par la FDA lors de leurs consultations dans des cliniques spécialisées. L'objectif est de surveiller l'utilisation clinique et les effets des traitements, analyser l'impact des caractéristiques des patients, et étudier l'évolution de ces effets dans le temps.
- NCT05925621 : étude comparative prospective des anticorps monoclonaux pour le traitement de la maladie d'Alzheimer chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de troubles cognitifs légers, diagnostiqués selon des critères officiels et suivis au Beth Israel Deaconess Medical Center. L'objectif est de créer un registre des anticorps monoclonaux anti-amyloïde, de déterminer leur impact sur le déclin cognitif et fonctionnel, et d'identifier les liens entre effets secondaires et caractéristiques des patients, et d'établir l'évolution des bénéfices cliniques dans le temps.

En France, l'organisation du système de soins et de recherche comprend principalement le réseau des 28 centres mémoire de ressource et de recherche (CMRR) répartis sur l'ensemble du territoire et deux registres : la Banque Nationale Alzheimer (BNA) et l'Observatoire français sur les maladies de la mémoire (OFMEM).

➔ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
DIAN-TU (NCT05552157)	Étude multicentrique de phase II/III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en deux parties et de conception adaptative, de traitements expérimentaux pour la prévention primaire de la progression de la maladie d'Alzheimer à transmission dominante	En cours de recrutement Juillet 2027 (Date finale de collecte des données pour le critère de jugement principal)

4. Discussion

Au total, LEQEMBI (lécanémab) à la posologie de 10 mg/kg toutes les deux semaines (dose validée par l'AMM) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (CLARITY-AD) menée chez 1795 patients atteints de maladie d'Alzheimer débutante (trouble cognitif léger ou démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer) ayant une pathologie amyloïde cérébrale objectivée par au moins l'une des techniques suivantes : TEP amyloïde ou t-tau/Aβ (1-42) dans le liquide cébrospinal.

En termes d'efficacité :

La supériorité du lécanémab à la posologie de 10 mg/kg toutes les deux semaines a été démontrée dans la population ITT FAS + (analyse EMA prévue au protocole) sur :

- le critère de jugement principal de variation du score CDR-SB par rapport à l'inclusion à 18 mois : moyennes ajustées (ET) : 1,213 (0,082) *versus* 1,663 (0,080) **soit une différence moyenne ajustée de -0,451 (IC95% [-0,669 ; -0,233] ; p=0,00005 inférieur au seuil de significativité bilatéral de 0,05)**, soit une différence relative versus placebo de -27,1 %.
- les quatre critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha avec par ordre séquentiel :
 - Variation du score TEP Amyloïde à 18 mois par rapport à l'inclusion utilisant les centiloïdes dans la population pharmacodynamique (sous-étude PET pour l'analyse MMRM : groupe lécanémab : 354 patients ; groupe placebo : 344 patients) : variation moyenne ajustée (ET) : -55,5 (1,457) *versus* 3,6 (1,470), **soit une différence moyenne ajustée de -59,1 (IC95% [-62,640 ; -55,596] p<0,00001 inférieur au seuil de significativité bilatéral de 0,05)**,
 - Variation du score ADAS-Cog14 à 18 mois par rapport à l'inclusion dans la population ITT FAS+ : variation moyenne ajustée (ET) : 4,140 (0,314) *versus* 5,581 (0,309), **soit une différence moyenne ajustée de -1,442 (IC95% [-2,270 ; -0,613] p=0,00065 inférieur au seuil de significativité bilatéral de 0,05)**, soit une différence relative versus placebo de -25,8 %.
 - Variation du score ADCOMS à 18 mois par rapport à l'inclusion dans la population ITT FAS+ : variation moyenne ajustée (ET) : 0,164 (0,009) *versus* 0,214 (0,009), **soit une différence moyenne ajustée de -0,050 (IC95% [-0,074 ; -0,027] p=0,00002 inférieur au seuil de significativité bilatéral de 0,05)**, soit une différence relative versus placebo de -23,5 %.
 - Variation du score ADCS MCI-ADL à 18 mois par rapport à l'inclusion dans la population ITT FAS+ : -3,484 (0,313) *versus* -5,500 (0,308), **soit une différence moyenne ajustée de 2,016 (IC95% [1,208 ; 2,823] p<0,00001 inférieur au seuil de significativité bilatéral de 0,05)**, soit une différence relative versus placebo de -36,6 %.

L'AMM de LEQEMBI (lécanémab) a été finalement obtenue dans une population restreinte sur la base d'analyses post-hoc exploratoires de l'étude pivotale précitée ayant exclu les patients porteurs homozygotes de l'apolipoprotéine E ε4 **et correspondant *in fine* aux patients n'ayant qu'une seule copie (hétérozygote) ou aucune copie du gène ApoE4** ; les patients homozygotes ont été exclus car étant plus à risque de développer des ARIA sous traitement, les conséquences cliniques de celles-ci pouvant être graves chez certains patients et pouvant inclure des convulsions et une hémorragie cérébrale ; à noter qu'un effet en défaveur du lécanémab par rapport au placebo a été également rapporté sur le critère de jugement principal du score clinique CDR-SB dans la population homozygotes ApoE4 (analyses en sous-groupes exploratoires).

La quantité d'effet dans la sous-population retenue pour l'AMM (patients n'ayant qu'une seule copie (hétérozygote) ou aucune copie du gène ApoE4) a été de même ordre que celle rapportée dans la population globale de l'étude.

Le récapitulatif des données ayant conduit à l'évaluation de l'AMM issues de l'EPAR est présenté à titre informatif en annexe du présent avis.

En termes de tolérance, au cours de l'étude CLARITY-AD, dans l'ensemble de la population de tolérance :

- le pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables (EI) a été de 88,9 % dans le groupe lécanémab *versus* 81,9 % dans le groupe placebo avec comme principaux EI : les réactions liées à l'injection (26,3 % dans le groupe lécanémab *versus* 7,1 % dans le groupe placebo),

les ARIA-H (14,0 % versus 7,7 %), les ARIA-E (12,6 % versus 1,7 %), les céphalées (11,1 % versus 8,1 %) et les chutes (10,4 % versus 9,6 %).

- le pourcentage de patients ayant rapporté des EI ayant entraîné l'interruption du traitement a été de 19,5 % dans le groupe lécanémab versus 7,9 % dans le groupe placebo avec comme principaux EI : les ARIA-E (7,8 % versus 0,7 %), les ARIA-H (3,9 % versus 0,4 %), les réactions liées à la perfusion (1,4 % versus 0,7 %) et les sidéroses superficielles du système nerveux central (1,4 % versus 0,2 %)
- le pourcentage de patients ayant rapporté des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement a été de 4,8 % dans le groupe lécanémab versus 0,9 % dans le groupe placebo avec comme principaux EI : les réactions liées à l'injection (1,3 % versus 0,1 % respectivement dans chaque groupe), les ARIA-H (1,7 % versus 0,1 % respectivement), les ARIA-E (1,6 % versus 0) et les sidéroses superficielles du SNC (0,4 % versus 0 %).
- le pourcentage de patients ayant rapporté des EI graves (EIG) a été de 14,0 % dans le groupe lécanémab versus 11,3 % dans le groupe placebo avec comme principaux EIG ayant été rapportés (≥ 2 patients) : les fibrillations atriales (n=6 dans le groupe lécanémab versus n=3 dans le groupe placebo), les pneumonies (n=3 respectivement dans chaque groupe) et l'hématome sous-dural n=3 respectivement dans chaque groupe).
- Six décès (0,7 %) ont été rapportés dans le groupe lécanémab versus 7 décès (0,8 %) dans le groupe placebo ; les causes de décès dans le groupe lécanémab ont été : décès de cause non précisée, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, insuffisance respiratoire, métastase des méninges et COVID-19 ; les causes de décès dans le groupe placebo ont été : décès de cause non spécifiée, insuffisance respiratoire aiguë, infarctus du myocarde, métastases osseuses, arrêt cardiorespiratoire, hémorragie intracrânienne, COVID-19 et carcinome pancréatique. Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement.

Lors de la phase en ouvert de l'étude CLARITY-AD-OLE, à l'issue d'une durée moyenne d'exposition (ET) de 25,85 (14,4) mois :

- le pourcentage de patients ayant rapporté des EI durant la période globale de traitement a été de 91,6 % avec comme principaux EI : les réactions liées à l'injection (25,1 %), les ARIA-H microhémorragies et dépôts hémossidérine **en fréquence plus élevée que dans la phase principale de l'étude** (21,2 %), les ARIA-E (14,7 %) et les chutes (14,0 %) ;
- le pourcentage de patients ayant rapporté des EI ayant entraîné l'interruption du traitement durant la période globale de traitement a été de 26,2 % avec comme principaux EI : ARIA-E (9,5 %), ARIA-H microhémorragies cérébrales (6,7 %), sidérose superficielle du système nerveux central (2,7 %), COVID-19 (1,9 %), réaction liée à la perfusion (1,7 %), gêne crânienne (1,2 %), céphalées (1,2 %), extravasation au site de perfusion (1,1 %), hématome sous-dural (0,7 %), fibrillation auriculaire et hypertension (0,6 % respectivement chacun).
- le pourcentage de patients ayant rapporté des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement durant la période globale de traitement a été de 9,9 % avec comme principaux EI : ARIA-E (2,5 %), ARIA-H microhémorragies cérébrales (2,3 %) et réactions liées à l'injection (1,6 %).
- le pourcentage de patients ayant rapporté des EIG durant la période globale de traitement a été de 20,5 % avec comme principaux EIG : réactions liées à l'injection (1,3 % ; n=21), pneumonie et syncope (0,9 % chacun ; n=14), infarctus du myocarde / fibrillation atriale / chute / infection des voies urinaires (0,7 % chacun ; n=11) et ARIA-H microhémorragies et dépôts d'hémossidérine (0,6 % ; n=9).
- un total de 22 décès (1,4 %) ont été rapportés dont 6 durant la période randomisée et 16 durant la période d'extension OLE dont quatre sur les 22 décès considérés comme liés ou possiblement liés au traitement par l'investigateur (AVC suspecté, hémorragie intracérébrale > 1 cm pour le diamètre le plus élevé, ARIA-E/ARIA-H et hémorragie cérébrale multifocale aiguë post-tPA). Deux décès

supplémentaires (insuffisance cardiaque et acidocétose diabétique) au-delà des 30 jours suivant la prise du traitement ont été rapportés et considérés comme non liés au traitement.

L'AMM de LEQEMBI (lécanémab) dans la sous-population concernée a été obtenue sur la base de nouvelles données de tolérance parmi lesquelles les données de tolérance issues des analyses post-hoc dans la sous-population concernée dans l'étude CLARITY-AD et dans l'étude CLARITY-OLE jusqu'à 36 mois. **Dans l'étude 301, l'incidence des ARIA et son augmentation dans les groupes lécanémab étaient plus faibles chez les non porteurs de l'apolipoprotéine E ε4 (13 % avec le lécanémab contre 4 % avec le placebo) et les hétérozygotes (19 % avec le lécanémab contre 9 % avec le placebo) que chez les homozygotes (45 % avec le lécanémab contre 22 % avec le placebo).** Parmi les patients traités par le lécanémab, **des ARIA-E sont survenues chez 5 % des non porteurs et 11 % des hétérozygotes contre 33 % des homozygotes. Des ARIA-E symptomatiques sont survenues chez 1 % des non porteurs, 2 % des hétérozygotes, comparativement à 9 % des homozygotes. Des ARIA-H sont survenues chez 12 % des non porteurs et 14 % des hétérozygotes contre 38 % des homozygotes. Des ARIA-H symptomatiques sont survenues chez 1 % des non porteurs et des hétérozygotes contre 4 % des homozygotes.** Des événements graves d'ARIA sont survenus chez environ 1 % des non porteurs et hétérozygotes et 3 % des homozygotes.

Ont été également fournies dans le cadre de l'obtention de l'AMM : des analyses post-hoc supplémentaires spécifiques aux conséquences des ARIA, des données post-commercialisation de LEQEMBI (lécanémab), la révision du RCP et des mesures de minimisation des risques (proposition du programme d'accès contrôlé notamment) afin de mieux encadrer les risques liés au médicament.

Ainsi, les risques importants identifiés avec LEQEMBI (lécanémab) sont les ARIA-E de type œdème cérébral vasogénique, ARIA-H de type microhémorragie cérébrale et sidérose superficielle et ARIA hémorragie intracérébrale > 1 cm de diamètre tandis que les risques importants potentiels sont l'accélération de la progression de la maladie due à l'atrophie cérébrale induite par ARIA.

Par ailleurs, l'usage de LEQEMBI (lécanémab) est encadré par des mesures de surveillance (cf. rubrique 4.4. Mises en gardes spéciales et Précaution d'emploi » du RCP) et par plusieurs mesures additionnelles de réduction des risques visant à minimiser les risques d'ARIA et d'hémorragies intracérébrales (programme d'accès contrôlé et mise à disposition de matériel éducationnel).

Au total, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- concernant l'efficacité :
 - la quantité d'effet modeste observée versus placebo sur le score CDR-SB (critère de jugement principal) considérée comme non cliniquement pertinente (inférieure à la différence cliniquement pertinente minimale) au regard de l'échelle⁵⁰ ; des résultats similaires non cliniquement pertinents ont été rapportés sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé ADASCog-14⁵⁰ et sur le critère composite ADCOMS, ce dernier n'étant pas validé ; il est à noter que les hypothèses de l'essai sur le critère principal visaient dès la planification une différence faible en termes de CDR-SB de 0,373 sur une échelle de 18 points, dont la pertinence clinique n'apparaît donc pas justifiée, ayant requis l'inclusion de 1795 malades pour la détection statistique de cet effet avec une puissance de 90%, éthiquement discutable ;
 - la potentielle levée de l'aveugle due à la proportion plus importante d'EI liés à la perfusion dans le groupe lécanémab par rapport au groupe placebo (plus d'1 malade sur 4 dans le groupe traité versus moins d'1/10 dans le groupe placebo), ce qui est particulièrement pertinent dans le cas d'un critère d'évaluation principal évalué par les soignants et a pu contribuer à la différence observée entre les deux groupes.

⁵⁰EPAR de LEQEMBI (lécanémab)

- 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 ;
- l'effet du lécanémab sur la modification du cours de la maladie n'a pas été formellement démontré ; aucune évaluation du pourcentage de patients évoluant du stade de troubles cognitifs légers à la démence au stade léger, du délai jusqu'à la perte d'autonomie, jusqu'à la perte de capacité à des activités basiques de la vie quotidienne ou jusqu'à l'entrée en institution n'était prévue au protocole ;
- une proportion importante de données manquantes à 18 mois (17 % dans le groupe lécanémab versus 13 % dans le groupe placebo), alors que l'analyse MMRM repose sur une hypothèse de données manquantes en lien avec les seules observations des scores et surestimation possible de l'effet du traitement ; une analyse supplémentaire davantage conservatrice avec imputation des données manquante de type « worst case » sollicitée par l'EMA a notamment rapporté des résultats de plus faible ampleur avec une différence de 0,25 points sur le critère de jugement principal CDR-SB entre les deux groupes renforçant les incertitudes sur l'effet du traitement ;
- les données comparatives robustes d'efficacité limitées à 18 mois et par conséquent les incertitudes sur l'efficacité à long terme dans ce contexte de maladie chronique ;
- les incertitudes sur la durée idéale de traitement et ses modalités d'arrêt, le RCP précisant uniquement l'arrêt nécessaire du traitement en cas d'évolution à un stade modéré de MA ;
- concernant la transposabilité des données à la population susceptible d'être traitée :
 - l'AMM ayant reposé uniquement sur une seule étude pivotale induisant des incertitudes sur la reproductibilité des résultats reposant de plus sur une population issue d'analyses post-hoc dans un sous-groupe peu représenté et non stratifié, faisant suite à un essai de phase IIb négatif ;
 - une proportion élevée (70%) de patients non randomisés après la sélection dans l'étude (la grande majorité de ceux-ci ne remplissant pas les critères d'inclusion/non inclusion), soulevant un questionnement sur la validité externe et donc la généralisation de ces résultats à la population des malades ; il est notamment à noter l'exclusion de certaines populations spécifiques dans l'étude CLARITY-AD dont :
 - les patients atteints de la maladie d'Alzheimer à transmission autosomique dominante ou de syndrome de Down (trisomie 21), pouvant être associés à un risque accru d'angiopathie amyloïde cérébrale ou d'ARIA ;
 - les patients ayant des antécédents d'accident ischémique transitoire (AIT), d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de convulsions dans les 12 mois avant l'inclusion ;
 - les patients âgés de plus de 90 ans, pour une maladie dont l'âge moyen des patients atteints en France selon l'ALD est autour de 85 ans ;
 - les patients ayant un score GDS (échelle de dépression gériatrique) ≥ 8 lors de la sélection ;
 - une population relativement hétérogène entre les patients atteints de troubles cognitifs légers (ayant représenté la majorité (62 %) des patients inclus dans l'étude pivotale) et ceux atteints de démence légère, pour laquelle les effets attendus d'un traitement peuvent être différents, et notamment la perception de la balance bénéfice-risque ; ces deux populations n'ont de plus pas la même histoire naturelle : si l'évolution est inéluctablement l'aggravation plus ou moins lente mais toujours irréversible dans le cas du syndrome démentiel, *a contrario* les

patients atteints de troubles cognitifs légers présentent un risque évolutif vers le syndrome démentiel très élevé mais n'étant toutefois pas systématique et d'évolution lente

- les mises en gardes relatives à l'utilisation du traitement en cas de traitement antithrombotique associé dans un contexte où les patients concernés par l'indication de LEQEMBI (lécanémab) sont fréquemment polymédiqués et sous traitement antithrombotique ; la prise d'anticoagulants constitue une contre-indication à la mise sous traitement par lécanémab au regard du risque hémorragique avec notamment des hémorragies intracérébrales ayant été rapportées chez des patients recevant à la fois du lécanémab et des anticoagulants ; des hémorragies intracérébrales ont également été rapportées chez des patients recevant des agents thrombolytiques (par exemple, activateur tissulaire du plasminogène) pendant leur traitement par le lécanémab ;
 - l'étude pivotale a été réalisée majoritairement aux Etats-Unis et a inclus peu de centres français (3,3 % des patients randomisés) ; des doutes persistent ainsi sur la prise en charge potentiellement différente de ces patients ;
- concernant la tolérance
- le profil de tolérance du médicament associé à des EI impliquant une surveillance étroite et nécessaire ; si les ARIA apparaissent en général au début du traitement et sont souvent asymptomatiques, des événements graves et mettant en jeu le pronostic vital, tels que des convulsions ou un état de mal épileptique, peuvent rarement survenir ; le profil de tolérance est également marqué par des risques d'hémorragies intracérébrales > 1 cm, notamment des événements fatals survenus chez des patients ayant reçu des anticoagulants ou des agents thrombolytiques (par exemple, activateur tissulaire du plasminogène) sous lécanémab ;
 - si la population homozygote a été exclue de l'AMM sur la base notamment des analyses supplémentaires de tolérance dans cette population avec une fréquence plus importante d'ARIA rapportées (45 % d'ARIA chez les homozygotes sous lécanémab vs 22 % sous placebo), il est à souligner que l'incidence des ARIA sous lécanémab n'était pas négligeable dans les autres sous-populations concernées et augmentées de façon significative dans le groupe lécanémab (13 % chez les non porteurs et 19 % chez les hétérozygotes, respectivement versus 4% et 9% dans le groupe placebo) ;
 - des incertitudes sur l'applicabilité de la surveillance de ces EI (notamment en termes de fréquence des IRM) et de l'ensemble des mesures de minimisation des risques ;
 - une proportion élevée et différentielle de réactions au site de perfusion (plus d'1 malade sur 4 dans le groupe traité versus moins d'1/10 dans le groupe placebo) ayant pu être à l'origine d'une levée (probabiliste) de l'aveugle,
 - les incertitudes sur la tolérance à long terme du médicament et notamment les conséquences relatives à l'accélération de la progression de la maladie d'Alzheimer due à l'atrophie cérébrale induite par l'ARIA, risque important potentiel rapporté dans le plan de gestion des risques (PGR).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de LEQEMBI (lécanémab) sur la morbi-mortalité.

L'impact sur la qualité de vie n'a pas été démontré.

Enfin, le lécanémab a un profil de tolérance (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). (cf. rubrique « 3.5. Modification du parcours de soins »).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de LEQEMBI (lécanémab) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante. 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 s'agit d'un problème majeur de santé publique (cf. rubrique « 2. Environnement médical »).

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée 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) ; elles 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) 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.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d’un éventuel comparateur cliniquement pertinent

LEQEMBI 100 mg/ml (lécanémab), solution à diluer pour perfusion n’est pas susceptible d’être innovant dans l’indication considérée 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). Le traitement évalué n’est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert. 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.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de LEQEMBI (lécanémab) dans l'indication pour le 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).

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Annexes

6.1 Récapitulatif des principaux éléments ayant conduit à l'obtention de l'AMM de LEQEMBI (lécanémab) – source : EPAR de LEQEMBI (lécanémab)

6.1.1 Première demande d'AMM dans l'indication de traitement de fond chez les patients adultes atteints de troubles cognitifs légers et de démence au stade léger dus à la maladie d'Alzheimer (maladie d'Alzheimer débutante)

« Importance of favourable and unfavourable effects

The confirmatory evidence comes from a single pivotal without replication of the results, in the context of a failed Phase 2 dose finding study which did not meet its primary endpoint.

While statistically significant, the observed effects in the main clinical outcomes are considered small. The differences versus placebo are below the assumed minimal clinically important change in CDR-SB, the primary endpoint, and in ADAS-Cog14, the first key clinical endpoint. Moreover, although the statistical significance of the primary endpoint is acknowledged, it is highlighted that the study has been powered to show a very small effect size, mitigating the strength of the results. Importantly, the SAG experts *considered by consensus that the observed differences in favour of Leqembi are not clinically relevant and meaningful for the patients.*

Additionally, the Phase 2 and Phase 3 results do not allow to relate the pharmacodynamic effects to relevant clinical outcomes, and question whether amyloid burden reduction is truly associated with a clinical benefit. A poor correlation between change from baseline in amyloid PET using centiloids and change from baseline in main clinical endpoints was observed. Moreover, these concerns are also supported by non-convincing PK/PD outcomes. Only proof of mechanism has been established. The proof of concept has not been sufficiently shown. Moreover, the experts of the SAG-N noted *the lack of association between the changes on pathology (B-amyloid load) and the changes in the cognitive function at the individual level.*

It should also be stressed that the concerns about long-term efficacy together with the poor correlation between brain amyloid load and clinical endpoints did not allow to establish the demonstration of disease modifying properties. A strong concern is also the observed effect size in the ApoE4 carriers, as this population is particularly at risk for AD. The Phase 3 study results point to an even smaller effect size in the homozygous ApoE4 carriers compared to non-carriers. This is even more puzzling given the hypothesis of the applicant on the mechanism of action which should be more suited to ApoE4 carriers.

The strong concerns about a small benefit of lecanemab for the patients with EAD need to be balanced against the safety concerns identified.

Overall, the most important safety concerns regarding the safety profile of lecanemab is the frequent occurrence of ARIA events. Although events were mostly asymptomatic and of low grade, serious events occurred, including cerebral macrohaemorrhages and seizures.

Events of ARIA-E and ARIA-H were very commonly observed in the overall population and even more so in the APOE4 carriers, especially in homozygous patients. In the overall population, 20.6% of the ARIA-H events were severe, 8.4% of the ARIA-H events were symptomatic and 3% were serious. Also, the incidence of symptomatic ARIA-E and ARIA-H were noticeable in APOE4 homozygotes (9.2% and 3.5% respectively). Most cases of ARIA-H were ongoing at the end of the study. ARIA related AEs leading to withdrawal is 10,6% in the same population if treated by lecanemab. The occurrence of these events was higher in the lecanemab group as compared to placebo. Following an initial event of ARIA, the rate of recurrence on resumption of treatment with lecanemab is very common.

An important concern is that real world ARIA occurrences and consequences may be more severe if, in some settings, there are challenges to the full implementation of the risk-minimisation measures proposed (especially the monitoring MRIs), if the patient population treated presents more comorbidities than the trial population, and if clinicians are less expert than those who participated in the randomized trial.

The death of a patient following tPA treatment for a cerebral artery occlusion raises the question of the loss of chance of getting effective emergency treatment vs increased risk of ARIA-H. This concern was also raised by the SAG-N experts.

In addition, the CHMP early contact with patient and consumer organisations, stated that “*ARIA were perceived as scary and worrying*”. In particular, patients who have a good quality of life may not accept any life threatening or very serious side effects.

While all events of ARIA-E resolved in the pivotal study, a recent review suggests a detrimental effect of anti- β amyloid antibodies on the brain volume associated with the frequency of ARIA-E. In addition, information on stabilisation on the ARIA-H events are lacking, thus uncertainties remain with regards to the long-term impact of these events.

Balance of benefits and risks

Overall, the benefit-risk balance of lecanemab is negative. All available evidence has been evaluated and having considered the magnitude of the benefits and risks, and the associated uncertainties, the CHMP considers that the effect size observed in main clinical outcomes is small, with a diminished response in ApoE4 homozygous carriers, and the safety of lecanemab is not sufficiently demonstrated.

Lecanemab treatment causes amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) in a significant proportion of treated patients. Clinical consequences may be serious in some patients and may include seizures and intracerebral haemorrhage; Notably, this risk is particularly pronounced in apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) homozygote carriers. »

Additional considerations on the benefit-risk balance

- SAG-Neurology (SAG-N) answers to CHMP questions for Leqembi
- The SAG is asked to comment on the clinical relevance of ARIA-Es and ARIA-Hs and the manageability of these imaging abnormalities in clinical practice
- Third parties

Conclusions

The overall benefit/risk balance of Leqembi is negative. »

6.1.2 Seconde demande d'AMM dans un périmètre restreint (= AMM octroyée) ayant exclu les patients porteurs homozygotes de l'apolipoprotéine E ε4 et correspondant in fine aux patients n'ayant qu'une seule copie ou aucune copie du gène ApoE4

« Importance of favourable and unfavourable effects

The confirmatory evidence comes from a single pivotal trial in a sufficient number of AD patients.

Efficacy has been sufficiently demonstrated in the overall study population. Efficacy in the restricted population of APOE4 non-carriers and heterozygous patients is consistent with this with an estimated treatment effect in the primary endpoint on CDR-SB scale over 18 months of 0.535 (95% CI: (0.293, 0.778)), corresponding to 33.5% less decline with LEC10-BW compared to PBO.

While statistically significant, the observed effects in the main clinical outcomes for the overall population were considered small. A discussion of the minimal clinically important change in CDR-SB, the primary endpoint, and in ADAS-Cog14, the first key clinical endpoint is a matter of ongoing debate. The statistical significance of the primary endpoint has already been acknowledged, and the clinical meaningfulness is supported by additional analyses for progressors and delay in progression time to event analyses as well as favourable effects in patient reported outcomes.

Key clinical secondary endpoints (ADAS-Cog14 and ADCS-MCI-ADL) supported the primary endpoint in favour of LEC10-BW for the restricted Noncarrier and Heterozygous APOE4 Carrier Population.

The model-based time-saved analyses suggest that the placebo group reached the 18-month level of decline in CDR-SB of the LEC10-BW group 6.1 months earlier. The effect size was slightly larger than in the overall population indicating that the results were not driven by the homozygous population. There is currently no biologically plausible explanation for the apparent lack of efficacy in the homozygous APOE4 carriers.

The majority of the various analyses indicate a risk reduction of 34% to progress to the next stage of AD with LEC10-BW in the Noncarrier and Heterozygous APOE4 Carrier Population. These findings are indicating relevant changes to patients and their ability to think and function.

Although without randomised control, the 36 months results of the delayed-start phase indicate that the trajectories in the decline continue to stay separated. When read in accordance with the applicable Guidelines on the clinical investigation of medicines for Alzheimer's disease (CPMP/EWP/553/95 Rev.2), this supports the notion that the benefit may not be merely symptomatic.

The safety profile of lecanemab is driven by the frequent occurrence of IRR and ARIA (-E and -H) events, which is a known class effect of anti-amyloid treatment (Yadollahikholes and Rojas, 2023). Serious clinical consequences of ARIA (including seizures and macroscopic intracerebral haemorrhage) are uncommon in the overall study population, and there was no substantial difference in mortality between the treatment arms in the clinical studies (PBO (7/897 [0.8%]) and LEC10-BW (6/898 [0.7%])). In total, four death cases with ARIA and/or ICH have been reported postmarketing, with seizures preceding the fatal events but lacking a genotype pattern. It needs to be considered that the postmarketing fatal events derive from spontaneous sources and information is scarce. A category 1 PASS (an EU Lecanemab All-Patient Study, registry-based) will be in place to address this uncertainty.

The now proposed indication for lecanemab accounts for the fact that the risk of ARIA-E and ARIA-H was found highest in homozygous APOE4 carriers and comprises only heterozygous and noncarriers of APOE4.

ARIA events were mostly asymptomatic and of radiographically mild or moderate severity; however, serious and symptomatic ARIA occurred more frequently in homozygous APOE4 carriers as compared

to noncarriers and heterozygous APOE4 carriers. Symptomatic ARIA mainly presented with headache, confusional state, dizziness, and nausea; cerebral macrohaemorrhages and seizures rarely occurred as severe presentation. Postmarketing data (from markets where the unrestricted population is eligible for treatment with lecanemab) contribute to the finding that seizures can occur in patients presenting with ARIA and lecanemab treatment. Events of ICH have been reported in the postmarketing setting but background information is scarce. Overall, the postmarketing data mainly from the US market and covering approximately 18 months of treatment appear to be in line with the clinical study data with regard to the time-to-onset and severity of events, the involvement of APOE4 carriers, the concurrent appearance of ARIA-H with ARIA-E, and the symptoms reported (including seizures).

Patients with Alzheimer's disease can have several risk factors that predestine them for ARIA events or ICH >1 cm, i.e. higher age, APOE4 carrier status, a history of stroke or cerebral microhaemorrhages, antithrombotic/ anticoagulant use, and vascular risk factors. Therefore, determination of eligibility for treatment with lecanemab is crucial and appropriate risk minimisation including monitoring and management of ARIA need to be applied.

The most important risk factor for ARIA especially in patients treated with anti-amyloid treatment is the APOE4 homozygous genotype that predisposes patients for ARIA being more likely symptomatic and severe as compared to noncarriers and heterozygous APOE4 carriers (Doran et al., 2024). Based on the study 301 core data, homozygous APOE4 carriers were found almost 3-times as likely to suffer from total ARIA-E and ARIA-H events, and 5-times as likely to suffer from symptomatic ARIA-E and SAEs of ARIA-E compared to heterozygous APOE4 carriers. The incidence of ICH was found twice as high for homozygous carriers as compared to heterozygous carriers of APOE4.

Thus, restricting the indication to noncarriers and heterozygous carriers of APOE4 as proposed by the applicant is reasonable to further reduce the risk of

- severe, serious and symptomatic ARIA,
- seizures, since seizures are expected to occur more frequently in patients with severe and serious ARIA.
- ICH > 1 cm, which was highest in the homozygous APOE4 carriers (LEC 10 mg /kg BW: 1.4%) versus 0 in the placebo group. In the now proposed patient population (noncarriers and heterozygous APOE4 carriers), 4 patients (0.5%) had TEAEs of ICH > 1 cm; thus, the incidence is considered to remain within the placebo rates from AD trials, which is (0.4% - 1%) over 18 months as reported by Honig et al. (2024).
- ARIA recurrence, as this depends on the number of APOE4 alleles, consistent with the generally increased risk of ARIA with the number of APOE4 alleles

ARIA is related to the presence of amyloid in cerebral blood vessels walls (cerebral amyloid angiopathy; CAA) in patients with AD. Existing cerebral microhaemorrhages are a risk factor for developing significant ARIA-E and ARIA-H with lecanemab, which aims at the removal of amyloid. Moreover, the APOE4 allele can predict severe CAA (Ringman, et al., 2014).

CAA was confirmed (suspected) to be involved in two (one) of the three fatal cases related to ARIA and/ or ICH in the 301 OLE study, and 2 of the 3 patients were APOE4 homozygous carriers. One of the two subjects additionally received antithrombotic medication (tPA) for cerebrovascular accident. The sum of risk factors in this patient is considered a worst-case scenario, which will be avoided with the RMMs delineated in the product information:

Section 4.3 of the SmPC accounts for the risk of severe CAA excluding patients with MRI findings of >4 microhaemorrhages or an area of superficial siderosis on pre-treatment MRI, which is considered adequate to address this risk.

In addition, antithrombotic use is a significant risk factor for developing ARIA-H and ICH (macrohaemorrhages) (Doran et al., 2024). The measures proposed in the SmPC, including a warning in section

4.4 with regard to initiation of thrombolytics in patients treated with lecanemab and description of ICH in section 4.8 are considered to address this risk, while AD patients with ongoing anticoagulant treatment are not considered to be sufficiently covered by the present RMMs given that the data on concomitant anticoagulant treatment are scarce and resulted in 2 (APOE4 carrier) patients with intracerebral haemorrhage. Therefore, a contraindication for ongoing anticoagulant treatment has been included in section 4.3.

It needs to be mentioned that there were three additional fatal cases in the postmarketing setting in patients who experienced ARIA-E, including 2 reports of concurrent ARIA-E and ARIA-H, all from spontaneous sources in the US. There was also a single fatal spontaneous post-marketing report of ICH > 1 cm from the US. Autopsy in these death cases was either not performed or unknown to have been performed. Two of the fatal events have been considered as possibly related to lecanemab by the reporting HCP.

The post-hoc restriction to the non-carrier and heterozygous APOE4 subgroup is also justifiable from an efficacy perspective since the results were not driven by the homozygous population and even seem to be more favourable than in the Overall population.

The proposed Controlled Access Programme further reassures on the strict adherence to certain RMMs, which is regarded as necessary for the safe use of Leqembi. Furthermore, a EU registry will be set up and an all-patient EU study (category 1 PASS) performed.

In summary, the restricted indication with exclusion of homozygous APOE4 carriers from treatment with lecanemab, together with application of additional risk minimisation measures is considered appropriate to reduce the risk of severe and symptomatic ARIA and its consequences for patients treated with lecanemab in clinical practice. Moreover, the additional measures, including Healthcare Professional Guide and Checklist, patient alert card, follow-up questionnaire, trainings programmes for ARIA and educational material, as well as a PASS study to evaluate drug utilisation and prove the effectiveness of these measures, are considered extensive and appropriate to address the risk of ARIA and ICH with lecanemab treatment postmarketing. The proposals for risk minimisation measures and additional pharmacovigilance by the applicant will also be able to provide additional information for the extensively explored long-term consequences of ARIA and brain volume differences.

Balance of benefits and risks

Overall, the benefit-risk balance of lecanemab is considered favourable for a restricted population of Noncarrier and Heterozygous APOE4 carriers.

The provided post-hoc analyses are in support of a better safety and at least comparable efficacy profile in this restricted population compared to the originally proposed population including APOE4 homozygous carriers.

The incidence of severe, serious and/ or symptomatic ARIA events and their consequences is acceptably low when excluding homozygous APOE4 carriers. The safety profile of lecanemab is considered acceptable in the newly proposed restricted indication taking into account further safety measure in the product information together with the extensive additional pharmacovigilance measures proposed in the postmarketing setting, which include a category 1 PASS (EU Lecanemab All-Patient Study, registry-based).

The CHMP therefore considers that, efficacy and safety of lecanemab has been sufficiently demonstrated in the noncarrier and heterozygous APOE4 carrier population.

Additional considerations on the benefit-risk balance

Third-Party Interventions

Several letters have been sent to the European Medicines Agency, almost unanimously supporting the approval of Leqembi. The senders include healthcare professionals, including European Neurological, Psychiatric or Alzheimer's associations, advocacy associations and individual patients or family members of patients.

Specific aspects raised in the above mentioned third party interventions were:

- The unmet need in the face of an inexorable and deeply invalidating disease;
- Primary and secondary endpoints were met in clinical trials, with significant slowing of disease progression and meaningful benefits observed in cognitive and functional decline, improving quality of life for patients and caregivers;
- Postmarketing safety data show that the risks are manageable in a real world setting with appropriate patient selection and monitoring ;
- Offers for support for post-marketing safety studies and registries to monitor long-term safety and effectiveness ;
- Patient surveys that – while hampered by methodological limitations and insufficient specification of the methods – can be interpreted as supporting the meaningfulness of the efficacy profile described.

Conclusions

The overall benefit/risk balance of Leqembi is positive subject to the conditions stated in section 'Recommendations'. Divergent positions are appended to this report ».

6.2 Critères d'évaluation de la sévérité radiologiques des ARIA et adaptations du traitement dans l'étude CLARITY-AD

Tableau 4.CLARITY AD – Critères d'évaluation de la sévérité radiologique des ARIA

Type d'ARIA	Sévérité à l'IRM		
	Léger	Modéré	Sévère
ARIA-E	Hyper-intensité FLAIR confinée au sillon et/ou au cortex/matière blanche sous-corticale limitée à un seul site < 5 cm.	Hyper-intensité FLAIR de 5 à 10 cm, ou sur plus d'un site, chacun mesurant < 10 cm	Hyper-intensité FLAIR mesurant > 10 cm, avec gonflement gyral effacement sulcal associés. Un ou plusieurs sites d'implication distincts peuvent être notés
ARIA-H micro-hémorragiques	≤ 4 nouvelles microhémorragies	5 à 9 nouvelles microhémorragies	10 ou plus nouvelles microhémorragies
ARIA-H sidérose superficielle	1 zone focale de sidérose superficielle	2 zones focales de sidérose superficielle	> 2 zones focales de sidérose superficielle

Tableau 5. CLARITY AD – Adaptation du traitement en cas d'ARIA-E

Symptômes ou sévérité radiologique	Action sur le traitement	Visites de suivi de tolérance avec IRM requises	Reprise du traitement
Asymptomatique, sévérité radiologique légère	Aucune	Visites environ 30 jours, 60 jours (visites non programmées) et 90 jours (visites programmées ou non) après l'identification de l'événement, même s'il a été résolu IRM effectuée conformément au calendrier des évaluations	Non applicable
Symptomatique ou sévérité radiologique modérée ou sévère	Suspendre temporairement l'administration du traitement lors de la 1ère et 2ème survenue de l'événement. Arrêt du traitement en cas de survenue d'un 3ème événement	Environ 30 jours (visite non programmée), puis 90 jours (visites programmées ou non) après la première survenue de l'événement, même si résolu, Puis visite tous les 30 jours (visites programmées ou non) jusqu'à la résolution radiologique ou clinique de l'ARIA-E	Reprise du traitement en cas de résolution radiologique et clinique Peut survenir au total 2 fois au cours du traitement
Symptomatique ou ARIA-E de sévérité radiologique sévère associé à un EIG	Arrêt du traitement Rapporté comme un EI grave	Environ 30 et 90 jours (visites programmées ou non) après la première survenue de l'événement Si l'événement n'est pas résolu, tous les 30 jours jusqu'à ce que l'ARIA-E soit résolu radiologiquement ou cliniquement	Reprise du traitement non autorisée

Tableau 6. CLARITY AD – Adaptation du traitement en cas d'ARIA-H

Symptômes ou sévérité radiologique	Action sur le traitement	Visites de suivi de tolérance avec IRM requises	Reprise du traitement
Microhémorragie asymptomatique	Aucune	Aucune	Non applicable
Sidérose superficielle asymptomatique	Aucune	Aucune	Non applicable
Microhémorragie symptomatique	Suspendre temporairement l'administration du traitement lors de la 1ère et 2ème survenue de l'événement. Arrêt du traitement en cas de survenue d'un 3ème événement	Environ 30 jours (visite non programmée) après la première survenue de l'événement, même si résolu Puis visite tous les 30 jours (visites programmées ou non) jusqu'à la stabilisation radiologique (absence de détérioration depuis la dernière IRM) ou la résolution des symptômes	Reprise du traitement dès de résolution/stabilisation de l'événement Peut survenir au total 2 fois au cours du traitement
Sidérose superficielle symptomatique			
Macro-hémorragie (<10 cm) unique, symptomatique ou non			

Multiple (>10) micro-hémorragies, symptomatiques ou non	Suspendre temporairement l'administration du traitement lors de la 1ère et 2ème survenue de l'événement. Si >10 ARIA-H microhémorragies cérébrales : en cas de nouvelles microhémorragies, arrêt du traitement		
---	---	--	--